

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

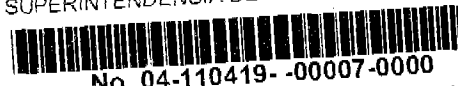
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

485
482

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-110419-00007-0000

Fecha: 2007-10-22 16:58:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 20

Trámite : 002 Evento : 001 Acti

Referencia : Expediente No. 04.110.419
Asunto : Solicitud de patente para: "Compuestos policíclicos como potentes antagonistas del adreno-receptor alfa 2"
Solicitante : ORION CORPORATION
Fecha de solicitud : 3 de Noviembre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 8950 notificado por fijación en lista del 27 de Julio de 2007.

2. Mediante el Oficio No. 8950 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 Claridad de la solicitud:

1.1 Con relación al capítulo reivindicatorio su Despacho afirma que los compuestos de formula IA, IB, IC, ID, IE de las reivindicaciones 15 a 33 y dependientes, tienen grupos sustituyentes que son demasiado amplios resultando un número elevado de compuestos, por lo cual tales reivindicaciones no son concisas.

2.2 Unidad de Invención:

Su Despacho afirma que la reivindicación 34 no guarda unidad inventiva con la reivindicación 1 y sus dependientes.

2.3 Excepciones de patentabilidad:

Su Despacho afirma que la reivindicación 37 no es patentable porque se refiere a un método de tratamiento el cual se considera exceptuado de patentabilidad.

2.4 Reivindicaciones relativas a uso:

Su Despacho afirma que las reivindicación 1 a 14, que se refieren a un uso de un compuesto de fórmula I, no se encuentran dentro del campo de la patentabilidad (productos y procedimientos).

3. Evaluación del nivel inventivo:

Su Despacho establece que los documentos D1 US 4686226 y D2 US 3492303 afectan el requisito de nivel inventivo de las reivindicaciones 15 a 36 debido a que según su Despacho, D1 y D2 divulgaban previamente derivados de arilquinolizina con actividad antagonista del adreno-receptor alfa-2 y empleados para el tratamiento de enfermedades del SCN, una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud compuestos de fórmula I, derivados de arilquinolizina y que son antagonistas del adreno-receptor alfa 2 con actividad sobre el SCN; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos documentos.

4. Modificación a una solicitud en trámite.

Con el fin de atender a las anteriores observaciones, y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo capítulo reivindicatorio, como sustituto del anteriormente presentado conformado por 12 reivindicaciones, en el cual se efectuaron las siguientes modificaciones:

4.1 En el nuevo capítulo reivindicatorio se limitó el alcance de la invención. Sin embargo, el solicitante se reserva el derecho de continuar con una solicitud divisional la materia que ha sido cancelada.

Las reivindicaciones se modificaron de tal forma que se retiró la referencia a cualquiera de los compuestos en los cuales X es NR_2 . Las reivindicaciones también se modificaron para excluir la posibilidad de que R_3 sea H o R_4 sea H y para excluir la posibilidad de que R_4 y R_5 juntos o R_7 y R_8 juntos formen un anillo carbocíclico. Además, las reivindicaciones se modificaron para establecer que R_5 y R_8 son hidrógeno y R_6 es hidrógeno o forma un enlace entre el átomo del anillo al cual este se ha unido y el átomo del anillo al cual R_7 ésta unido.

Todas las condiciones indicadas en el pliego reivindicatorio inicialmente presentado se han cancelado ya que estas son innecesarias en vista de las limitaciones hechas.

Los compuestos de la nueva reivindicación 1 tienen una estructura común tal como se muestra en la formula IA.

Las reivindicaciones modificadas se relacionan con un grupo de los compuestos originalmente reivindicados.

4.2 UNIDAD INVENTIVA

Con el fin de dar cumplimiento al requisito de unidad inventiva, la reivindicación 34 se ha cancelado.

4.3 EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD:

La reivindicación 37 dirigida a un método de tratamiento se ha cancelado del capítulo reivindicatorio.

Así mismo, se cancelaron las reivindicaciones 1 a 14 dirigidas al uso.

Con las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, se subsana las observaciones de claridad, unidad de invención, excepciones de patentabilidad y usos hechas por su Despacho.

5. Argumentos en favor del nivel inventivo de la solicitud en estudio:

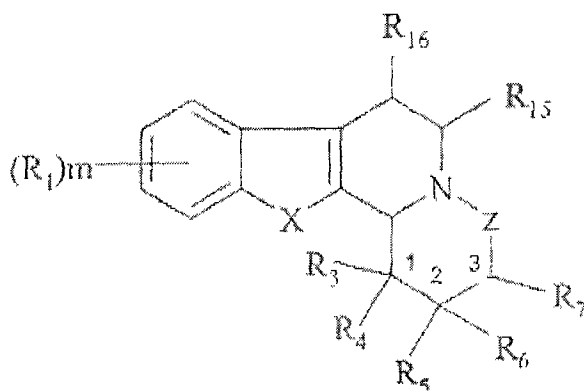
Su Despacho menciona que los documentos US 4,686,226 (D1) y US 3,492,303 (D2) proporcionan compuestos que son antagonistas de alfa-2-adrenoceptores y que se emplean para el tratamiento de enfermedades del SNC.

