

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-058260- -00009-0000

Fecha: 2008-08-13 16:39:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 40

183
183
BOGOT A - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE PIRIDO [2, 1-A]
ISOQUINOLINA COMO INHIBIDORES DE DPP-IV".-Clase C07D
471/04.-Expediente número 04-058.260.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 4 de Abril de 2008, y a mi memorial de plazo de 1 de Julio de 2008.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico **No. 854** bajo los acápites de claridad de la solicitud, reivindicaciones relativas a uso, unidad de invención y novedad, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

3.1. **Capítulo Descriptivo.**

En primera instancia el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo descriptivo haciendo señalamientos puntuales que serán discutidos a continuación:

1. Con respecto a la página 1 (folio 50), el Señor Examinador resalta que *"en la fila 18, aparece la expresión "sustituídos opcionalmente por", la cual no es coherente dentro del contexto"*.

A este respecto me permito señalar que debido a un error involuntario en el momento de la traducción de la solicitud original al idioma Español, esta frase fue erróneamente introducida entre las definiciones de R², R³ y R⁴, y la

definición de R^5 , tal como se evidencia al observar la página 1 de la correspondiente solicitud internacional WO03/055881.

Por lo tanto, al ser este un error material involuntario, el solicitante ha corregido dicha página 1, eliminando la expresión incorrectamente incluida. Dicha página corregida se anexa al presente memorial.

Me permito resaltar que esta corrección no implica de forma alguna una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está ajustando la solicitud en estudio a su correspondiente solicitud internacional.

2. Por otro lado, el Señor Examinador indica que en la parte en la que se habla de los ensayos de actividad *"no se define de manera inequívoca cuales son los compuestos preferidos"*.

Me permito señalar que, como sería claro para la persona versada en la materia a la cual va dirigida la presente solicitud, la expresión *"compuestos preferidos"* es corrientemente empleada dentro de las solicitudes de patente para referirse a las realizaciones preferidas de la invención, las cuales corresponden generalmente a los ejemplos específicos revelados en la descripción.

Así, la referencia que se hace en la página 19 de la descripción de la presente solicitud con respecto a que los *"compuestos preferidos de la invención tienen valores de IC_{50} de 1nM a 10 μ M"* significa que se ha evaluado la actividad de inhibición de los ejemplos representativos de la invención. Sumado a lo anterior la tabla consignada en las páginas 19 y 20 de la descripción muestra el número de ejemplo específico en la columna de la izquierda, y su correspondiente valor de IC_{50} en la columna de la derecha.

De esta forma, la persona versada en la materia reconocería que dicha expresión identifica inequívocamente los compuestos a los cuales se les determinó la actividad, que corresponden a las realizaciones preferidas de la invención.

3. Adicionalmente, el Señor Examinador señala que *"no existen resultados de los ensayos descritos, que corroboren la efectividad de los mismos; ya que no hay datos comparativos que así lo avalen"*.

A este respecto me permito manifestar que, tal como han sido presentados, los ensayos de actividad realizados con los compuestos de la invención son prueba irrefutable de que dichos compuestos presentan actividad inhibitoria para la DPP-IV.

Me permito resaltar que dentro de la descripción de la solicitud en estudio existen dos ensayos incluidos para medir dicha actividad inhibitoria de DPP-IV. El primero, es un ensayo de fluorescencia usando Ala-Pro-7-amido-4-trifluorometil-cumarina como un sustrato fluorogénico; el segundo (que se emplea como control) utiliza H-Ala-Pro-pNA.HCl (pNA = paranitroanilida) como sustrato colorimétrico. Ambos métodos han sido establecidos dentro del estado de la técnica como adecuados para determinar la actividad de inhibición hacia la enzima dipeptidilaminopeptidasa (DPP).

Sumado a lo anterior, en la tabla presentada en las páginas 19 y 20 de la descripción se resumen los datos de actividad (expresados como IC₅₀) para compuestos específicos de la invención. En dichos datos, la persona versada en la materia reconocería que los compuestos de la invención presentan actividad frente a la enzima DPP-IV.

Me permito señalar la falta de datos comparativos no podría afectar la claridad de la descripción, toda vez que los resultados consignados prueban la actividad de los compuestos de la invención y con ello el aporte que hace la solicitud en estado de la técnica.

Además, si se tienen en consideración las diferencias estructurales significativas que existen entre los inhibidores de la enzima DPP-IV reportados en el estado del arte y aquellos revelados en la presente solicitud, la persona versada en la materia reconocería como un hecho inesperado que los compuestos de la invención efectivamente tengan dicha demostrada actividad de inhibición de DPP-IV. Este hecho es suficiente para que dicha persona versada en la materia reconozca el aporte que hace la presente solicitud a la técnica.

Por otro lado, si se tiene en consideración lo que con respecto a la descripción señala el Manual Andino para el examen de patentes:

*"El propósito de la descripción es asegurar que por un lado, la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona con conocimiento medio en el arte pueda **poner en práctica** la invención, y por*

el otro que esta divulgación sea suficiente para **conocer** el aporte que se está haciendo a la tecnología".¹(Resaltado fuera de texto).

es evidente que, tal como ha sido presentada, la descripción de la presente solicitud permite que la persona versada en la materia pueda reproducir la invención, mediante los ejemplos específicos allí consignados, y conocer que **el aporte que se está haciendo a la tecnología es el de proveer nuevos compuestos con actividad de inhibición a la enzima DPP-IV,** por lo que dicha descripción es clara y suficiente para revelar los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina de la invención.

Consecuentemente, la inclusión de datos comparativos no es necesaria para que la persona versada en la materia entienda y/o reproduzca la invención, ni para que reconozca el aporte que esta hace al campo tecnológico al cual pertenece.

4. Por otro lado el Señor Examinador asegura que "en el capítulo descriptivo no se encuentra el listado de **los compuestos que se desean proteger con sus respectivas estructuras**". (Resaltado fuera de texto).

Sobre este particular me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que dentro de las páginas 7 a 12 se hace una lista de **las realizaciones preferidas de la invención**, es decir los compuestos más representativos, y en las páginas 21 a 51 se exponen **102 ejemplos específicos** de compuestos de la invención con su respectivo procedimiento de síntesis.

La persona versada en la materia reconocería como una práctica corriente dentro de las solicitudes de patentes hacer un listado de dichas realizaciones preferidas, **que no son limitantes y corresponden sólo a ejemplos representativos de la invención, pero que no implican que la protección reclamada se limite únicamente a estos ejemplos.** Por lo tanto, el señalamiento del Señor Examinador carecería de fundamento, porque no es posible incluir una "lista de los compuestos que se desean proteger" limitando la reclamación sólo a estos compuestos.

Sumado a lo anterior, la persona versada en la materia estaría familiarizada con la nomenclatura química orgánica y por lo tanto, la referencia hecha en la descripción de la presente solicitud a los compuestos preferidos de la invención únicamente por su nombre químico, sería suficiente para que

¹ Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 33.

dicha persona identificara de forma clara e inequívoca a que compuestos se está haciendo referencia. Consecuentemente, **el presentar la estructura química de los compuestos representativos no es indispensable para que una persona capacitada en la materia técnica pueda entender, o reproducir la invención.**

Considerando lo anterior, contrario a lo asegurado por el Señor Examinador, la no inclusión de dichas estructuras dentro de la solicitud en estudio no puede afectar de modo alguno la claridad del capítulo descriptivo.

A pesar de este hecho, acatando el requerimiento realizado por el Señor Examinador, el solicitante desea aportar a ese despacho una tabla en la cual se muestran los 102 ejemplos específicos revelados en la descripción con su correspondiente estructura, la cual se anexa al presente memorial (Anexo 1).

5. Por último el Señor Examinador declara que *"el capítulo descriptivo no es explícito ni concreta en cuanto a las ventajas o el salto tecnológico de la solicitud con respecto a la técnica"*.

Tal como se discutió anteriormente, la persona versada en la materia reconocería en las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud que el aporte que hace a la tecnología la invención es el de proporcionar nuevos compuestos que tienen actividad inhibitoria para la enzima DPP-IV.

Siendo los compuestos de la invención estructuralmente muy lejanos a otros inhibidores para la misma enzima reportados en el estado del arte, sería evidente para dicha persona versada en la materia que el hecho que dichos compuestos presenten esta actividad de inhibición es en sí mismo sorprendente y constituye el *"salto tecnológico"* de la solicitud con respecto al estado del arte más próximo.

Finalmente me permito citar lo que estipula el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000:

"Artículo 28.- La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

...

188
204
108

c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, **exponiendo** las diferencias y **eventuales ventajas** con respecto a la tecnología anterior" (Resaltado fuera de texto)

Tomando en consideración el citado Artículo 28, es claro que el capítulo descriptivo de la presente solicitud, tal como ha sido presentado, cumple a cabalidad los lineamientos establecidos por la Decisión 486 de 2000, toda vez que sus enseñanzas permiten a la persona capacitada en la materia técnica **comprender** que la invención se refiere a derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina, **reproducir** dichos compuestos gracias a los ejemplos allí consignados y **reconocer que el aporte a la tecnología que hace la solicitud en estudio es el de proveer nuevos compuestos con actividad inhibitoria para la enzima DPP-IV**, que son estructuralmente muy diferentes a aquellos reportados en el estado del arte.

3.2. Capítulo Reivindicatorio.

Por otro lado, el Señor Examinador objeta la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud por considerar que dicho capítulo *"no define inequívocamente el alcance de la invención, ampliando el número de compuestos posibles, reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I)"*.

Sumado a lo anterior el Señor Examinador señala los términos *"inferior"*, *"opcionalmente"* y *"residuo heroarilo seleccionado"* como vagos e indefinidos, y resalta puntualmente algunas de las reivindicaciones presentadas.

Teniendo en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de forma tal que éste sea completamente claro y conciso al reclamar los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina objeto de la invención.

Me permito señalar que dichas modificaciones no se constituyen en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único fin definir de forma inequívoca los compuestos materia de la presente solicitud.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio queda constituido por **15** reivindicaciones, que tienen como base las originalmente presentadas, modificadas de forma que se delimite completamente el objeto de la invención, tal como se muestra a continuación:

1193
2004
1483

que las diferencias estructurales entre los compuestos de la invención hacen que existan diferencias en los valores de IC₅₀ de cada uno de ellos, todos los ejemplos específicos presentan dicha actividad inhibitoria, demostrando que el núcleo central común es importante para la actividad biológica de los compuestos.

