

118  
168

# ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

**A B O G A D O S**

Carrera 11A No. 94-76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia  
Tel: (571) 6162051 - Fax (571) 6161809  
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2480/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
E. S. D.

Re: Expediente No. 02089183  
Solicitud de patente a nombre de  
**NOVARTIS AG**

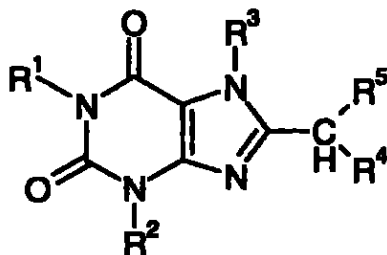
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 02-089183- 00008-0000  
Fee: 2007-04-12 15:32:25 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tr. 11 PATENTEEYII  
Ene: 379 FASENACIONALI  
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 14298 notificado por fijación en lista el 11 de diciembre de 2006, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1911, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de nueve (9) reivindicaciones y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 7, 9 y 10 que hacían referencia al uso de un compuesto de acuerdo con la presente solicitud.
- 1.2 Se renumeraron las antiguas reivindicaciones 8, 11 y 12, como las nuevas reivindicaciones 7, 8 y 9 respectivamente.
- 1.3 Se limitaron los sustituyentes contemplados en las reivindicaciones 1 y 2 para los términos genéricos alquilo, alquilcarboniloxialquil, alcoxi, alquiltio, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, entre otros. De esta manera, las reivindicaciones 1 y 2 quedarán del siguiente tenor:

*"1. Un compuesto de la fórmula*



*en una forma libre o de sal, donde*

$R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi  $C_1-C_{10}$  o alquiltio  $C_1-C_{10}$

$R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$ , hidroxialquilo  $C_1-C_{10}$ , alquil  $C_1-C_{10}$ , carboniloxialquilo  $C_1-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$  alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquil  $C_1-C_{10}$  tioalquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquil  $C_1-C_{10}$  alquilo  $C_1-C_{10}$ , heterociclilalquilo  $C_1-C_{10}$ , aril  $C_1-C_{10}$  alquilo  $C_1-C_{10}$  en los cuales el anillo arilo del mismo está opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros, o está opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de alcoxi  $C_1-C_{10}$ , amino, alquil  $C_1-C_{10}$  amino, dialquil  $C_1-C_{10}$  amino, acil  $C_1-C_{10}$  amino, halógeno, hidroxí, aminosulfonilo, alquil  $C_1-C_{10}$  aminosulfonilo, dialquil  $C_1-C_{10}$  aminosulfonilo, alquil  $C_1-C_{10}$  sulfonilamino o dialquil  $C_1-C_{10}$  aminosulfonilamino,

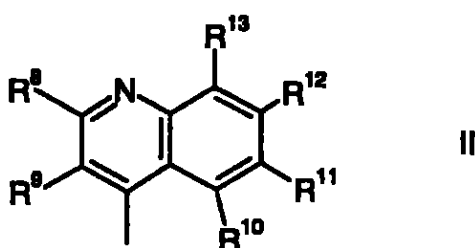
$R^3$  es hidrógeno o un alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi  $C_1-C_{10}$  o alquiltio  $C_1-C_{10}$

$R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{10}$

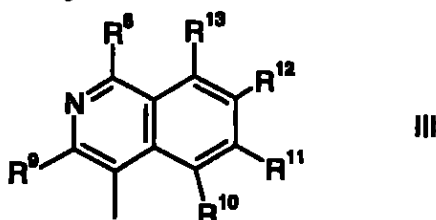
$R^5$  es un grupo quinolinilo, isoquinolinilo u oxodihidroisoquinolinilo opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros y opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, ciano, hidroxí, alquilo  $C_1-C_{10}$ , hidroxialquilo  $C_1-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$  alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquil  $C_1-C_{10}$  tioalquilo  $C_1-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$  alquiltio  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_1-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$  carbonilo, alquinilo  $C_1-C_{10}$ , carboxilo, acilo  $C_1-C_{10}$ , un grupo de la fórmula  $-N(R^6)R^7$ , arilo opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi  $C_1-C_{10}$  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  $C_1-C_{10}$  opcionalmente substituido por hidroxí o alcoxi  $C_1-C_{10}$ , o uno de  $R^6$  y  $R^7$  es hidrógeno y el otro es acilo  $C_1-C_{10}$  o  $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significa un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros.