Mi representada aclara que las reivindicaciones modificadas son estructuralmente diferentes de los compuestos de D1.

En los compuestos de las reivindicaciones modificadas se requiere que el anillo que contiene la porción o parte Z tenga dos sustituyentes en la posición 1 y puede adicionalmente ser sustituido, por ejemplo, en la posición 3 pero no puede ser

sustituido en la posición 2. Contrario a esto, D1 fija un único y solo sustituyente de R expresamente en la posición 2.

Como se explicará más adelante cuando D1 es visto por una persona medianamente experta en el arte a la fecha de la prioridad acá reivindicada, es clara la enseñanza en D1 que este anillo debe solamente tener un sustituyente único y este sustituyente debe estar en la posición 2 del anillo, dejando todas las otras posiciones sin sustituir. (Para la numeración de los átomos, por favor ver la figura de abajo).



En primer lugar, la formula general revelada en D1 específicamente fija uno y solamente un sustituyente de R en la posición 2 del anillo, dejando todas las otras posiciones sin sustituir. En contraste, en esta formula general de D1 otras porciones del compuesto, tal como los sistemas del anillo benzofuro o benzotieno, revelan sustituyentes X y Y como sustituyentes libres flotantes para unirse a cualquier posición disponible del anillo en al menos el anillo de fenil fusionado.

La clara intención de la enseñanza de una sustitución limitada del anillo de piperidina fusionado, contrasta con un patrón de sustitución más flexible para un anillo diferente en el mismo compuesto, por cuanto la misma NO aconseja alguna sustitución adicional del anillo de piridina fusionado, y mucho menos una doble sustitución al menos en la posición 1 tal como se describe en las actuales reivindicaciones. El hacer dichas modificaciones debe entenderse como NO tener en cuenta las diferencias cuidadosas en los patrones de sustitución enseñadas por D1.

Adicionalmente, D1 en la columna 1, líneas 59-62 refiere a GB1 435 573 como enseñando otros compuestos conocidos. Una copia de GB 1 435573 se adjunta para su referencia.

Los compuestos que se revelan en GB 1 435 573 contienen ciertos sustituyentes libres flotantes en un anillo de piperidina fusionado. Teniendo como referencia a GB1 435573 en su propia descripción, los autores de D1 al contrario escogen limitar sus compuestos benzofuro o benzotieno para tener un sustituyente específico ubicado solamente en la posición 2 del anillo de piperidina fusionado.

A los ojos de una persona medianamente experta en el arte revisa para la fecha de la prioridad acá reivindicada, D1 sugiere la intención de los autores de D1 de limitar el número de sustituyentes en el anillo piperidina fusionado así como la posición de tal sustituyente único.

Por lo tanto, no era obvio para una persona experta en el arte a la fecha de la prioridad acá reivindicada modificar la limitación que intencionalmente habían hecho o sugerido los autores de D1 en el sentido de remover un sustituyente en la

posición 2 del anillo de piperidina fusionado y en cambio crear dos sustituyentes en la posición 1. Así mismo, no era obvio para una persona experta en el arte a la fecha de la prioridad, llevar a cabo tales modificaciones que condujeran a un compuesto activo.

Por consiguiente, los compuestos de las presentes reivindicaciones son claramente distintos estructuralmente de los compuestos revelados en D1. Además, se considera que la clara enseñanza en D1 es la existencia de un sustituyente único y que dicho único sustituyente debería estar en la posición 2 del anillo de piperidina fusionado.

No hay sugerencia en D1 de que el patrón de sustitución, tal y como se reivindicó en la presente solicitud, fuera o hubiera sido activo. Dada la limitación señalada en D1, una persona medianamente experta en el arte no hubiera, a la fecha de prioridad acá reivindicada, propuesto la omisión de la única sustitución en la posición 2 y la adición de dos sustituyentes en la posición 1.

D2 se dirige a indolo [2,3-a] aquinolizidinas útiles como depresores del sistema nervioso central.

Con las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio, las actuales reivindicaciones no abarcan más a los compuestos en el cual X puede ser NR_2 . No hay revelación o sugerencia en D2 para reemplazar el átomo de nitrógeno con otra porción o parte.

Las diferencias estructurales entre los presentes compuestos y los compuestos revelados en los documentos citados por el examinador son tales que una persona experta en el arte no

492
4-92

efectuaría todas las modificaciones requeridas hasta llegar a los compuestos de las reivindicaciones de la presente invención. Por consiguiente, la invención tal como se reivindica, tiene nivel inventivo con respecto al arte anterior.