Consecuentemente, **los compuestos de la invención comparten un único concepto inventivo, ya que tienen una estructura central y una actividad biológica común.**

6. **NOVEDAD.**

Por último el Señor Examinador señala que los compuestos revelados en D1 contendrían a aquellos que son objeto de la invención y por lo tanto: *"el compuesto de la fórmula (I), no es nuevo; ya que en el estado de la técnica se encuentra revelado"*

A este respecto me permito señalar que **si bien existen algunos significados comunes entre los sustituyentes sobre los compuestos revelados en D1 y aquellos contenidos en la fórmula (I) de la presente solicitud, dicho documento D1 no contiene específicamente los compuestos que son objeto de la solicitud en estudio.**

Para construir compuestos similares a los que son materia de la presente solicitud a partir de la fórmula (I) ó (II) del citado documento D1, habría que escoger dentro de los posibles significados de los siguientes sustituyentes: R¹, R², R³, R⁴ y R⁵, fijando **siempre R⁴ como amino y R⁵ como alquilo.** Si se tiene en consideración la indicación que sobre el análisis de novedad con respecto a fórmulas químicas hace el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente:

*"Si una fórmula tiene sustituyentes específicos listados, se considera que la selección de una de las posibilidades cuando **sólo hay una lista de alternativas para un sustituyente** que carece de novedad. Es decir, se considera una fórmula general con variación en un solo sustituyente y en el que **todas las alternativas para este sustituyente** estén listadas es equivalente al listado de todos los compuestos específicos. Sin embargo, **si hay que hacer una selección en dos listas o más de sustituyentes para llegar al objeto de la reivindicación, entonces se considera que hay novedad.**"² (Resaltado fuera de texto).*

Es claro que para poder construir compuestos que sean comunes con aquellos considerados en la presente solicitud se debe escoger dentro de 5 listas de posibles significados de los sustituyentes de la fórmula (II), posibilidades que no son

² Ibid página 4, ver página 71.

consideradas en ejemplos específicos en D1, y por lo tanto los compuestos de la invención se consideran nuevos.

De hecho, me permito señalar que el único ejemplo específico de los revelados en D1 que efectivamente podría estar incluido dentro del alcance de la reivindicación 1, es el ejemplo 3, el 3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina, que ha sido considerado dentro del disclaimer incluido en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

De este modo, ninguno de los compuestos revelados en la presente solicitud está contenido dentro de las enseñanzas del citado documento D1, y por lo tanto **la presente solicitud es novedosa frente a las enseñanzas del arte más próximo.**

Adicionalmente, muy respetuosamente me permito señalar que el Reporte de Examen Preliminar Internacional de la presente solicitud, realizado por la Oficina Europea de Patentes, reconoció la novedad de dicha solicitud en estudio con respecto al citado documento D1.

De la misma forma, los demás compuestos referenciados en el disclaimer incluido en la reivindicación 1, han sido reconocidos por la misma autoridad como suficientes para hacer que la presente solicitud sea novedosa frente a las enseñanzas de otros documentos.

Así, por ejemplo, el mismo compuesto presente en el documento D1, el 3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina, es empleado también en *Caney et al., Nucl. Med. Biol.* 1995, 22 (4), 527-535; *Sherman et al., Mol. Pharmacol* 1988, 33(1), 72-77; y *Isambert et al., Biochemistry* 1985, 24(14), 3660-3667, citados en el Reporte de búsqueda internacional.

Por otro lado, el documento *Buzas et al., Chim. Ther.* 1972, 7(5), 404-407, enseña la síntesis de los compuestos:

diclorhidrato de *rac*-3 β -isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina;
diclorhidrato de *rac*-3 β -isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina;
diclorhidrato de *rac*-3 β -metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina; y
diclorhidrato de *rac*-3 β -metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina; que también hacen parte del disclaimer incluido dentro de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Por último el documento *Battersby et al., Chem. & Ind. 1957, 982* considera la síntesis estereoquímica de emetina, empleando como compuesto intermediario el 3-etil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina, que de igual forma ha sido excluido de la reclamación hecha en la presente solicitud.

Así, los compuestos considerados en la solicitud en estudio, agrupados en la fórmula general (I) no incluyen ningún compuesto que haya sido previamente revelado, por lo que la presente solicitud es **novedosa** frente al estado del arte más próximo.

7. CONCLUSIÓN.

Por último, me permito resaltar que la corrección realizada sobre el capítulo descriptivo, sumado a los argumentos expuestos han establecido que dicho capítulo es claro al revelar los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina objeto de la invención.

De igual forma, las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea claro y conciso al reclamar los compuestos de la invención, sin hacer referencia a usos.

Por otro lado, dadas dichas modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio, todos los compuestos de la invención comparten un núcleo estructural común así como la misma función biológica, por lo que se constituyen en una única unidad de invención.

Finalmente, los argumentos discutidos con respecto al documento D1 demostraron de forma incontrovertible que la presente solicitud es **novedosa** frente al estado del arte más próximo.

8. Anexo me permito presentar:

- (1) Recibo número 08-62,922, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (2) Copia de la página 1 de la descripción, donde se ha realizado la corrección mencionada anteriormente;
- (3) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (4) Anexo 1, donde se presentan las estructuras de los ejemplos específicos consignados en la descripción;

1896
212
146

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 08 AGO 2008
ANTE MI PABLO MENDEZ BARRAN
NOTARIO (S) DEL CIRCULO DE
BOGOTA
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
Alicia Lloreda Ricaurte
39690713
53215
y el presente documento personal (a) su (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.

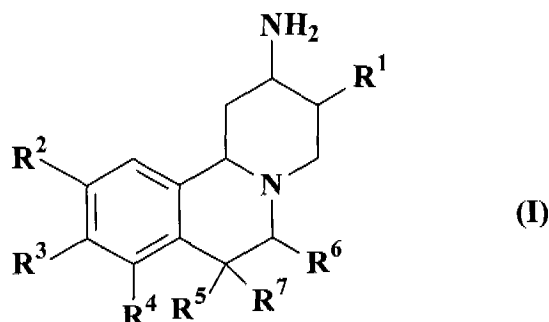
BOGOTA
BOGOTA
BOGOTA


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Compuestos de formula (I)



donde

R^1 es un alquilo C_1-C_6 ,

fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil- C_1-C_6 - amino o hidroxí,

heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo, dicho heteroarilo no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido independientemente por halógeno, amino, perfluoro alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , o alcoxilo C_1-C_6 ,

ó alquilo C_1-C_6 sustituido por cicloalquilo C_3-C_6 ,

por fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil- C_1-C_6 - amino o hidroxí,

ó por heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo, dicho heteroarilo no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido independientemente por halógeno, amino, perfluoro alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^2, R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o alquenilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y el alquenilo C_2-C_6 no están sustituidos, o están sustituidos por alcoxi C_1-C_6 carbonilo,

fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil- C_1-C_6 - amino o hidroxí,

200
716
200

o heterociclillo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocíclico no está sustituido ó está mono-, di- ó tri- sustituido por alquilo C₁-C₆;

5 R⁵ es hidrógeno, flúor, alquilo C₁-C₆ o fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil -C₁-C₆- amino o hidroxí;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o hidroxí-alquilo C₁-C₆, ó

10 R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros;

R⁷ es hidrógeno, flúor o alquilo C₁-C₆;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
con excepción de

diclorhidrato de *rac*-3β-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina,

20 diclorhidrato de *rac*-3β-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina,

3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

diclorhidrato de *rac*-3β-metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina,

25 diclorhidrato de *rac*-3β-metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina, y

3-etil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina.

2. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, donde R¹ es
30 alquilo C₁-C₆, fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil -C₁-C₆- amino o hidroxí, ó

alquilo C₁-C₆ sustituido por cicloalquilo C₃-C₆ o por fenilo, el cual no está sustituido o se
35 encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil -C₁-C₆- amino o hidroxí;

201
247
201

5 R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ó alquenilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , el alcoxi C_1-C_6 y el alquenilo C_2-C_6 no están sustituidos, o se encuentran sustituidos por alcóxicarbonilo C_1-C_6 , fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcóxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil- C_1-C_6 -amino o hidroxilo, ó

heterociclilo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido por alquilo C_1-C_6 ; y

10 R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros.

3. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1 o 2, donde R^1 es alquilo C_1-C_6 , fenilo o cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 .

4. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 es alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 sustituido por cicloalquilo C_3-C_6 .

20 5. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, donde R^1 es un residuo heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo.

6. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 ; o alcoxi C_1-C_6 sustituido por fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcóxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil- C_1-C_6 -amino o hidroxilo, por heterociclilo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido por alquilo C_1-C_6 , ó por alcóxicarbonilo C_1-C_6 .

30 7. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido por fenilo o por fenilo sustituido por di-alquil- C_1-C_6 -amino o ciano.

35

202
248
702

8. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^2 es alcoxi C_1-C_6 .

9. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^3 es alcoxi C_1-C_6 , hidrógeno, hidroxi; o alcoxi C_1-C_6 sustituido por fenilo o fenilo sustituido por di alquil- C_1-C_6 -amino ó ciano, por heterocidilo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido por alquilo C_1-C_6 ; o por alcoxicarbonilo C_1-C_6 .

10. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R^3 es alcoxi C_1-C_6 , hidrógeno o hidroxi.

11. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^4 es alcoxi C_1-C_6 , hidrógeno o hidroxi.

12. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R^5 y R^6 son hidrógeno o, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado de seis miembros.

13. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionados del grupo que comprende:

rac-9,10-Dimetoxi-3 β -pirrol-1-il-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,

rac-9,10-Dimetoxi-3 β -p-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,

rac-9,10-Dimetoxi-3 β -p-tolil-1,3,4,6,7,11b α -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,

clorhidrato de *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina (1:2),

clorhidrato de *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(3,4-Dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina (1:2),

clorhidrato de *rac*-9,10-Dimetoxi-3 β -(3-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina (1:2),

clorhidrato de *rac*-9,10-Dimetoxi-3 β -(3-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina (1:2),

clorhidrato de *rac*-9,10-Dimetoxi-3 β -piridin-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]

isoquinolin-2 β -ilamina (1:2),

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-058260- -00009-0000

Fecha: 2008-08-13 16:39:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 40

183
183
BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE PIRIDO [2, 1-A]
ISOQUINOLINA COMO INHIBIDORES DE DPP-IV".-Clase C07D
471/04.-Expediente número 04-058.260.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 4 de Abril de 2008, y a mi memorial de plazo de 1 de Julio de 2008.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico **No. 854** bajo los acápites de claridad de la solicitud, reivindicaciones relativas a uso, unidad de invención y novedad, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

3.1. **Capítulo Descriptivo.**

En primera instancia el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo descriptivo haciendo señalamientos puntuales que serán discutidos a continuación:

1. Con respecto a la página 1 (folio 50), el Señor Examinador resalta que *"en la fila 18, aparece la expresión "sustituidos opcionalmente por", la cual no es coherente dentro del contexto"*.

A este respecto me permito señalar que debido a un error involuntario en el momento de la traducción de la solicitud original al idioma Español, esta frase fue erróneamente introducida entre las definiciones de R², R³ y R⁴, y la

definición de R^5 , tal como se evidencia al observar la página 1 de la correspondiente solicitud internacional WO03/055881.

Por lo tanto, al ser este un error material involuntario, el solicitante ha corregido dicha página 1, eliminando la expresión incorrectamente incluida. Dicha página corregida se anexa al presente memorial.