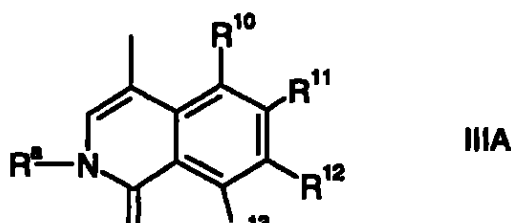
2 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en la cual  $R^5$  es un grupo quinolinilo de la fórmula



o un grupo isoquinolinilo de la fórmula



o un grupo oxodihidroisoquinolinilo de la fórmula



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  $C_1-C_{10}$ , hidroxialquilo  $C_1-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquil  $C_1-C_{10}$ , tioalquilo  $C_1-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$ , alquiltio  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$ , carbonilo, alquinilo  $C_2-C_{10}$ , carboxilo, acilo  $C_1-C_{10}$ , un grupo de la fórmula  $-N(R^6)R^7$ , arilo opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi  $C_1-C_{10}$  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  $R^8$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ .

El sustento para la inclusión limitante en el número de carbonos de los substituyentes que aparecen resaltados anteriormente, se encuentra especificado desde la página 2, línea 16 hasta la página 5, línea 24.

- 1.4 Adicionalmente, se introdujo la definición para el substituyente  $R^{13}$  dentro de la reivindicación 6, toda vez que no aparecía definido dicho substituyente para los compuestos (i) a (x). Esta inclusión tiene su sustento desde la página 11, línea 24 hasta la página 12, línea 2, donde los ejemplos 7, 10, 15, 35, 45, 49, 55, 60, 68 y 70 corresponden a los compuestos enunciados en la reivindicación 6 respectivamente. Además, esto se puede corroborar en la página 68 de la descripción donde se señala que  $R^{13}$  es H en todos los ejemplos excepto los números 56 donde es F, y 65 y 66 donde es Br.
- 1.5 De otra parte, se procedió a enmendar unos errores de forma presentes en la descripción de esta solicitud. Es así que en la página 67, línea 15, se reemplazó la expresión "Ejemplos 1 a 70" por la expresión correcta "Ejemplos 1 a 87". Esta modificación resulta evidente, toda vez que la tabla de ejemplos llega hasta el ejemplo 85 y en las páginas 91 y 92 de la descripción se encuentran los dos ejemplos restantes 86 y 87.
- 1.6 También se corrigió un error de mecanografía en la página 78 para el substituyente  $R^8$  del ejemplo 82, donde se cambió la expresión errónea " $N(CH_3)_3$ " por la expresión correcta " $N(CH_3)_2$ ". Esta modificación también resulta evidente toda vez que mediante la segunda expresión se obtiene el grupo substituyente 1-dimetilamino del compuesto preparado mediante el Método N, divulgado en la página 87 línea 19 hasta la página 88 línea 9.
- 1.7 Al final de la página 78 y comienzo de la página 79 de la descripción aparecen dos ejemplos con el mismo número (83), a fin de diferenciarlos, se procedió a nombrar el segundo ejemplo 83 como el ejemplo 83a en la página 80 de la descripción.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían la materia objeto inicialmente presentada, además las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio tampoco amplían de forma alguna el alcance de la invención, por el contrario lo limita y lo hace claro, encontrándose dichas

71

reivindicaciones debidamente sustentadas por la descripción de la presente solicitud.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 07-25,817 de 29 de marzo de 2007, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

## **2. Claridad de la Solicitud**

En cuanto a los términos genéricos que objetó el examinador en las reivindicaciones 1 y 2, atentamente manifiesto que a la luz de la limitación incluida en dichas reivindicaciones queda cabalmente superada la objeción respecto a dichos términos.

De otra parte, en cuanto a la antigua reivindicación 7, me permito decir que esta ya no hace parte de la materia objeto ahora reivindicada, con lo cual queda cabalmente superada la objeción planteada.

## **3. Reivindicaciones de uso**

Respecto a las antiguas reivindicaciones 9 y 10, atentamente manifiesto que las mismas fueron canceladas del juego de reivindicaciones que se presenta con este memorial. Así las cosas, también queda cabalmente superada la objeción de reivindicaciones de uso, planteada por el examinador en su concepto técnico 1911.

En resumen, habiendo cumplido a cabalidad con los requerimientos planteados por el examinador en cuanto a la claridad de la solicitud y a reivindicaciones de uso, atentamente solicito sea concedido el beneficio de patente de invención para la solicitud de la referencia.