6. Conclusión:

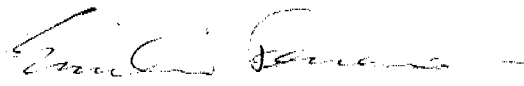
De conformidad con el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta con este escrito se puede concluir que la presente invención además de cumplir con el requisito de novedad posee altura inventiva con respecto a D1 y D2.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

7. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.
- Copia de GB 1 435 573

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

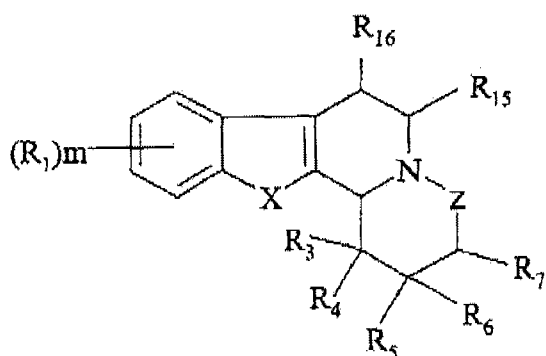
COLO-08962-841-001-4
MGT\MGT\ID-110674\WPCL8962
No. M-2007-110674\MGT

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: ORION CORPORATION Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Finlandia. Dirección: Orionintie 1, 02200 Espoo, Finlandia Domicilio: Espoo, Finlandia Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>04.110.419</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Presento nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, conformado por 12 reivindicaciones, con el fin de dar cumplimiento a las observaciones del examen de patentabilidad.</u>	
6	Comprobante de pago No. <u>07-82,811</u> Fecha: <u>9 de octubre de 2007</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$99.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	
MGT		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IA



en donde, X es CR₂R₂', O o S;

Z es -CHR₈-(CH₂)_n- o un enlace sencillo;

- 10 R₁ es hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-, CN, NO₂, NH₂, mono- o dialquilamino (C₁-C₆) o carboxilo;

R₂ y R₂' son independiente H, hidroxilo o alquilo (C₁-C₆) o R₂ y R₂' forman, junto con los átomos del anillo de carbono al cual ellos están adheridos, un grupo carbonilo;

- R₃ es hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇)alquilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₆), ariloxi, arilalcoxi (C₁-C₆), ariloxialquilo (C₁-C₆), arilalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), NH₂, aminoalquilo (C₁-C₆), mono- o dialquilamino (C₁-C₆), mono- o dialquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-CO-, alquilo (C₁-C₆)-CO-O-, alquilo (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-

CO-, alcoxí (C₁-C₆)-CO-alquilo (C₁-C₆), alcoxí (C₁-C₆)-CO-alcoxí (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), carbamoilo, mono- o dialquilocarbamoilo (C₁-C₆), carboxilo o alquilo (C₁-C₆)-S-alquilo (C₁-C₆), en donde el dicho cicloalquilo (C₃-C₇) o arilo es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno
5 independientemente es hidroxí, alquilo (C₁-C₆), halógeno, alcoxí (C₁-C₆), NH₂, CN o NO₂, o uno de R₃ o R₄ y R₆ juntos forman un enlace entre los átomos del anillo al que ellos están adheridos;

R₄ es hidroxí, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxí (C₁-C₆) o alcoxí (C₁-C₆)
10 alquilo (C₁-C₆);

R₅ es H;

R₆ es H o R₆ forma un enlace entre el átomo de anillo al cual está adherido y el
15 átomo de anillo al que R₇ está adherido;

R₇ es H, hidroxí, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxí (C₁-C₆) o alcoxí (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆);

20 R₈ es H;

R₁₅ es H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxí (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxí (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), mono- o dialquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquilo
25 (C₁-C₆)-CO-, alquilo (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), alcoxí (C₁-C₆)-CO-, alcoxí (C₁-C₆)-CO-alquilo (C₁-C₆), alcoxí (C₁-C₆)-CO-alcoxí (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), carbamoilo, mono- o dialquilocarbamoilo (C₁-C₆) o carboxilo;

R₁₆ es H o alquilo (C₁-C₆);

R₇ y R₈ se adhieren a los átomos del anillo de carbono, que son adyacentes;

5 m es 0 a 2; y

n es 0 o 1,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CR₂R₂'.

10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es O.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es S.

15

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₃ es hidroxil, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO- o alquilo (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆) y R₄ es alquilo (C₁-C₆) o hidroxialquilo (C₁-C₆).

20

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₃ es hidroxil, hidroxialquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆) y R₄ es alquilo (C₁-C₆)

25

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-

benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, 1 α -Isopropil-1,3,4,5,6,11b-Hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, 1 α -Etil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1 α -Etil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (1-Hidroximetil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, 1-Metoximetil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoreno, (-)-1-Metoximetil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoreno, (+)-1-Metoximetil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoreno, éster de etilo de ácido 1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoreno-1-carboxílico, 1-Etoximetil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoreno, (1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, éster de metilo de ácido 1 α -Etil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoreno-1-carboxílico, 1-Metoximetil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoreno, (-)-1-Metoximetil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoreno, (+)-1-Metoximetil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoreno, (1 α -Etil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, éster de 1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metilo de ácido acético o (1 α -Metil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidroindeno[2,1-a]quinolizin-1-il)-metanol.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 a 6 o 8, en donde el compuesto es $[(-)-(1\alpha\text{-metil-1,3,4,5,6,11b}\beta\text{-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol}]$.