Me permito resaltar que esta corrección no implica de forma alguna una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está ajustando la solicitud en estudio a su correspondiente solicitud internacional.

2. Por otro lado, el Señor Examinador indica que en la parte en la que se habla de los ensayos de actividad *"no se define de manera inequívoca cuales son los compuestos preferidos"*.

Me permito señalar que, como sería claro para la persona versada en la materia a la cual va dirigida la presente solicitud, la expresión *"compuestos preferidos"* es corrientemente empleada dentro de las solicitudes de patente para referirse a las realizaciones preferidas de la invención, las cuales corresponden generalmente a los ejemplos específicos revelados en la descripción.

Así, la referencia que se hace en la página 19 de la descripción de la presente solicitud con respecto a que los *"compuestos preferidos de la invención tienen valores de IC_{50} de 1nM a 10 μ M"* significa que se ha evaluado la actividad de inhibición de los ejemplos representativos de la invención. Sumado a lo anterior la tabla consignada en las páginas 19 y 20 de la descripción muestra el número de ejemplo específico en la columna de la izquierda, y su correspondiente valor de IC_{50} en la columna de la derecha.

De esta forma, la persona versada en la materia reconocería que dicha expresión identifica inequívocamente los compuestos a los cuales se les determinó la actividad, que corresponden a las realizaciones preferidas de la invención.

3. Adicionalmente, el Señor Examinador señala que *"no existen resultados de los ensayos descritos, que corroboren la efectividad de los mismos; ya que no hay datos comparativos que así lo avalen"*.

A este respecto me permito manifestar que, tal como han sido presentados, los ensayos de actividad realizados con los compuestos de la invención son prueba irrefutable de que dichos compuestos presentan actividad inhibitoria para la DPP-IV.

Me permito resaltar que dentro de la descripción de la solicitud en estudio existen dos ensayos incluidos para medir dicha actividad inhibitoria de DPP-IV. El primero, es un ensayo de fluorescencia usando Ala-Pro-7-amido-4-trifluorometil-cumarina como un sustrato fluorogénico; el segundo (que se emplea como control) utiliza H-Ala-Pro-pNA.HCl (pNA = paranitroanilida) como sustrato colorimétrico. Ambos métodos han sido establecidos dentro del estado de la técnica como adecuados para determinar la actividad de inhibición hacia la enzima dipeptidilaminopeptidasa (DPP).

Sumado a lo anterior, en la tabla presentada en las páginas 19 y 20 de la descripción se resumen los datos de actividad (expresados como IC_{50}) para compuestos específicos de la invención. En dichos datos, la persona versada en la materia reconocería que los compuestos de la invención presentan actividad frente a la enzima DPP-IV.

Me permito señalar la falta de datos comparativos no podría afectar la claridad de la descripción, toda vez que los resultados consignados prueban la actividad de los compuestos de la invención y con ello el aporte que hace la solicitud en estado de la técnica.

Además, si se tienen en consideración las diferencias estructurales significativas que existen entre los inhibidores de la enzima DPP-IV reportados en el estado del arte y aquellos revelados en la presente solicitud, la persona versada en la materia reconocería como un hecho inesperado que los compuestos de la invención efectivamente tengan dicha demostrada actividad de inhibición de DPP-IV. Este hecho es suficiente para que dicha persona versada en la materia reconozca el aporte que hace la presente solicitud a la técnica.

Por otro lado, si se tiene en consideración lo que con respecto a la descripción señala el Manual Andino para el examen de patentes:

*"El propósito de la descripción es asegurar que por un lado, la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona con conocimiento medio en el arte pueda **poner en práctica** la invención, y por*

el otro que esta divulgación sea suficiente para **conocer** el aporte que se está haciendo a la tecnología".¹(Resaltado fuera de texto).

es evidente que, tal como ha sido presentada, la descripción de la presente solicitud permite que la persona versada en la materia pueda reproducir la invención, mediante los ejemplos específicos allí consignados, y conocer que **el aporte que se está haciendo a la tecnología es el de proveer nuevos compuestos con actividad de inhibición a la enzima DPP-IV,** por lo que dicha descripción es clara y suficiente para revelar los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina de la invención.

Consecuentemente, la inclusión de datos comparativos no es necesaria para que la persona versada en la materia entienda y/o reproduzca la invención, ni para que reconozca el aporte que esta hace al campo tecnológico al cual pertenece.

4. Por otro lado el Señor Examinador asegura que "en el capítulo descriptivo no se encuentra el listado de **los compuestos que se desean proteger con sus respectivas estructuras**". (Resaltado fuera de texto).

Sobre este particular me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que dentro de las páginas 7 a 12 se hace una lista de **las realizaciones preferidas de la invención**, es decir los compuestos más representativos, y en las páginas 21 a 51 se exponen **102 ejemplos específicos** de compuestos de la invención con su respectivo procedimiento de síntesis.

La persona versada en la materia reconocería como una práctica corriente dentro de las solicitudes de patentes hacer un listado de dichas realizaciones preferidas, **que no son limitantes y corresponden sólo a ejemplos representativos de la invención, pero que no implican que la protección reclamada se limite únicamente a estos ejemplos.** Por lo tanto, el señalamiento del Señor Examinador carecería de fundamento, porque no es posible incluir una "lista de los compuestos que se desean proteger" limitando la reclamación sólo a estos compuestos.

Sumado a lo anterior, la persona versada en la materia estaría familiarizada con la nomenclatura química orgánica y por lo tanto, la referencia hecha en la descripción de la presente solicitud a los compuestos preferidos de la invención únicamente por su nombre químico, sería suficiente para que

¹ Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 33.

dicha persona identificara de forma clara e inequívoca a que compuestos se está haciendo referencia. Consecuentemente, **el presentar la estructura química de los compuestos representativos no es indispensable para que una persona capacitada en la materia técnica pueda entender, o reproducir la invención.**

Considerando lo anterior, contrario a lo asegurado por el Señor Examinador, la no inclusión de dichas estructuras dentro de la solicitud en estudio no puede afectar de modo alguno la claridad del capítulo descriptivo.

A pesar de este hecho, acatando el requerimiento realizado por el Señor Examinador, el solicitante desea aportar a ese despacho una tabla en la cual se muestran los 102 ejemplos específicos revelados en la descripción con su correspondiente estructura, la cual se anexa al presente memorial (Anexo 1).

5. Por último el Señor Examinador declara que *"el capítulo descriptivo no es explícito ni concreta en cuanto a las ventajas o el salto tecnológico de la solicitud con respecto a la técnica"*.

Tal como se discutió anteriormente, la persona versada en la materia reconocería en las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud que el aporte que hace a la tecnología la invención es el de proporcionar nuevos compuestos que tienen actividad inhibitoria para la enzima DPP-IV.

Siendo los compuestos de la invención estructuralmente muy lejanos a otros inhibidores para la misma enzima reportados en el estado del arte, sería evidente para dicha persona versada en la materia que el hecho que dichos compuestos presenten esta actividad de inhibición es en sí mismo sorprendente y constituye el *"salto tecnológico"* de la solicitud con respecto al estado del arte más próximo.

Finalmente me permito citar lo que estipula el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000:

"Artículo 28.- La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

...

188
204
108

c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, **exponiendo** las diferencias y **eventuales ventajas** con respecto a la tecnología anterior" (Resaltado fuera de texto)

Tomando en consideración el citado Artículo 28, es claro que el capítulo descriptivo de la presente solicitud, tal como ha sido presentado, cumple a cabalidad los lineamientos establecidos por la Decisión 486 de 2000, toda vez que sus enseñanzas permiten a la persona capacitada en la materia técnica **comprender** que la invención se refiere a derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina, **reproducir** dichos compuestos gracias a los ejemplos allí consignados y **reconocer que el aporte a la tecnología que hace la solicitud en estudio es el de proveer nuevos compuestos con actividad inhibitoria para la enzima DPP-IV**, que son estructuralmente muy diferentes a aquellos reportados en el estado del arte.

3.2. Capítulo Reivindicatorio.

Por otro lado, el Señor Examinador objeta la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud por considerar que dicho capítulo *"no define inequívocamente el alcance de la invención, ampliando el número de compuestos posibles, reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I)"*.

Sumado a lo anterior el Señor Examinador señala los términos *"inferior"*, *"opcionalmente"* y *"residuo heroarilo seleccionado"* como vagos e indefinidos, y resalta puntualmente algunas de las reivindicaciones presentadas.

Teniendo en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de forma tal que éste sea completamente claro y conciso al reclamar los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina objeto de la invención.

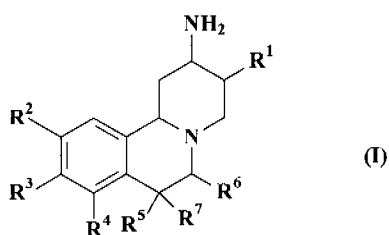
Me permito señalar que dichas modificaciones no se constituyen en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único fin definir de forma inequívoca los compuestos materia de la presente solicitud.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio queda constituido por **15** reivindicaciones, que tienen como base las originalmente presentadas, modificadas de forma que se delimite completamente el objeto de la invención, tal como se muestra a continuación:

189
25
184

- Reivindicación 1. Acatando las objeciones presentadas por el Señor Examinador con respecto al uso de términos imprecisos y muy amplios, **se han sustituido las expresiones "alquilo inferior", "alcoxilo inferior", "alquenilo inferior" y "cicloalquilo" por "alquilo C₁-C₆", "alcoxilo C₁-C₆", "alquenilo C₁-C₆" y "cicloalquilo C₃-C₆",** tal como se establece en la definición consignada en la página 3 de la descripción. De igual forma se han restringido los posibles significados de los términos "heteroarilo" y "heterociclilo" a aquellos contemplados como realizaciones preferidas de la invención (página 3 de la descripción). Adicionalmente, se ha reemplazado el término "arilo" por fenilo, y se ha especificado el tipo de sustituyentes que pueden estar unidos a dicho grupo fenilo, acorde con lo que se definió en la página 4 de la descripción. Así, la nueva reivindicación 1 claramente define y delimita los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina de la invención, como se lee a continuación:

"Compuestos de formula (I)



donde

R^1 es un alquilo C₁-C₆, fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil- C₁-C₆- amino o hidroxil, heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo, dicho heteroarilo no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido independientemente por halógeno, amino, perfluoro alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, o alcoxilo C₁-C₆, ó alquilo C₁-C₆ sustituido por cicloalquilo C₃-C₆, por fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil- C₁-C₆- amino o hidroxil, ó por heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo, dicho heteroarilo no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido independientemente por halógeno, amino, perfluoro alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, o alcoxilo C₁-C₆;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o alquenilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y el alquenilo C₂-C₆ no están sustituidos, o están sustituidos por alcoxi C₁-C₆ carbonilo, fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil- C₁-C₆- amino o hidroxil, o heterociclilo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocíclico no está sustituido ó está mono-, di- ó tri- sustituido por alquilo C₁-C₆;

190
202
140

R^5 es hidrógeno, flúor, alquilo C_1-C_6 o fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil $-C_1-C_6$ -amino o hidroxil;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o hidroxi-alquilo C_1-C_6 , ó

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros;

R^7 es hidrógeno, flúor o alquilo C_1-C_6 ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
con excepción de

diclorhidrato de rac-3 β -isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
diclorhidrato de rac-3 β -isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,
diclorhidrato de rac-3 β -metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
diclorhidrato de rac-3 β -metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina, y
3-etil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina."