Señor Superintendente,

  
JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

3039

172

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 02-089183-00008-0000  
Fec: 2007-04-12 15:32:26 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tm. 11 PATENTE(Y)  
Eve: 379 FASENACIONALI  
Act 444 RESPUESTAREQUE Folio: 18

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 23,817  
FECHA : MARZO 29 DE 2007

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE              | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|--------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| ESCORBAR URIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00119-6 | 63067336 | 29/03/2007 | 11,637,000.00 |

##### C O N C E P T O #####

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES  | 99,000.00      |
|       |             | TOTAL :                        | 99,000.00      |

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

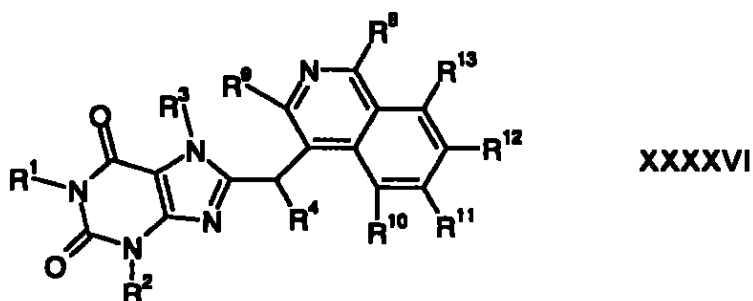
RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

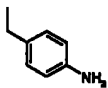
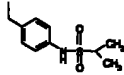
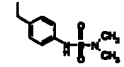
y el sólido resultante se separó por filtración. El lavado con agua y secado bajo alto vacío a 50°C dio el bromohidrato del ácido (6-hidroxi-isoquinolin-4-il)-acético [MH]<sup>+</sup> 204.4. Este intermediario (0.15g, 0.53mmol) se suspendió en DMF (2ml) y se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.22g, 1.58mmol) seguido por yoduro de etilo (0.085 ml, 1.08mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La concentración y purificación por cromatografía en columna de sílice instantánea (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 10:1) dio el éster etil del ácido (6-etoxi-isoquinolin-4-il)-acético [MH]<sup>+</sup> 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.

#### Ejemplos 1- 87

Los compuestos de la fórmula I que tienen también la fórmula



donde R<sup>1</sup> hasta R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> hasta R<sup>13</sup> son como se define anteriormente, en forma libre o de sal, y sus métodos para preparación, se muestran

|    |                 |                                                                                   |                                                                                   |                                  |                  |                       |     |      |       |
|----|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|-----------------------|-----|------|-------|
| 78 | CH <sub>3</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>                                 | H                                                                                 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                | 408 5<br>4            |     | B1   | 11+59 |
| 79 | CH <sub>3</sub> |  | H                                                                                 | OCH <sub>3</sub>                 | H                | 443 4<br>4            |     | B1+E | 3+29  |
| 80 | CH <sub>3</sub> |  | H                                                                                 | OCH <sub>3</sub>                 | H                | 549                   | 547 | F    |       |
| 81 | CH <sub>3</sub> |  | H                                                                                 | OCH <sub>3</sub>                 | H                | 549<br>M <sup>+</sup> |     | F    |       |
| 82 | CH <sub>3</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>                                 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                  | OCH <sub>3</sub>                 | OCH <sub>3</sub> | 467                   | 465 | N    | 11+23 |
| 83 | CH <sub>3</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>                                 |  | OCH <sub>3</sub>                 | OCH <sub>3</sub> | 507                   | 505 | O    | 11+23 |

78

7

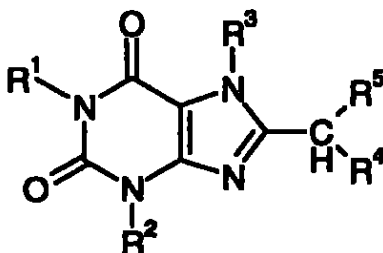
|     |                 |                                                   |                 |                                    |   |                       |     |   |       |
|-----|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------|---|-----------------------|-----|---|-------|
| 83a | CH <sub>3</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                   | H | 408                   | 408 | A | 11+53 |
| 84  | CH <sub>3</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H | M <sup>+</sup><br>435 |     | A | 11+54 |
| 85  | CH <sub>3</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | H | 422                   | 420 | A | 11+55 |

26

Reivindicaciones

## 1. Un compuesto de la fórmula

5



en una forma libre o de sal, donde

10  $R^1$  es hidrógeno o alquilo $C_1-C_{10}$  opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi $C_1-C_{10}$ , o alquiltio $C_1-C_{10}$ ,

$R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$ , hidroxialquilo  $C_1-C_{10}$ , alquil $C_1-C_{10}$  carboniloxialquilo $C_1-C_{10}$ , alcoxi $C_1-C_{10}$ alquilo $C_1-C_{10}$ , alquil $C_1-C_{10}$  tioalquilo $C_1-C_{10}$ , alquenilo $C_2-C_{10}$ , cicloalquil $C_3-C_8$ alquilo $C_1-C_{10}$ ,