5 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 a 6 o 8, en donde el compuesto es $[(-)-1\text{-metoximetil-1}\alpha\text{-metil-1,3,4,5,6,11b}\beta\text{-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoreno}]$.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un diluyente, portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como un antagonista alfa-2C selectivo.

15

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de trastornos mentales propagados por estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de ansiedad, trastorno compulsivo obsesivo, síndrome de Tourette, blefaroespasma y otras
20 distonias focales, epilepsia de lóbulo temporal con psicosis, psicosis inducida por droga, enfermedad de Huntington, trastornos causados por fluctuación de los niveles de hormonas sexuales o trastornos de pánico.

PATENT SPECIFICATION

(11) **1435 573**

143523

- (21) Application No. 25299/73 (22) Filed 25 May 1973
(23) Complete Specification filed 24 May 1974
(44) Complete Specification published 12 May 1976
(51) INT CL² C07D 471/14 A61K 31/435/(C07D 471/14 209/04
211/56 211/72 307/68 317/68 333/38)

(52) Index at acceptance

C2C 1175 1177 136X 213 214 220 221 225 226 22Y 250
252 25Y 280 281 282 29X 29Y 305 30Y 313 31Y
338 342 34Y 351 352 360 362 364 36Y 579 603
623 624 625 62X 662 672 699 790 79Y KF KP KS

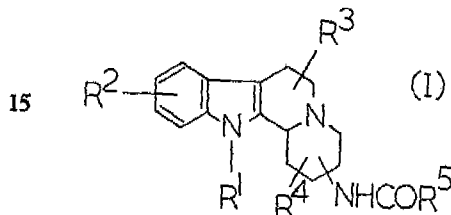
(72) Inventors JOHN LEHEUP ARCHIBALD
JOHN LAMBERT JACKSON and
BRIAN JOHN BUSHELL

(54) INDOLOQUINOLIZINES

(71) We, JOHN WYETH & BROTHER LIMITED, of Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, a British Company, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:—

10 This invention relates to new indole derivatives to processes for the preparation thereof, and to pharmaceutical compositions containing such derivatives.

More particularly the present invention provides compounds having the general formula



wherein R¹ represents hydrogen, lower alkyl, lower aralkyl or aroyl; R² represents hydrogen, halogen, lower alkoxy, hydroxy or lower alkyl; R³ represents hydrogen, hydroxy, lower alkyl or an oxo group; R⁴ represents hydrogen halogen or lower alkyl; and R⁵ represents aryl (including heteroaryl) lower alkoxy, aryloxy, lower aralkyloxy, lower aralkyl, diaryl lower alkyl, or a cycloalkyl radical containing from 5 to 7 carbon atoms; and the acid addition and quaternary ammonium salts thereof.

30 The terms "lower alkyl" and "lower alkoxy" as used herein indicate that the alkyl and alkoxy radicals each contain from 1 to 6 carbon atoms. Those radicals containing 1 to 4 carbon atoms are preferred. The terms "lower aralkyl" and "lower aralkyloxy" in-

dicates that the aralkyl and aralkyloxy radicals each contain from 7 to 10, preferably 7 to 9, carbon atoms. 35

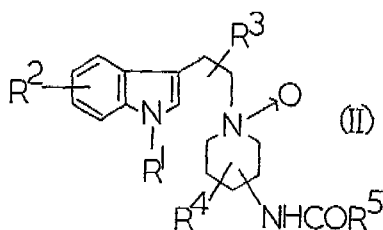
Examples of the group R^1 are hydrogen, methyl, ethyl, n - propyl, isopropyl, n - butyl, isobutyl, benzyl, benzoyl and p - chloro - benzyl. Preferably R^1 is hydrogen or methyl. 40
Examples of R^2 are hydrogen, chlorine, methoxy, ethoxy, hydroxy, methyl, ethyl, n - propyl, isopropyl, n - butyl or isobutyl. Preferably R^2 is a hydrogen atom. Examples of the group R^3 are hydrogen, hydroxy, oxo, methyl, ethyl, 45 n - propyl, isopropyl and n - butyl. Preferably R^3 is hydrogen or methyl. The group R^4 can be, for example, hydrogen, chlorine, methyl, ethyl, n - propyl, isopropyl, n - butyl or isobutyl. Preferably R^4 is a hydrogen 50 atom. Examples of R^5 are phenyl, substituted phenyl (for example phenyl substituted by halogen, such as chlorine; by alkoxy, such as methoxy or ethoxy; by alkyl, such as methyl or ethyl; by trifluoromethyl; or by methylene- 55 dioxy), heteroaryl (such as 3 - indolyl, 2 - thienyl or 2 - furyl), methoxy, ethoxy, phenoxy, benzyl, benzyloxy, diphenylmethyl or cyclohexyl.