- Reivindicación 2. Se han modificado los mismos términos que en la reivindicación 1. Para delimitar mejor la materia reclamada se ha eliminado el término "arilo" de la definición de los sustituyentes R^5 y R^6 en esta reivindicación.
- Reivindicaciones 3 a 12. Consecuentemente con la modificación realizada en la reivindicación 1, se han sustituido los términos considerados como imprecisos dentro de estas reivindicaciones.
- Reivindicaciones 13 y 14. Tomando en consideración la objeción presentada por el Señor Examinador, por considerar que dichas reivindicaciones repiten materia a proteger, me permito manifestar que **es deseo del solicitante eliminar dichas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.**
- Reivindicación 15 (nueva reivindicación 13). Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la originalmente presentada.
- Reivindicación 16 (nueva reivindicación 14). Acatando la objeción presentada por el Señor Examinador con respecto a esta reivindicación por considerar que "los radicales de las fórmulas (II) y (VII) no se encuentran inequívocamente definidos", se ha modificado esta reivindicación de forma

191
202
191

tal que se incluyen los posibles significados de todos los sustituyentes sobre dichas fórmulas, acorde con la reivindicación 1.

- Reivindicación 17. Me permito manifestar que es deseo del solicitante **eliminar esta reivindicación del capítulo reivindicatorio.**
- Reivindicación 18 (nueva reivindicación 15). Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la originalmente presentada. Se ha ajustado su dependencia acorde con la nueva numeración.
- Reivindicaciones 19 a 23. Acatando la objeción presentada por el Señor Examinador con respecto a estas reivindicaciones por considerar usos, me permito señalar que **es deseo del solicitante eliminar estas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.**

Me permito señalar que estas modificaciones hacen que el capítulo reivindicatorio delimite de forma clara el objeto de la invención, caracterizando inequívocamente los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina materia de la presente solicitud, por lo tanto dicho capítulo cumple con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.**

De otro lado, el Señor Examinador objeta las reivindicaciones 20 a 23 por reclamar un uso.

Como se discutió en el numeral anterior, acatando esta objeción, **dichas reivindicaciones han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.**

5. **UNIDAD DE INVENCION.**

Adicionalmente, el Señor Examinador asegura que *"la característica esencial de la fórmula (I) no puede definir de forma inequívoca el concepto común inventivo que une a todas las modalidades que define la solicitud en su capítulo reivindicatorio, ya que al incluirse términos tan amplios y poco específicos dentro de la definición de los radicales: R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y P , en la fórmula (I); es posible obtener compuestos estructuralmente más complejos que aquellos que se definen a amparo de la fórmula (I)."*

Me permito señalar que, dadas las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio discutidas en el numeral 3.2 del presente memorial, **dicho capítulo**

1193
200
1483

que las diferencias estructurales entre los compuestos de la invención hacen que existan diferencias en los valores de IC_{50} de cada uno de ellos, todos los ejemplos específicos presentan dicha actividad inhibitoria, demostrando que el núcleo central común es importante para la actividad biológica de los compuestos.

Consecuentemente, los compuestos de la invención comparten un único concepto inventivo, ya que tienen una estructura central y una actividad biológica común.

6. NOVEDAD.

Por último el Señor Examinador señala que los compuestos revelados en D1 contendrían a aquellos que son objeto de la invención y por lo tanto: *"el compuesto de la fórmula (I), no es nuevo; ya que en el estado de la técnica se encuentra revelado"*

A este respecto me permito señalar que si bien existen algunos significados comunes entre los sustituyentes sobre los compuestos revelados en D1 y aquellos contenidos en la fórmula (I) de la presente solicitud, dicho documento D1 no contiene específicamente los compuestos que son objeto de la solicitud en estudio.

Para construir compuestos similares a los que son materia de la presente solicitud a partir de la fórmula (I) ó (II) del citado documento D1, habría que escoger dentro de los posibles significados de los siguientes sustituyentes: R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , fijando siempre R^4 como amino y R^5 como alquilo. Si se tiene en consideración la indicación que sobre el análisis de novedad con respecto a fórmulas químicas hace el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente:

*"Si una fórmula tiene sustituyentes específicos listados, se considera que la selección de una de las posibilidades cuando **sólo hay una lista de alternativas para un sustituyente** que carece de novedad. Es decir, se considera una fórmula general con variación en un solo sustituyente y en el que **todas las alternativas para este sustituyente** estén listadas es equivalente al listado de todos los compuestos específicos. Sin embargo, **si hay que hacer una selección en dos listas o más de sustituyentes para llegar al objeto de la reivindicación, entonces se considera que hay novedad.**"² (Resaltado fuera de texto).*

Es claro que para poder construir compuestos que sean comunes con aquellos considerados en la presente solicitud se debe escoger dentro de 5 listas de posibles significados de los sustituyentes de la fórmula (II), posibilidades que no son

² Ibid página 4, ver página 71.

consideradas en ejemplos específicos en D1, y por lo tanto los compuestos de la invención se consideran nuevos.

De hecho, me permito señalar que el único ejemplo específico de los revelados en D1 que efectivamente podría estar incluido dentro del alcance de la reivindicación 1, es el ejemplo 3, el 3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina, que ha sido considerado dentro del disclaimer incluido en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

De este modo, ninguno de los compuestos revelados en la presente solicitud está contenido dentro de las enseñanzas del citado documento D1, y por lo tanto **la presente solicitud es novedosa frente a las enseñanzas del arte más próximo.**

Adicionalmente, muy respetuosamente me permito señalar que el Reporte de Examen Preliminar Internacional de la presente solicitud, realizado por la Oficina Europea de Patentes, reconoció la novedad de dicha solicitud en estudio con respecto al citado documento D1.

De la misma forma, los demás compuestos referenciados en el disclaimer incluido en la reivindicación 1, han sido reconocidos por la misma autoridad como suficientes para hacer que la presente solicitud sea novedosa frente a las enseñanzas de otros documentos.

Así, por ejemplo, el mismo compuesto presente en el documento D1, el 3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina, es empleado también en *Caney et al., Nucl. Med. Biol.* 1995, 22 (4), 527-535; *Sherman et al., Mol. Pharmacol* 1988, 33(1), 72-77; y *Isambert et al., Biochemistry* 1985, 24(14), 3660-3667, citados en el Reporte de búsqueda internacional.

Por otro lado, el documento *Buzas et al., Chim. Ther.* 1972, 7(5), 404-407, enseña la síntesis de los compuestos:

diclorhidrato de *rac*-3 β -isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina;

diclorhidrato de *rac*-3 β -isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina;

diclorhidrato de *rac*-3 β -metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina; y

diclorhidrato de *rac*-3 β -metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina; que también hacen parte del disclaimer incluido dentro de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

195
211
195

Por último el documento *Battersby et al., Chem. & Ind. 1957, 982* considera la síntesis estereoquímica de emetina, empleando como compuesto intermediario el 3-etil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina, que de igual forma ha sido excluido de la reclamación hecha en la presente solicitud.

Así, los compuestos considerados en la solicitud en estudio, agrupados en la fórmula general (I) no incluyen ningún compuesto que haya sido previamente revelado, por lo que la presente solicitud es **novedosa** frente al estado del arte más próximo.

7. CONCLUSIÓN.

Por último, me permito resaltar que la corrección realizada sobre el capítulo descriptivo, sumado a los argumentos expuestos han establecido que dicho capítulo es claro al revelar los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina objeto de la invención.

De igual forma, las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea claro y conciso al reclamar los compuestos de la invención, sin hacer referencia a usos.

Por otro lado, dadas dichas modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio, todos los compuestos de la invención comparten un núcleo estructural común así como la misma función biológica, por lo que se constituyen en una única unidad de invención.

Finalmente, los argumentos discutidos con respecto al documento D1 demostraron de forma incontrovertible que la presente solicitud es **novedosa** frente al estado del arte más próximo.

8. Anexo me permito presentar:

- (1) Recibo número 08-62,922, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (2) Copia de la página 1 de la descripción, donde se ha realizado la corrección mencionada anteriormente;
- (3) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (4) Anexo 1, donde se presentan las estructuras de los ejemplos específicos consignados en la descripción;

186
212
146

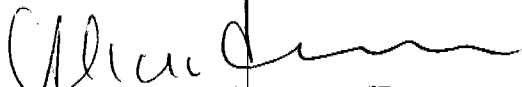
9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA S E X T A DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 08 AGO 2008
Ante mí PABLO MENDEZ BARRAÑAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ
Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*
39690713
53215
y declaró(aron) que la(s) persona(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.

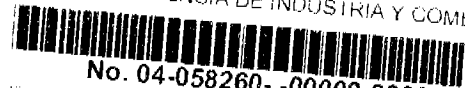
NOTARIO
SEXTO
BOGOTÁ, D.C.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



197
253
197

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-058260- -00009-0000

Fecha: 2008-08-13 16:39:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 62,922
FECHA : AGOSTO 6 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLUREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOBOTA	062754387	06293594	06/08/2008	6,545,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES
		103,000.00
		TOTAL : \$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

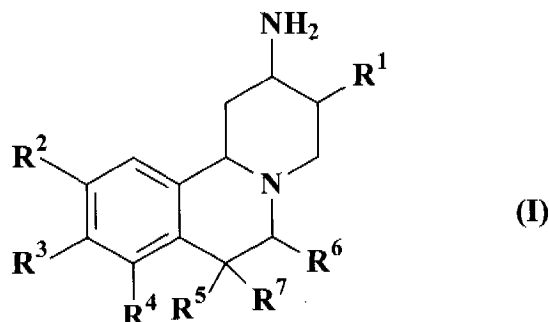
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

199
215
149

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de formula (I)



donde

R^1 es un alquilo C_1-C_6 ,

fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil- C_1-C_6 amino o hidroxí,

heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo, dicho heteroarilo no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido independientemente por halógeno, amino, perfluoro alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , o alcoxilo C_1-C_6 ,

ó alquilo C_1-C_6 sustituido por cicloalquilo C_3-C_6 ,

por fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil- C_1-C_6 amino o hidroxí,

ó por heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo, dicho heteroarilo no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido independientemente por halógeno, amino, perfluoro alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o alquenilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y el alquenilo C_2-C_6 no están sustituidos, o están sustituidos por alcoxi C_1-C_6 carbonilo,

fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil- C_1-C_6 amino o hidroxí,

200
216
200

o heterociclilo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocíclico no está sustituido ó está mono-, di- ó tri- sustituido por alquilo C₁-C₆;

5 R⁵ es hidrógeno, flúor, alquilo C₁-C₆ o fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil -C₁-C₆- amino o hidroxi;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o hidroxi-alquilo C₁-C₆, ó

10 R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros;

R⁷ es hidrógeno, flúor o alquilo C₁-C₆;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
con excepción de

diclorhidrato de *rac*-3β-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina,

20 diclorhidrato de *rac*-3β-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina,

3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

diclorhidrato de *rac*-3β-metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina,

25 diclorhidrato de *rac*-3β-metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina, y

3-etil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina.

2. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, donde R¹ es
30 alquilo C₁-C₆, fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil -C₁-C₆- amino o hidroxi, ó

alquilo C₁-C₆ sustituido por cicloalquilo C₃-C₆ o por fenilo, el cual no está sustituido o se
35 encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil -C₁-C₆- amino o hidroxi;

201
284
201

5 R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ó alquenilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , el alcoxi C_1-C_6 y el alquenilo C_2-C_6 no están sustituidos, o se encuentran sustituidos por alcoxicarbonilo C_1-C_6 , fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil- C_1-C_6 -amino o hidroxilo, ó

heterociclilo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido por alquilo C_1-C_6 ; y

10 R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros.

3. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1 o 2, donde R^1 es alquilo C_1-C_6 , fenilo o cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 .

4. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 es alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 sustituido por cicloalquilo C_3-C_6 .

20 5. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, donde R^1 es un residuo heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo.

6. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 ; o alcoxi C_1-C_6 sustituido por fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di alquil- C_1-C_6 -amino o hidroxilo, por heterociclilo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido por alquilo C_1-C_6 , ó por alcoxicarbonilo C_1-C_6 .

30 7. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido por fenilo o por fenilo sustituido por di-alquil- C_1-C_6 -amino o ciano.

35

202
218
202

8. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^2 es alcoxi C_1-C_6 .

9. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^3 es alcoxi C_1-C_6 , hidrógeno, hidroxi; o alcoxi C_1-C_6 sustituido por fenilo o fenilo sustituido por di alquil- C_1-C_6 -amino ó ciano, por heterocidilo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocídico no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido por alquilo C_1-C_6 ; o por alcoxicarbonilo C_1-C_6 .

10. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R^3 es alcoxi C_1-C_6 , hidrógeno o hidroxi.

11. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^4 es alcoxi C_1-C_6 , hidrógeno o hidroxi.

12. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R^5 y R^6 son hidrógeno o, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo carbocídico saturado de seis miembros.

13. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionados del grupo que comprende:

rac-9,10-Dimetoxi-3 β -pirrol-1-il-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-9,10-Dimetoxi-3 β -p-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
25 *rac*-9,10-Dimetoxi-3 β -p-tolil-1,3,4,6,7,11b α -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
clorhidrato de *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]
isoquinolin-2 β -ilamina (1:2),
clorhidrato de *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(3,4-Dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]
isoquinolin-2 α -ilamina (1:2),
30 clorhidrato de *rac*-9,10-Dimetoxi-3 β -(3-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]
isoquinolin-2 β -ilamina (1:2),
clorhidrato de *rac*-9,10-Dimetoxi-3 β -(3-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]
isoquinolin-2 α -ilamina (1:2),
clorhidrato de *rac*-9,10-Dimetoxi-3 β -piridin-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]
35 isoquinolin-2 β -ilamina (1:2),

203
24
203

- dorhidrato de *rac*-9,10-Dimetoxi-3 β -piridin-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina (1:2),
rac-4-(2 β -Amino-3 β -butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-7 β -il)-fenol,
5 *rac*-3 β -Butil-9,10-dimetoxi-6-metil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2-ilamina,
rac-3 β -Butil-7 β -(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -Butil-7 α -(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
10 *rac*-3 β -Butil-7 β -(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -Butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
15 *rac*-3 β -Butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-7 β -Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a β 6,7,8,9,9a α 13b β -decahidro-1H-pirido[1,2-f] fenantridin-8 β -ilamina,
rac-7 β -Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a β 6,7,8,9,9a α 13b β -decahidro-1H-pirido[1,2-f] fenantridin-8 α -ilamina,
20 *rac*-3 β -Butil-7 α -(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-6 α -metil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2-ilamina,
rac-7 β -Butil-11,12-dimetoxi-13b-metil-2,3,4,4a β 6,7,8,9,9a,13b-decahidro-1H-pirido[2,1-f] fenantridin-8 β -ilamina,
25 *rac*-9,10-Dimetoxi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b α -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-9,10-Dimetoxi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b α -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
9,10-Dimetoxi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b α -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
9,10-Dimetoxi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b α -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
9,10-Dimetoxi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
30 9,10-Dimetoxi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
(6S)-(2-Amino-3-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-6-il)-metanol,
dorhidrato de *rac*-4-(2 β -Amino-3 β -butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-7-il)-fenol,

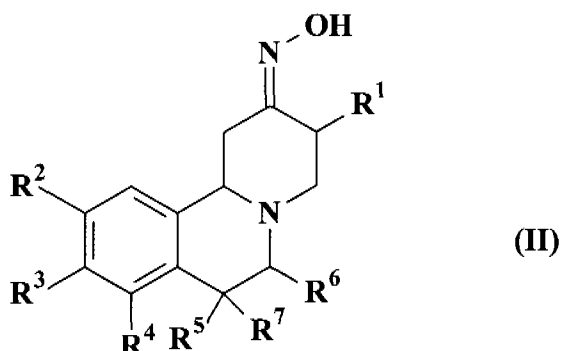
204
204
204

- dorhidrato de *rac*-4-(2 β -Amino-3 β -butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-7 β -il)-fenol,
- dorhidrato de *rac*-3 β -Butil-9,10-dimetoxi-6-metil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2-ilamina,
- 5 dorhidrato de *rac*-3 β -butil-7 β -(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
- dorhidrato de *rac*-3 β -Butil-7 α -(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
- dorhidrato de *rac*-3 β -butil-7 β -(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
- 10 dorhidrato de *rac*-3 α -Butil-7 β -(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
- dorhidrato de *rac*-3 β -Butil-7 β -(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
- 15 dorhidrato de *rac*-3 β -Butilo-7 α -(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
- dorhidrato de *rac*-3 β -Butil-9,10-dimetoxi-7 β -(4-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
- dorhidrato de *rac*-3 β -Butil-9,10-dimetoxi-7 β -(4-metoxi-fenilo)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
- 20 dorhidrato de *rac*-3 β -Butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina,
- dorhidrato de *rac*-3 β -Butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,
- 25 dorhidrato de *rac*-7 β -Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a β ,6,7,8,9, $\alpha\alpha$,13b β -decahidro-1H-pirido[1,2-f] fenantridin-8 β -ilamina,
- dorhidrato de *rac*-7 β -Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a β ,6,7,8,9, $\alpha\alpha$,13b β -decahidro-1H-pirido[2,1-f] fenantridin-8 α -ilamina, y
- dorhidrato de *rac*-3 β -Butil-7 α -(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-6 α -metil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-2-ilamina hidrocioruro.
- 30

205
221
205

14. Un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, proceso que comprende:

(a) reducir una oxima de fórmula (II)



donde

10 R^1 es un alquilo C_1-C_6 ,
fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido
independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di
alquil- C_1-C_6 -amino o hidroxilo,
heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo, dicho heteroarilo no está sustituido o
15 está mono-, di- o tri- sustituido independientemente por halógeno, amino, perfluoro
alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , o alcoxilo C_1-C_6 ,
ó alquilo C_1-C_6 sustituido por cicloalquilo C_3-C_6 ,
por fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido
independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di
20 alquilo C_1-C_6 amino o hidroxilo,
ó por heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo, dicho heteroarilo no está sustituido
o está mono-, di- o tri- sustituido independientemente por halógeno, amino, perfluoro
alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , o alcoxilo C_1-C_6 ;

25 R^2, R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 ,
alcoxi C_1-C_6 , o alquenoilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y el alquenoilo C_2-C_6
no están sustituidos, o están sustituidos por alcoxi C_1-C_6 carbonilo,
fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido
independientemente por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo, ciano, azido, amino, di
30 alquil- C_1-C_6 -amino o hidroxilo,

ó heterocidilo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocídico no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido por alquilo C₁-C₆;

5 R⁵ es hidrógeno, flúor, alquilo C₁-C₆ o fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquilo C₁-C₆ amino o hidroxi;

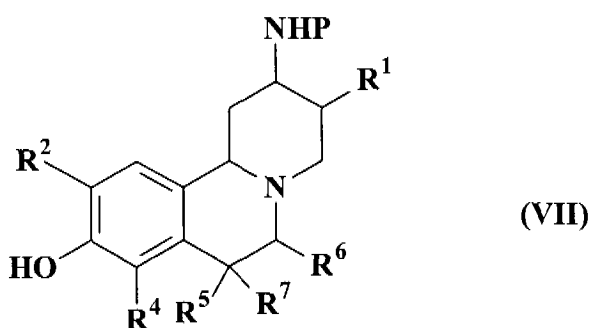
R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o hidroxi-alquilo C₁-C₆, ó

10 R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo carbocídico saturado de cinco o seis miembros;

R⁷ es hidrógeno, flúor o alquilo C₁-C₆;

15 seguidos opcionalmente por conversión en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

(b) reaccionar un compuesto de formula (VII)



20

donde

R¹ es un alquilo C₁-C₆,
fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido
independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di
25 alquil- C₁-C₆-amino o hidroxi,

heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo, dicho heteroarilo no está sustituido o
está mono-, di- o tri- sustituido independientemente por halógeno, amino, perfluoro
alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, o alcoxilo C₁-C₆,
ó alquilo C₁-C₆ sustituido por cicloalquilo C₃-C₆,

207
223
207

por fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil- C₁-C₆-amino o hidroxí,

ó por heteroarilo seleccionado de pirrolilo y piridinilo, dicho heteroarilo no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido independientemente por halógeno, amino, perfluoro alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, o alcoxilo C₁-C₆;

R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o alquenilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o alquenilo C₂-C₆, no están sustituidos, o están sustituidos por alcoxi C₁-C₆ carbonilo, fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquilo C₁-C₆ amino o hidroxí, o heterociclilo seleccionado de piridilo, tiazolilo o morfolino, dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está mono-, di- o tri- sustituido por alquilo C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, flúor, alquilo C₁-C₆ o fenilo, el cual no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di alquil- C₁-C₆-amino o hidroxí;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o hidroxí-alquilo C₁-C₆, ó

R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros;

R⁷ es hidrógeno, flúor o alquilo C₁-C₆;

y P representa un grupo protector para el amino seleccionado de t-butiloxycarbonil, benziloxycarbonil y 9-fluorenilmetiloxycarbonil;