15 heterociclilalquilo $C_1-C_{10}$ , aril $C_6-C_{10}$ alquilo $C_1-C_{10}$  en los cuales el anillo arilo del mismo está opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros, o está opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de alcoxi $C_1-C_{10}$ , amino, alquil $C_1-C_{10}$  amino, dialquil $C_1-C_{10}$ amino, acil $C_1-C_{10}$ amino, halógeno, 20 hidroxí, aminosulfonilo, alquil $C_1-C_{10}$ aminosulfonilo, dialquil $C_1-C_{10}$ aminosulfonilo, alquil $C_1-C_{10}$ sulfonilamino o dialquil $C_1-C_{10}$ aminosulfonilamino,

$R^3$  es hidrógeno o un alquilo $C_1-C_{10}$  opcionalmente substituido por 25 hidroxí, alcoxi $C_1-C_{10}$ , o alquiltio $C_1-C_{10}$ ,

$R^4$  es hidrógeno o alquilo $C_1-C_{10}$ ,

$R^5$  es un grupo quinolinilo, isoquinolinilo u oxodihidroisoquinolinilo opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros y

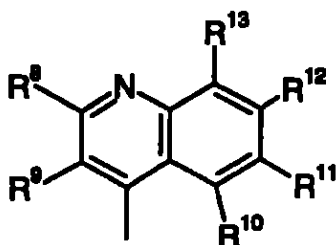
10  
177

opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, ciano, hidroxí, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxialquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>tioalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquiltioC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueniloC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>,  
 5 alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>carbonilo, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, carboxilo, aciloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo de la fórmula -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, arilo opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno o alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, 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  
 10 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituido por hidroxí o alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, o uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es hidrógeno y el otro es aciloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significa un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

15

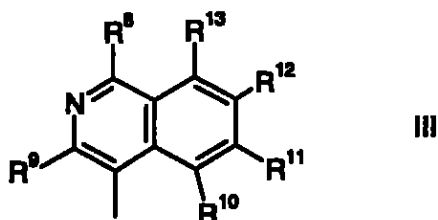
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en la cual R<sup>5</sup> es un grupo quinolinilo de la fórmula

20

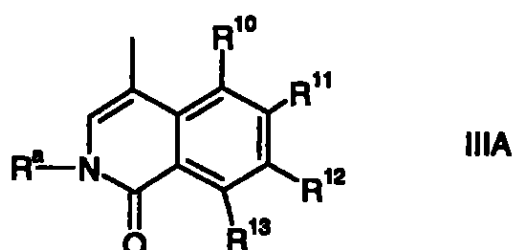


II

o un grupo isoquinolinilo de la fórmula



o un grupo oxodihidroisoquinolinilo de la fórmula



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 $C_1-C_{10}$ , hidroxialquilo $C_1-C_{10}$ , alcoxi $C_1-C_{10}$ , alquilo $C_1-C_{10}$ , alquilo $C_1-C_{10}$ tioalquilo $C_1-C_{10}$ , alcoxi $C_1-C_{10}$ , alquiltio $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alcoxi $C_1-C_{10}$ carbonilo, alquino $C_2-C_{10}$ , carboxilo, acilo $C_1-C_{10}$ , un grupo de la fórmula  $-N(R^6)R^7$ , arilo opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi $C_1-C_{10}$ , 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  $R^8$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ .

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

**R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente substituido por hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.**

**R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en el cual el anillo fenilo está opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)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,**

**R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente substituido por hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,**

20

**R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,**

**R<sup>5</sup> 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 de halógeno, ciano, carboxi hidroxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> o fenilo**

opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente substituido por hidroxí o alcoxi, o uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es hidrógeno y el otro es alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el 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.

10

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en el cual

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxí - alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en el cual el anillo fenilo está opcionalmente substituido por uno o dos substituyentes seleccionados de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cloro, bromo, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminosulfonilamino y está opcionalmente fusionado a un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno en el anillo,

20

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>5</sup> 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<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente

seleccionados de hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, hidroxil, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquencilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquencilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> o fenilo  
5 opcionalmente substituido por uno o dos substituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> 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