Examples of the acid addition salts are the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, phosphate, citrate, maleate, tartrate, succinate and fumarate. Examples of the quaternary ammonium salts are those formed by addition of methyl bromide or methyl iodide.

The novel compounds provided by the present invention possess pharmacological properties and/or may be intermediates for the other compounds of this invention. In particular the novel compounds of this invention generally possess hypotensive activity.

The novel compounds of general formula (I) may be prepared by a number of processes. A first general method of preparation comprises cyclising a compound of general formula:

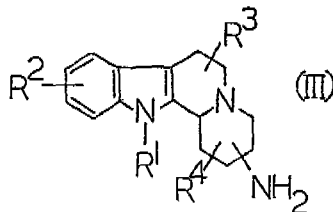




wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as herein-
before defined. The cyclisation of compounds
of general formula (II) may be brought about
in a number of ways. For example a com-
pound of formula (II) may be cyclised by
heating in the presence of ferrous ions and a
suitable acidic medium. Examples of suitable
acidic media are methanol/acetic acid or sul-
phuric acid/pyridine. Examples of compounds
giving ferrous ions are ferrous sulphate or
ferrous chloride. Methods for preparing the
N - oxides of formula II and the compounds
themselves, used as starting materials for the
above reaction, are disclosed in our co-pend-
ing Patent Application No. 25298/73 (Serial
No. 1,435,572).

Alternatively cyclisation of compounds of
general formula (II) to give compounds of
general formula (I) may be accomplished by
reaction with trifluoroacetic anhydride/ H^+
mixtures, e.g. a mixture of trifluoroacetic an-
hydride and trifluoroacetic acid.

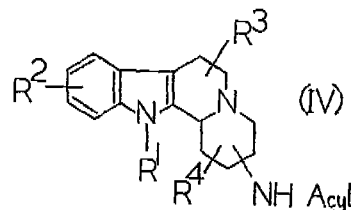
A further process for preparing the novel
compounds of this invention comprises react-
ing a compound of general formula



wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined
above, with (i) a reactive derivative of an
acid of general formula R^5COOH , wherein
 R^5 represents aryl (including heteroaryl), lower
aralkyl, diaryl lower alkyl or a cycloalkyl
radical; or (ii) a haloester of general formula
 $XCOR^5$ wherein X represents a halogen atom
and R^5 represents lower alkoxy, aryloxy and
lower aralkyloxy. As a reactive derivative of
the acid of formula R^5COOH used in the
process described above, it is preferably usually
to use a halide (for example the chloride
or bromide) or an anhydride. Other examples
of reactive derivatives of the acid R^5COOH
which may be used are the acid azide, mixed
anhydrides and active esters. Furthermore the
compounds of formula (I) wherein R^5 is as

defined in connection with formula R^5COOH
may also be prepared by treating a compound
of formula (III) with the acid R^5COOH in
the presence of a known condensing agent (for
example, a carbodiimide), or by first activat-
ing the amino function (for example, by
forming the phosphazo derivative and then
reacting with the acid R^5COOH . In con-
nection with the introduction of the $-COR^5$
group into a compound of formula (III);
reference may be made to "Chemistry of the
Amino Acids" by Greenstein and Winitz
(John Wiley & Sons, Inc., Publishers, 1961)
at pages 782—883 and 943—1108.

The compound of formula III, used as
starting material in the process above, may
be prepared by hydrolysing a corresponding
acylamino compound of general formula:



wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined above
and "Acyl" represents an acyl radical e.g.
acetyl or benzoyl. The hydrolysis may be car-
ried out using a mineral acid, such as hydro-
chloric acid.

When a compound of general formula (I)
is prepared in which R^1 is hydrogen then
that compound may be lower alkylated, lower
aralkylated or aroylated at the 12-position by
methods known *per se* to give the other com-
pounds of formula (I) in which R^1 represents
lower alkyl, lower aralkyl, or aroyl. For ex-
ample an alkali metal salt, e.g. the sodium
salt may be prepared and reacted with a
lower alkyl- or a lower aralkyl - halide or
with an aroylating agent.

A further aspect of the invention is the
provision of a pharmaceutical composition com-
prising a compound of general formula I, or
a pharmaceutically acceptable acid addition or
quaternary ammonium salt thereof, together
with a pharmaceutical carrier. Any suitable
carrier known in the art may be used to pre-
pare the pharmaceutical compositions. In such
a composition the carrier may be solid, liquid
or a mixture of solid and liquid. In the solid
form the compositions include powders, tablets
and capsules. In the liquid or solid liquid
form the compositions include solutions, sus-
pensions and creams.