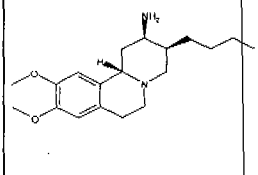
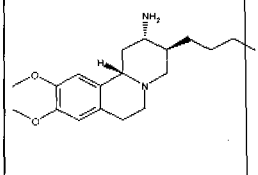
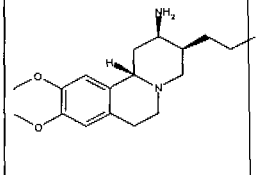
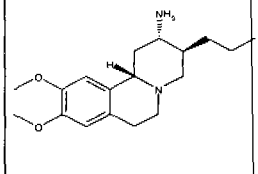
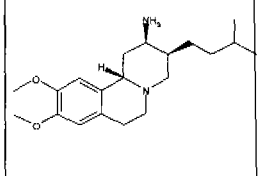
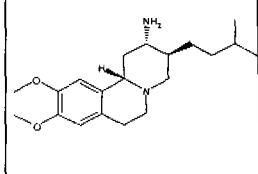
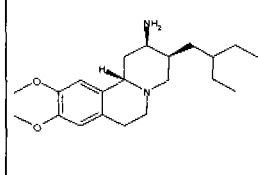
con un alcohol

R-OH

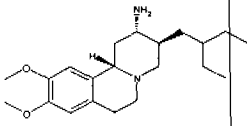
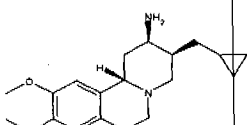
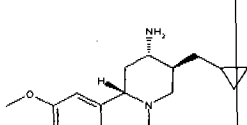
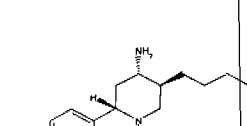
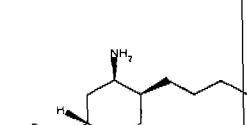
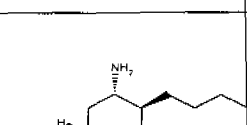
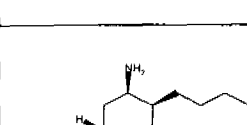
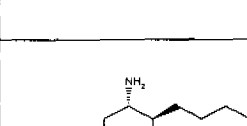
donde R es alquilo C₁-C₆ sustituido por fenilo, el cual a su vez no está sustituido o se encuentra mono-, di-, o tri- sustituido independientemente por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo, ciano, azido, amino, di-alquil-C₁-C₆-amino o hidroxí; heterociclilo, seleccionado de piridilo,

2019
225
204

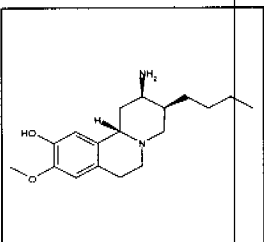
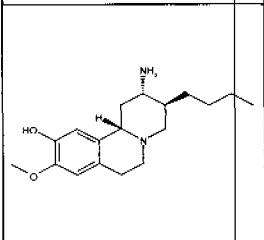
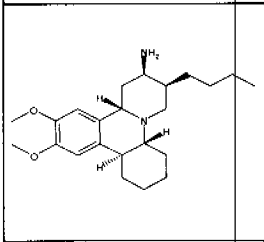
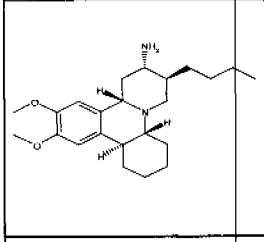
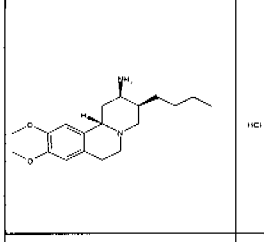
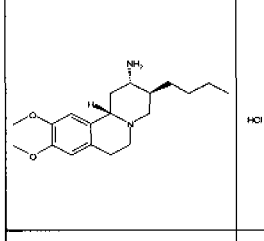
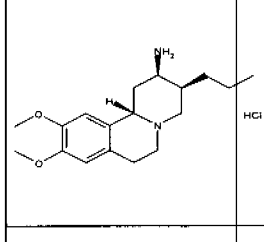
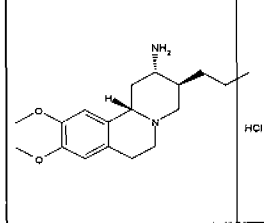
Anexo 1. Estructuras de los compuestos preferidos de la invención.

Estructura	Ejemplo No.	Nombre
	1	<i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
	1	<i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
	2	<i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3β-propil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamine
	3	<i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3β-propil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	4	<i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3β-(3-metil-Butil)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
	5	<i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3β-(3-metil-Butil)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	6	<i>rac</i> -3β-(2-Etil-Butil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina

2/10
220
210

	7	<i>rac</i> -3β-(2-Etil-Butil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	8	<i>rac</i> -3β-Ciclopropilmetil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
	9	<i>rac</i> -3β-Ciclopropilmetil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	10	<i>rac</i> -3β-Butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	11	<i>rac</i> -3β-Butil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
	12	<i>rac</i> -3b-Butil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	13	<i>rac</i> -3β-Butil-8,9-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
	14	<i>rac</i> -3β-Butil-8,9-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina

2/1
22
21

	15	<i>rac</i> -2β-Amino-3β-Butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-10-ol
	16	<i>rac</i> -2α-Amino-3β-Butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-10-ol
	17	<i>rac</i> -7β-Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamina
	18	<i>rac</i> -7β-Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8α-ilamina
 HCl	19	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (1:2)
 HCl	20	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
 HCl	21	Clorhidrato de <i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3β-propil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (1:2)
 HCl	22	Clorhidrato de <i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3β-propil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)

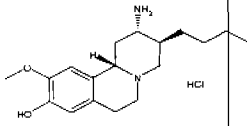
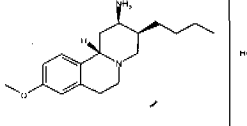
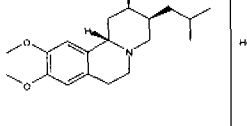
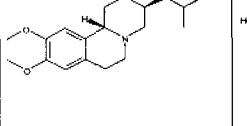
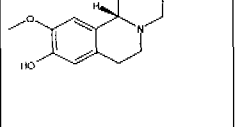
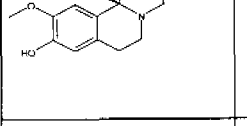
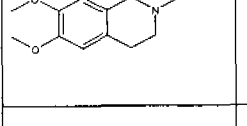
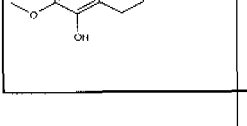
2/2
2/2
2/2

	23	Clorhidrato de <i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3β-(3-metil-Butil)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (1:2)
	24	Clorhidrato de <i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3β-(3-metil-Butil)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	25	<i>rac</i> -3b-(2-Etil-Butil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bb-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2b-ilamina Clorhidrato de (1:2)
	26	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-(2-Etil-Butil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	27	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Ciclopropilmetil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (1:2)
	28	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Ciclopropilmetil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	29	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	30	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (1:2)

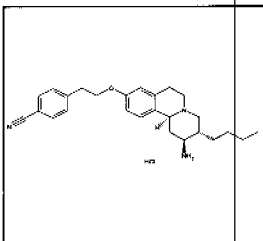
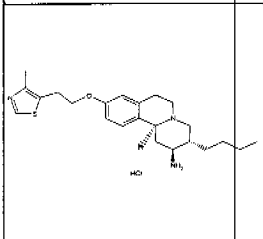
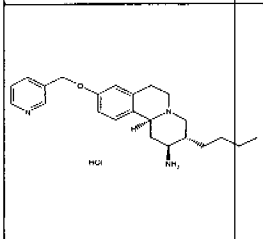
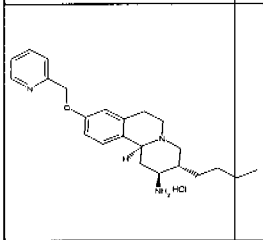
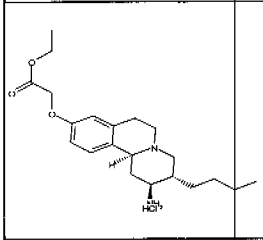
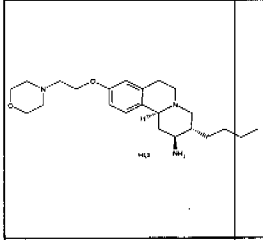
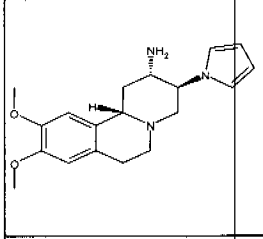
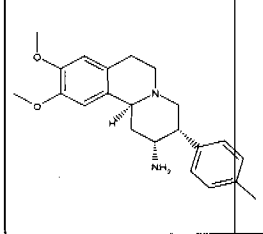
213
229
213

	31	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	32	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-8,9-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (1:2)
	33	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-8,9-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	34	Clorhidrato de <i>rac</i> -2β-Amino-3β-Butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-10-ol (1:2)
	35	Clorhidrato de <i>rac</i> -2α-Amino-3β-Butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-10-ol (1:2)
	36	Clorhidrato de <i>rac</i> -7b-Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bb-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8b-ilamina (1:2)
	37	Clorhidrato de <i>rac</i> -7b-Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bb-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8a-ilamina (1:2)
	38	Clorhidrato de <i>rac</i> -2β-Amino-3β-Butil-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (1:2)

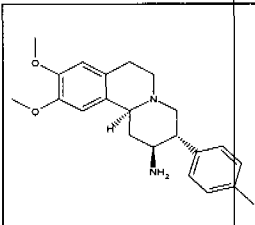
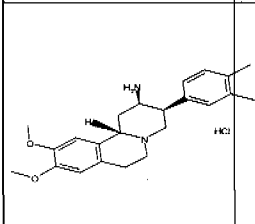
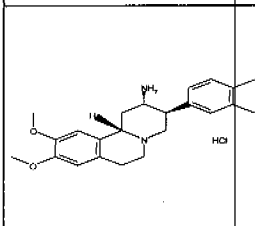
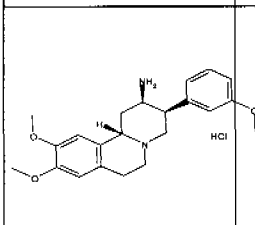
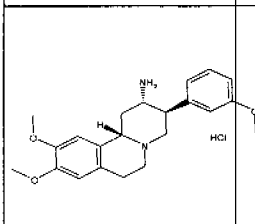
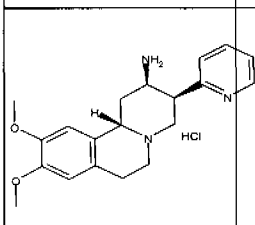
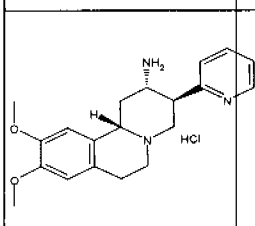
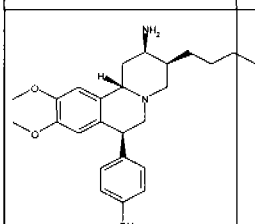
2/14
280
2/14