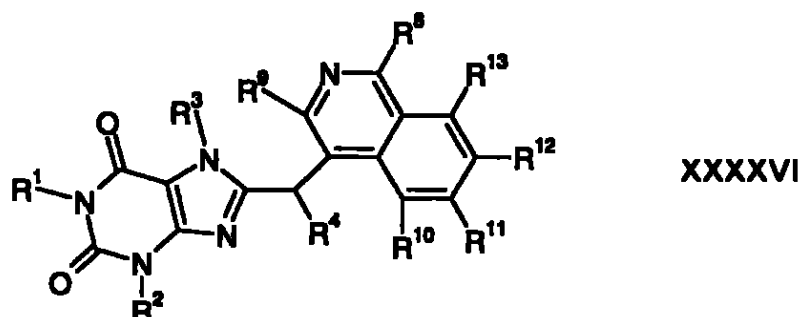
10

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente substituido por hidroxil o alcoxi o uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es hidrógeno y el otro es alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significan un grupo  
15 heterocíclico de 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el anillo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en el cual R<sup>5</sup> es un grupo isoquinolinilo de la fórmula III, en la cual R<sup>6</sup>  
20 es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significan un grupo heterocíclico 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  
25 uno o dos grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno; R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, hidroxil, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquencilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> 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.

6. Un compuesto de la fórmula XXXXVI



en forma libre o de sal, donde

(i)  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^2$  es  $(CH_3)_2CHCH_2$ ,  $R^3$  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  $OCH_3$  y  $R^{13}$  es hidrógeno; o

(ii)  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^2$  es  $(CH_3)_2CHCH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^{10}$  son cada uno H, y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno  $OCH_3$ ;  $R^{13}$  es hidrógeno; o

(iii)  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^2$  es  $(CH_3)_3CCH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^{10}$  son cada uno H, y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno  $OCH_3$ ;  $R^{13}$  es hidrógeno; o

(iv)  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^2$  es  $(CH_3)_2CHCH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son cada uno H,  $R^6$  es Cl y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno  $OCH_3$ ;  $R^{13}$  es hidrógeno; o

(v)  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^2$  es  $(CH_3)_2CHCH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^{10}$  son cada uno H,  $R^{11}$  es  $OCH_3$  y  $R^{12}$  es H;  $R^{13}$  es hidrógeno; o

(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  $OCH_3$ ;  $R^{13}$  es hidrógeno; o

(vii)  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^2$  es  $(CH_3)_2CHCH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$  y  $R^{12}$  son cada uno H y  $R^{11}$  es  $CH=C$ ;  $R^{13}$  es hidrógeno; o

(viii)  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^2$  es 4-(N-dimetilaminosulfonilamino)bencil,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno H y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno  $OCH_3$ ;  $R^{13}$  es hidrógeno; o

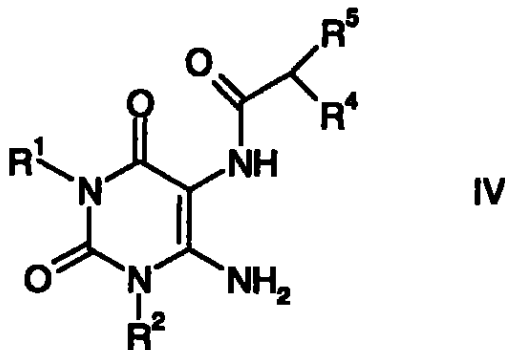
(ix)  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^2$  es  $HOCH_2CH(CH_3)CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno H y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno  $OCH_3$ ;  $R^{13}$  es hidrógeno; o

(x)  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^2$  es 1-metilciclopropilmetil,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno H y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno  $OCH_3$ ;  $R^{13}$  es hidrógeno.

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

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la 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

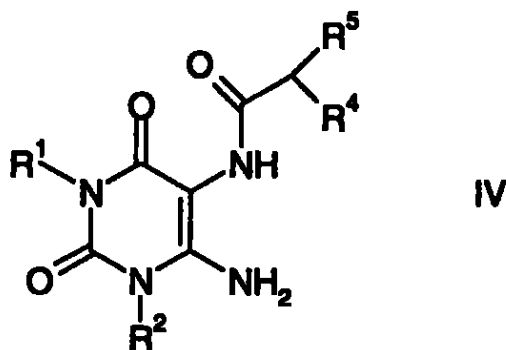
(b) para la preparación de un compuesto de fórmula I en forma libre o de sal donde  $R^3$  es alquilo opcionalmente substituido por hidroxilo, alcoxi o alquiltio, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal con un agente alquilante apropiado, o

- (c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal donde  $R^2$  es aralkilo substituido en el anillo arilo 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 forma libre o de sal donde  $R^2$  es alquilo substituido por hidroxí, la hidratación de un compuesto de la fórmula I en donde  $R^2$  es alquénilo; 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 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 aralkilo substituido en el anillo arilo por amino, hidrolizar un compuesto de la fórmula I donde  $R^2$  es aralkilo 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, 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

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

9. Un compuesto de la fórmula IV



15

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en la reivindicación 1.