Preferably the pharmaceutical composition
is in unit dosage form. In such form, the
composition is sub-divided in unit doses con-
taining appropriate quantities of the active in-
gredient; the unit dosage form can be a

packaged composition, the package containing specific quantities of compositions, for example packeted powders or vials or ampoules. The unit dosage form can be a capsule, cachet or tablet itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form. The quantity of active ingredient in a unit dose of composition may be varied or adjusted from 5 mg or less to 500 or more, according to the particular need and the activity of the active ingredient. The invention also includes the compounds in the absence of carrier where the compounds are in unit dosage form.

When the compounds of this invention are employed as hypotensive agents they may be administered to warm blooded animals, e.g. mice, rats, rabbits, dogs, cats or monkeys alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, the proportion of which is determined by the solubility and chemical nature of the compounds, chosen route of administration and standard biological practice. For example, they may be administered orally in the form containing such excipients for example starch, milk or sugar, e.g. as tablets or capsules. They may also be administered orally in the form of solutions or they may be injected as solutions. For intraperitoneal administration they may be used in the form of sterile solutions or suspensions containing other solutes for example enough saline or glucose to make the solution isotonic. The dosage of the present compounds will vary with the mode of administration and the particular compound chosen. Furthermore, it will vary with the particular subject under treatment. Generally, treatment is initiated with doses substantially less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage may be increased by small amounts until the optimum effect under the circumstances is reached. In general, the compounds of this invention are most desirably administered at a concentration level that will generally afford effective results without causing any harmful or deleterious side effects.

The following non-limiting examples illustrate the invention:

EXAMPLE 1

1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - benzamido - indolo[2,3 - a] - quinolizine
4 - Benzamido - 1 - [2 - (indol - 3 - yl)ethyl]piperidine - N - oxide (36.4 g, 0.10 mole) was suspended in methanol (4 litres) and ferrous sulphate heptahydrate (100 g), followed by glacial acetic acid (750 mls), were added. The mixture was refluxed for 18 hours, allowed to cool, and H₂S bubbled through for 10 minutes. Sodium borohydride (300 g) was added portionwise, with stirring and cooling, and H₂S was passed through for a further 30 minutes. After stand-

ing for 1 hour, the mixture was filtered (Kieselguhr); the filtrate was evaporated to dryness; then water (250 mls) and 10N sodium hydroxide solution added until strongly basic. The alkaline solution was extracted thoroughly with benzene, and then the benzene was washed with water before drying (MgSO₄). Evaporation afforded a mixture of the title compound and de-oxygenated starting material (7.70 g). Chromatography, using a basic alumina column and gradient elution with benzene/ethyl acetate gave the pure title compound (1.16 g). Recrystallization from methanol/ether/HCl provided the hydrochloride hydrate as colourless needles, m.p. 276°.

Found: C, 68.44; H, 6.49; N, 10.61%
C₂₂H₂₃N₃O · HCl · 1/4 · H₂O requires:
C, 68.38; H, 6.39; N, 10.87%.

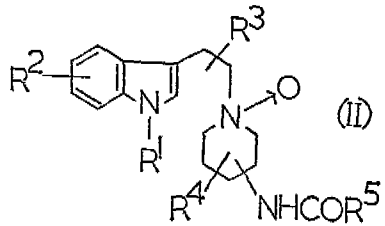
EXAMPLES 2 to 23

By procedures analogous to Example 1 the following compounds can be prepared:

2. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [4 - chlorobenzamido]indolo[2,3 - a] - quinolizine. 65
3. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [3 - chlorobenzamido]indolo[2,3 - a] - quinolizine. 70
4. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [4 - methoxybenzamido]indolo[2,3 - a]quinolizine. 75
5. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [3 - methoxybenzamido]indolo[2,3 - a] - quinolizine. 80
6. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [2 - methoxybenzamido]indolo[2,3 - a] - quinolizine. 85
7. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [4 - methylbenzamido]indolo[2,3 - a] - quinolizine. 90
8. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [3 - methylbenzamido]indolo[2,3 - a] - quinolizine. 95
9. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [2 - methylbenzamido]indolo[2,3 - a] - quinolizine. 100
10. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - phenylacetamido - indolo[2,3 - a] - quinolizine. 105
11. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - benzamido - 12 - methyl - indolo[2,3 - a]quinolizine. 110
12. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [4 - chlorobenzamido] - 12 - methyl - indolo[2,3 - a]quinolizine. 115
13. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [4 - methylbenzamido] - 12 - methyl - indolo[2,3 - a]quinolizine. 120
14. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [4 - methoxybenzamido] - 12 - methyl - indolo[2,3 - a]quinolizine. 125