	39	Clorhidrato de <i>rac</i> -2 α -Amino-3 β -Butil-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (1:2)
	40	Clorhidrato de <i>rac</i> -3 β -Butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina (1:2)
	41	Clorhidrato de <i>rac</i> -3 β -IsoButil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina (1:2)
	42	<i>rac</i> -3b-IsoButil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bb-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2a-ilamina Clorhidrato de (1:2)
	43	<i>rac</i> -2 β -amino-3 β -Butil-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol
	43	<i>rac</i> -2 α -amino-3 β -Butil-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol
	44	<i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina
	45	<i>rac</i> -2 α -Amino-3 β -Butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-ol

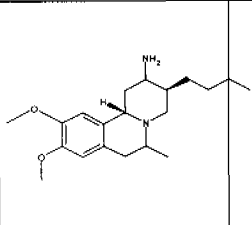
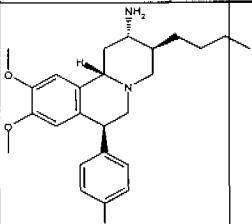
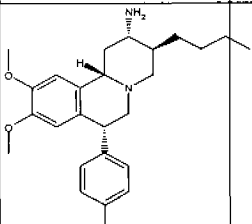
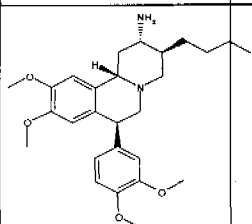
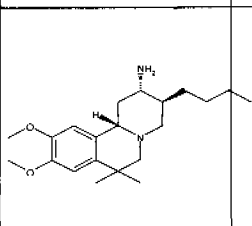
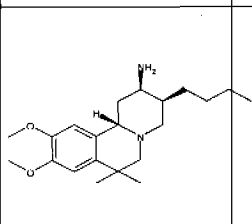
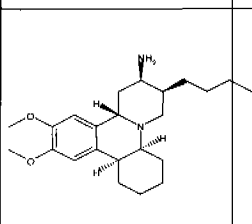
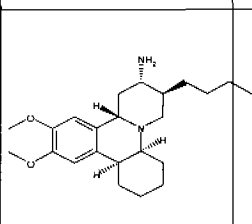
2/16
2/16
2/16

	54	Clorhidrato de <i>rac</i> -4-[2-(2α-Amino-3β-Butil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-etil]-benzonitrile (1:2)
	55	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-1,3,4,6,7,11bb-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2a-ilamina (1:2)
	56	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9-(piridin-3-ilmetoxi)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	57	Triclorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9-(piridin-2-ilmetoxi)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	58	<i>rac</i> -(2a-Amino-3b-Butil-1,3,4,6,7,11bb-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acetic acid etil ester Clorhidrato de (1:2)
	59	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	60	<i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3β-pirrol-1-il-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	61	<i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3β-p-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina

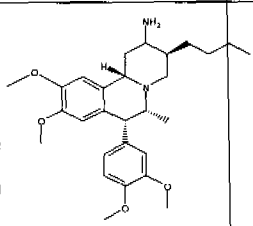
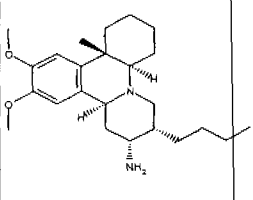
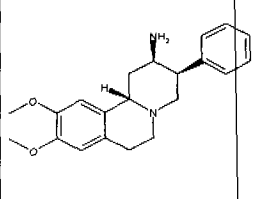
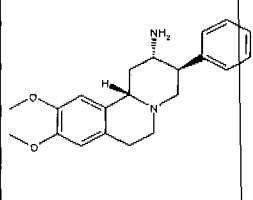
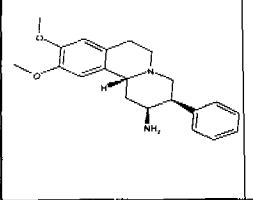
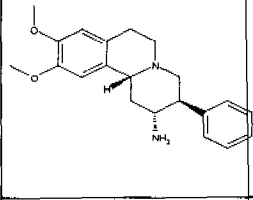
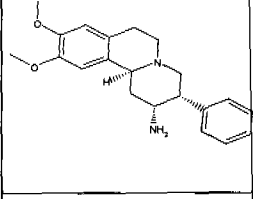
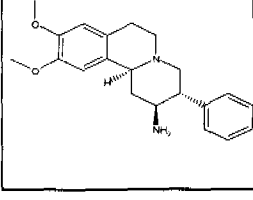
2/17
233
212

	62	<i>rac</i> -9,10-Dimethoxy-3β-p-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	63	Clorhidrato de <i>rac</i> -9,10-dimethoxy-3β-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (1:2)
	64	Clorhidrato de <i>rac</i> -9,10-dimethoxy-3β-(3,4-Dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	65	Clorhidrato de <i>rac</i> -9,10-Dimethoxy-3β-(3-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (1:2)
	66	Clorhidrato de <i>rac</i> -9,10-Dimethoxy-3β-(3-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	67	Clorhidrato de <i>rac</i> -9,10-Dimethoxy-3β-piridin-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (1:2)
	68	Clorhidrato de <i>rac</i> -9,10-Dimethoxy-3β-piridin-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (1:2)
	69	<i>rac</i> -4-(2β-Amino-3β-Butil-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-7β-il)-fenol

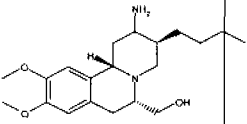
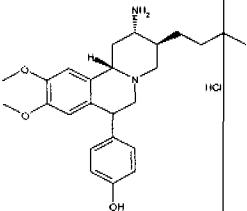
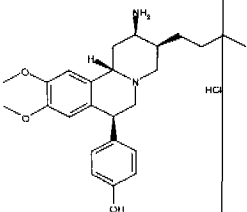
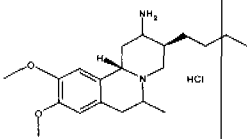
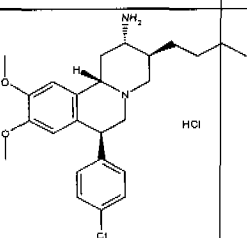
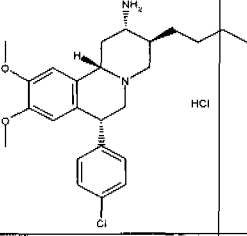
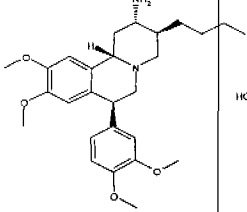
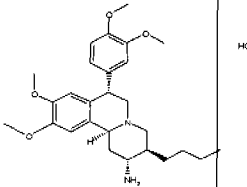
2/18
234
218

	70	<i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-6-metil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina
	71	<i>rac</i> -3β-Butil-7β-(4-chloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	72	<i>rac</i> -3β-Butil-7α-(4-chloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	73	<i>rac</i> -3β-Butil-7β-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	74	<i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	75	<i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
	76	<i>rac</i> -7β-Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aα,13bβ-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamina
	77	<i>rac</i> -7β-Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aα,13bβ-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8α-ilamina

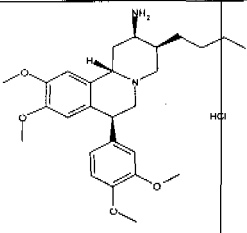
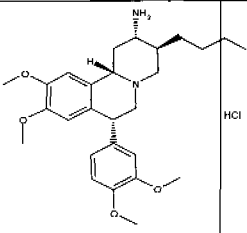
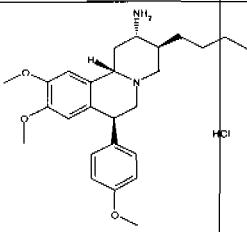
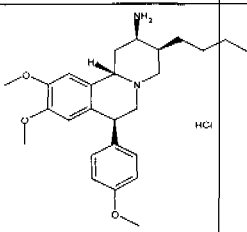
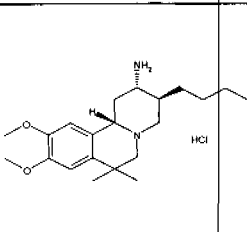
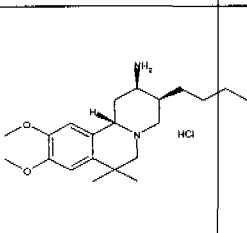
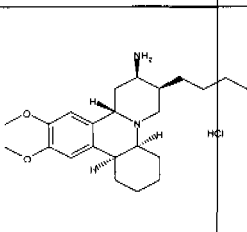
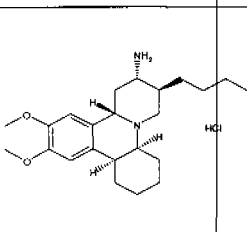
219
235
219

	78	<i>rac</i> -3β-Butil-7α-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-6α-metil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina
	79	<i>rac</i> -7β-Butil-11,12-dimetoxi-13β-metil-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9a,13β-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamina
	80	<i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-il amine
	81	<i>rac</i> -9,10-Dimetoxi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-il amine
	82	9,10-Dimetoxi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-il amine
	83	9,10-Dimetoxi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-il amine
	84	9,10-Dimetoxi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-il amine
	85	9,10-Dimetoxi-3b-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-il amine

270
236
220

	86	(6S)-(2-Amino-3-Butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-6-il)-metanol
	87	Clorhidrato de <i>rac</i> -4-(2β-Amino-3β-Butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-7-il)-fenol
	88	<i>rac</i> -4-(2b-Amino-3b-Butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bb-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-7b-il)-fenol Clorhidrato de
	89	rClorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-6-metil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina
	90	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-7β-(4-chloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	91	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-7α-(4-chloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	92	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-7β-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	93	Clorhidrato de <i>rac</i> -3α-Butil-7β-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina

231
232
233

	94	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-7β-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
	95	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-7α-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	96	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-7β-(4-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	97	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-7β-(4-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
	98	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
	99	Clorhidrato de <i>rac</i> -3β-Butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
	100	Clorhidrato de <i>rac</i> -7b-Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aα,13bβ-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamina
	101	Clorhidrato de <i>rac</i> -7β-Butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aα,13bβ-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8α-ilamina

D₁
223
239
223

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-230910

(43)Date of publication of application : 27.08.1999

(51)Int.Cl.

G01N 21/78

G01N 30/74

G01N 30/84

G01N 30/88

(21)Application number : 10-032527 (71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD

(22)Date of filing : 16.02.1998 (72)Inventor : KONISHI MASAHARU
MORITA HIROTOSHI

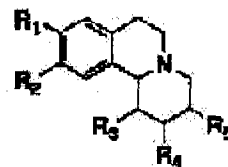
(54) REAGENT FOR DETECTING CHEMICAL EMISSION OF RUTHENIUM COMPLEX OF CARBOXYLIC ACID CONTAINING BENZOQUINOLIZIDINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To highly accurately and selectively detect even chemicals which have not been sufficiently detected by proceeding methods and to improve efficiency by a great deal in evaluating internal dynamic states, by containing a radical capable of being condensed with a carboxylic acid and a benzoquinolizidine derivative having a tertiary amine-type structure.