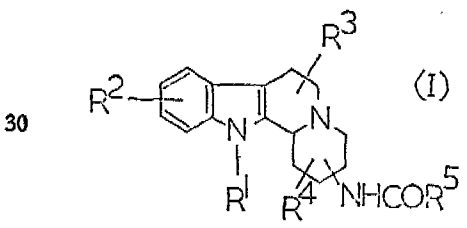
502
502

15. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - benzamido - 12 - benzyl - indolo[2,3 - a]quinolizine.
- 5 16. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - cyclohexanecarboxamido - indolo - [2,3 - a]quinolizine.
- 10 17. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - cyclopentanecarboxamido - indolo - [2,3 - a]quinolizine.
- 15 18. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - cycloheptanecarboxamidoindolo[2,3 - a]quinolizine.
- 20 19. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - benzamido - 7 - hydroxy - indolo - [2,3 - a]quinolizine.
- 25 20. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [4 - methoxybenzamido] - 7 - hydroxy - indolo[2,3 - a]quinolizine.
22. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - [4 - chlorobenzamido] - 10 - methoxy - indolo[2,3 - a]quinolizine.
23. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - benzamido - 7 - oxo - indolo - [2,3 - a]quinolizine.
7. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 6 wherein R² is substituted or unsubstituted phenyl, indolyl, thienyl, furyl, benzyl or cyclohexyl.
8. A compound as claimed in Claim 7 wherein R³ is phenyl or phenyl substituted by chlorine, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, methyl, ethyl or methylenedioxy.
9. 1,2,3,4,6,7,12,12b - Octahydro - 2 - benzamido - indolo[2,3 - a]quinolizine.
10. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 9 when in the form of an acid addition or quaternary ammonium salt.
11. A compound as claimed in Claim 10 wherein the acid addition salt is the hydrochloride, hydrobromide, sulphate, maleate, tartrate, succinate or fumarate.
12. A process for preparing a compound as claimed in Claim 1 which comprises cyclising a compound of general formula:



WHAT WE CLAIM IS:—

1. A compound having the general formula:

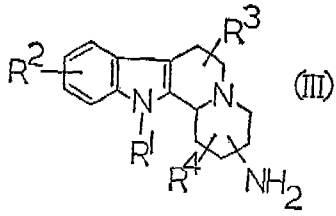


wherein R¹ represents hydrogen, lower alkyl, lower aralkyl or aryl; R² represents hydrogen, halogen, lower alkoxy, hydroxy or lower alkyl; R³ represents hydrogen, hydroxy, lower alkyl or an oxo group; R⁴ represents hydrogen, halogen or lower alkyl; and R⁵ represents aryl (including heteroaryl) lower alkoxy, aryloxy, lower aralkyloxy, lower aralkyl, diaryl lower alkyl, or a cycloalkyl radical containing from 5 to 7 carbon atoms; and the acid addition and quaternary ammonium salts thereof.

2. A compound as claimed in Claim 1 wherein R¹ is hydrogen or methyl.
3. A compound as claimed in Claim 1 wherein R¹ is benzyl or benzoyl.
4. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 3 wherein R² represents hydrogen, chlorine, methoxy or methyl.
5. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 4 wherein R³ represents hydrogen, hydroxy or methyl.
6. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 5 wherein R⁴ represents hydrogen or methyl.

wherein R¹, R³, R², R⁴ and R⁵ are as defined in Claim 1.

13. A process as claimed in Claim 12 wherein the cyclisation is carried out by heating in the presence of ferrous ions and a suitable acidic medium.
14. A process as claimed in Claim 12 wherein the acidic medium is methanol/acetic acid or sulphuric acid/pyridine.
15. A process as claimed in Claim 13 or Claim 14 wherein the ferrous ions are provided by ferrous sulphate or ferrous chloride.
16. A process as claimed in Claim 12 wherein the cyclisation is accomplished by reaction with trifluoroacetic anhydride/H⁺ mixtures.
17. A process as claimed in Claim 16 wherein the H⁺ in the trifluoroacetic anhydride/H⁺ mixture is provided by trifluoroacetic acid.
18. A process for preparing a compound of formula I which comprises reacting a compound of general formula:



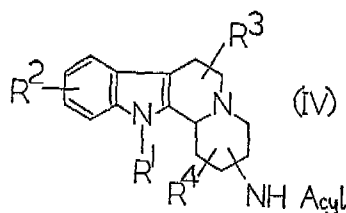
wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in Claim 1 (i) with a reactive derivative of an acid of general formula R^5COOH , or with a condensing agent and an acid of general formula R^5COOH wherein R^5 represents aryl (including heteroaryl), lower aralkyl, diaryl lower alkyl or a cycloalkyl radical; or (ii) with a haloester of general formula $XCOR^6$ wherein X represents a halogen atom and R^6 represent lower alkoxy, aryloxy and lower aralkyloxy.

19. A process as claimed in Claim 18 wherein the reactive derivative of the acid of general formula R^5COOH is a halide, an anhydride, a mixed anhydride, an azide or an active ester.

20. A process as claimed in Claim 19 wherein the reactive derivative of the acid of general formula R^5COOH is the chloride or bromide.