SOLUTION: A benzoquinolizidine derivative is reacted and condensed with a carboxylic acid in a sample to form a stable condensation product, and the condensation product chemically emits light via a reaction with a ruthenium complex.

The benzoquinolizidine derivative structurally has 'a radical capable of being condensed with a carboxylic acid' for forming a condensation reaction with a carboxylic acid and has 'a tertiary amine-type structure' necessary for ruthenium complex chemiluminescence. As a typical example of the benzoquinolizidine derivative, there is a compound (I) of the formula I (X is 'radical capable of being condensed with a carboxylic acid' to unite with carbon atoms in cyclic structural formula of any of A-C). There is preferably a compound (II) of the formula II (any one of R₃-R₅ is 'a radical capable of being condensed with a carboxylic acid').



minute neglect, 80% acetonitrile 800microL was added and the reaction was suspended. Next, the reaction mixture 10microL is given to HPLC and it is an example of an examination about the chemiluminescence intensity. It measured under 3 and the conditions.

(Result) The chromatogram of the fatty acid obtained from the above examination was shown in Drawing 7. this invention method shows that each carboxylic acid in a blood serum is detectable with sufficient sensitivity.

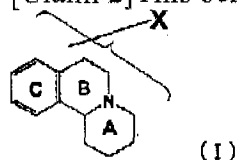
[Translation done.]

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] A reagent for chromatography detection containing a benzoquinolizidine derivative which has a basis in which carboxylic acid and condensation are possible, and tertiary amine mold structure of carboxylic acid by ruthenium complex chemiluminescence.

[Claim 2] This benzoquinolizidine derivative is a formula. : [Formula 1]

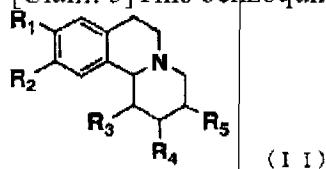


(X show among a formula "the basis in which carboxylic acid and condensation are possible" combined with the carbon atom on the ring shown by either A, B or C, and ***** may be replaced further, respectively.) -- the reagent according to claim 1 which is a compound shown.

[Claim 3] The reagent according to claim 2 with which X exists on A ring.

[Claim 4] The reagent according to claim 2 or 3 with which C ring is replaced by low-grade ARUKOKISHI.

[Claim 5] This benzoquinolizidine derivative is a formula. : [Formula 2]



low-grade alkoxy ** the inside of a formula, R₁, and R₂ -- independently -- hydrogen -- or. Or; R₃, R₄, and R₅ which R₁ and R₂ may become together and may form low-grade alkylene dioxy, Any one is "a basis in which carboxylic acid and condensation are possible", and, as for the two [remaining], hydrogen or low-grade alkyl is shown independently. The reagent according to claim 1 which is a compound shown.

225/
241/
225

[Claim 6]The reagent according to claim 5 whose two of;R₃, R₄, and R₅ both R₁ and R₂ become methoxy or together, methylenedioxy is formed, and are hydrogen.

[Claim 7]The reagent according to any one of claims 1 to 6 whose ** "basis in which carboxylic acid and condensation are possible" is an amino group or a hydroxy group between which it may be placed by low-grade alkylene.

[Claim 8](1) In R₁, R₂, R₃, and R₅, hydrogen;R₄ both hydroxy ** in amino *****. or (2) R₁ and R₂ -- both -- methoxy; -- R₃ -- hydrogen; -- R₄ -- amino; -- the reagent according to claim 5 whose R₅ is butyl.

[Claim 9](1) In R₁, R₂, R₃, and R₅, hydrogen;R₄ both hydroxy ** in amino *****. or (2) R₁ and R₂ -- both -- methoxy; -- R₃ -- hydrogen; -- R₄ -- amino; -- a compound in which R₅ is shown by the formula (II) according to claim 5 which is butyl.

[Claim 10]A detecting method of carboxylic acid using the reagent according to any one of claims 1 to 8.

[Translation done.]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES2020
Bogotá, D.C.,Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO

Radicación 04-058260
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 2625
Folios 7

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP02/14685

Fecha de Presentación Internal.

Diciembre 20 de 2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 50 a 102 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 103 a 111 como se radicó inicialmente
Folios: 199 a 208 modificadas
- 1.3. Prioridad: EP No. 01130882.2 del 27 de Diciembre de 2001
- 1.4. Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45 y Art. 46: Folios: 146 a 222

2. Objeto de la invención

Título:

"DERIVADOS DE DERIVADOS DE PIRIDINO [2,1-A] ISOQUINOLINA COMO
INHIBIDORES DE DPP-IV"

El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

Exp 2004 058260

- 227 243 227
- ✓ Reivindicaciones 1 a 13: Compuesto de fórmula (I)
 - ✓ Reivindicación 14: Proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I)
 - ✓ Reivindicación 10: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de encontrar nuevos derivados de piridino[2,1-a]isoquinolina, los cuales son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependientes de insulina y/o tolerancia de glucosa empeorada; así como otras condiciones en donde la amplificación de acción de un péptido normalmente inactivada por DPP-IV proporciona un beneficio terapéutico.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta un compuesto de fórmula (I), su proceso de fabricación y sus composiciones farmacéuticas.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/445

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Diciembre 27 de 2001

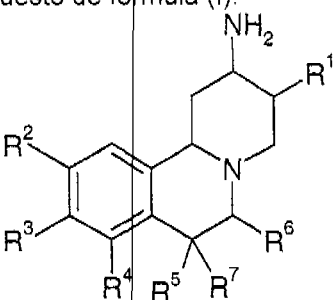
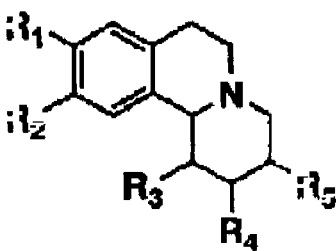
Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha
D1	JP 11 230910	REAGENT FOR DETECTING CHEMICAL EMISSION OR RUTHENIUM COMPLEX OF CARBOXYLIC ACID CONTAINING BENZOQUINOLIZIDINE DERIVATIVE	Agosto 27 de 1999 (Publicación)
D2	CHEMICAL ABSTRACTS	SYNTHESIS OF 2- AMINOHEXAHYDROBENZO [a] QUINOLIZINES	Febrero 19 de 1973 (Publicación)

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

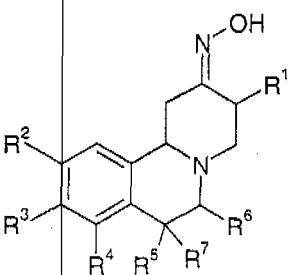
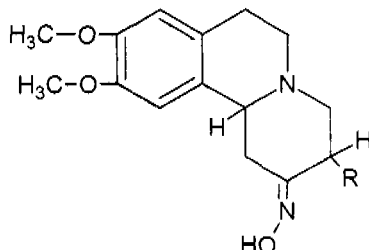
4.1 Novedad (artículo 16 D486)

- ✓ Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-058260		D1 = JP 11 230910
Compuesto de fórmula (I):		Compuesto de fórmula general (II):
 (I)		 (II)
Donde:		Donde:
R1= Alquilo C1-6		R5= Butil,
NH2		R4= Amino
R2= Hidrogeno, alcoxi C1-6		R1= Metoxi, hidrógeno
R3= Hidrogeno, alcoxi C1-6		R2= Metoxi, hidrógeno
Hidrógeno		R3= Hidrógeno
R4= Hidrogeno		Hidrógeno
R5= Hidrogeno		Hidrógeno
R6= Hidrogeno		Hidrógeno
R7= Hidrógeno		Hidrógeno
		Folio 223 a 225

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1y sus dependientes; no son nuevos.

✓ Reivindicación 14: Proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-058260		D2 = CHEMICAL ABSTRACTS
Reducir la oxima de fórmula (II):		Reducir una oxima, de fórmula:
 (II)		 Folios 175 a 178.

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, el proceso para la fabricación de los compuestos de fórmula (I) por la reducción de una oxima de la reivindicación 14; no es nuevo.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante en folios 146 a 180, da respuesta a artículo 46; en la cual anexa los cinco (5) documentos solicitados; los cuales se tendrán en cuenta para realizar un nuevo análisis de patentabilidad.

En folios 183 a 222, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 854, de la siguiente manera:

- En folios 183 a 188, el solicitante hace referencia a la claridad de la solicitud en cuanto a las objeciones realizadas al capítulo descriptivo; esta oficina acepta los argumentos dados por el solicitante.
- En folios 188 a 191, el solicitante hace referencia a la claridad de la solicitud en cuanto a las objeciones realizadas al capítulo reivindicatorio; esta oficina acepta los argumentos dados por el solicitante y el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.
- En folio 191, el solicitante hace referencia a la claridad de la solicitud en cuanto a las objeciones realizadas a las reivindicaciones relativas a los usos; al respecto el solicitante las retira del nuevo capítulo reivindicatorio.
- En folios 191 a 193, el solicitante hace referencia a la claridad de la solicitud en cuanto a las objeciones realizadas a unidad de invención; esta oficina acepta los argumentos dados por el solicitante.
- En folios 193 a 195; el solicitante hace referencia a la Claridad de la solicitud en cuanto a la Novedad, argumentando lo siguiente:
 - "Que si bien existen algunos significados comunes entre los sustituyentes sobre los compuestos revelados en D1 y aquellos contenidos en la fórmula (I) de la presente solicitud, dicho documento D1 no contiene específicamente los compuestos que son objeto de la solicitud en estudio".
 - "Que para construir compuestos similares a los que son materia de la presente solicitud a partir de la fórmula (I) o (II) del citado documento D1, habría que escoger dentro de los posibles significados de los siguientes sustituyentes; R1, R2, R3, R4 y R5, fijando siempre R4= amino y R5= alquilo".

A lo anterior, y como se puede ver en el numeral 4 relacionado con el análisis de patentabilidad tabla comparativa correspondiente al compuesto de fórmula (I) de este concepto, el compuesto de D1 de fórmula general (II), presenta con respecto a la solicitud la siguiente definición para el (R5);

En la Solicitud= R1= Alquilo C1-6, dentro de los que se encuentra ejemplificado el (Butil) y

En la Anterioridad D1= Butil (folio 225)

Lo anterior, por lo tanto indica que los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud no son nuevos. Por lo tanto se sugiere al solicitante, restringir su solicitud a los compuestos que son nuevos.

6. Conclusión:

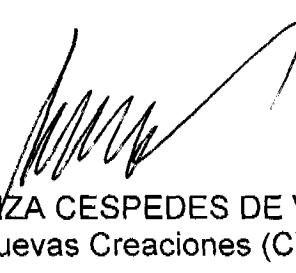
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

230 246 230

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	JP 11 230910	1 a 13	Novedad
D2	CHEMICAL ABSTRACTS	14	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
26 FEB. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 459	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
--------------------------	---