21. A process as claimed in Claim 18 wherein the condensing agent is a carbodiimide.

22. A process as claimed in any one of Claims 18 to 21 wherein the compound of formula (III) as defined therein is prepared by hydrolysing a corresponding acylamino compound of general formula:



wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in Claim 1 and "Acyl" represents an acyl radical.

23. A process as claimed in any one of Claims 12 to 22 in which a compound of formula (I) is prepared wherein R^1 is hydrogen and that compound is lower alkylated, lower aralkylated or aroylated in the 12-position to give compounds of formula (I) wherein R^1 is lower alkyl, lower aralkyl or aroyl.

24. A process as claimed in Claim 23 wherein the compound of formula (I) wherein R^1 is hydrogen is converted to an alkali metal salt which is then reacted with a lower alkyl- or lower aralkyl halide or with an aroylating agent.

25. A process for preparing a compound as claimed in Claim 1 substantially as hereinbefore described with reference to Example 1.

26. A compound as claimed in Claim 1 whenever prepared by a process as claimed in any one of Claims 12 to 25.

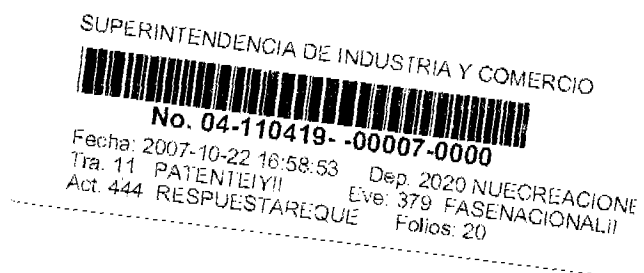
27. A compound as claimed in Claim 1 substantially as hereinbefore described in any one of Examples 1 to 23.

28. A pharmaceutical composition comprising a compound of general formula (I) as defined in Claim 1 or a pharmaceutically acceptable acid addition or quaternary ammonium salt thereof, together with a pharmaceutical carrier.

29. A pharmaceutical composition as claimed in Claim 28 when in unit dosage form.

G. R. PORTER,
Chartered Patent Agent,
John Wyeth & Brother Ltd.

804
304



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 82,811
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55865239	09/10/2007	34,495,000.00

***** CONCEPTO *****

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

N: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

601012492-801-COI-4.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04110419

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/55, 31/4375

Concepto Técnico No. 4285

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒

Cap. I ☐

Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/FI03/00255

Fecha de Presentación Internacional 3-04-2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 251 a 364).

1.2. Reivindicaciones: 1 a 35 (Folios: 365 a 403), modificadas 1 a 37 (Folios: 410 a 449).

1.3. Rta del Solicitante: Folios: 485 a 492.

1.4. Prioridad: Folios: 4 a 219, (03 de abril de 2002, FL y US y 20020642 y 60/369347, respectivamente).

2. Análisis de la Prioridad:

El objeto de la presente solicitud, corresponde a la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Compuestos policíclicos como potentes antagonistas del adreno-receptor alfa-2".

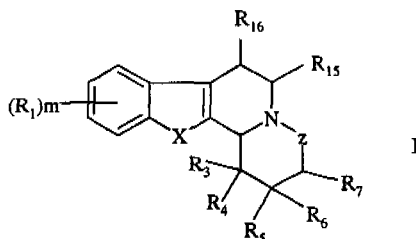
El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de arilquinolizina farmacológicamente activos y compuestos relacionados y con sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos así como también, con las composiciones farmacéuticas que los contienen y con su utilización como antagonistas alfa-2.

Los receptores alfa adrenérgicos se pueden dividir en una base farmacológica en adreno-receptores alfa-1 y alfa-2 ambos a su vez se pueden dividir en subtipos. En seres humanos se han descubierto tres subtipos codificados genéticamente, a saber adreno-receptores alfa-2 A, alfa-2B y alfa-2C. Los adreno-receptores alfa-2 A se

expresan ampliamente en diversos tejidos, los adreno-receptores alfa-2C se concentran en el SNC y parecen desempeñar una función en la modulación del comportamiento específico provocado por el SNC y las respuestas fisiológicas.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 9, 11 y 12 (folios: 494 a 498): un compuesto de fórmula IA:



Reivindicación 10 (folio: 498): Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un diluyente, portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptables.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que se puedan utilizar para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y condiciones del sistema periférico y el sistema nervioso central (SNC).

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en derivados de arilquinolizina antagonistas del adreno-receptor alfa-2.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/55, 31/4375.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción cumple con el requisito de claridad o comprensión.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, folios: 494 a 498, las reivindicaciones cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento por la descripción.

5. Unidad de Invención (artículo 25 D 486)

De acuerdo con las modificaciones realizadas, la (s) reivindicación (es) 1 a 12 (folios: 494 a 498), que se refiere(n) a un compuesto de fórmula IA, conforman un único concepto inventivo.

6. Es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

La (s) reivindicación (es) modificadas 1 a 12 se considera(n) invención(es) porque no se encuentran dentro de lo mencionado en el artículo 15.

7. Excepciones de Patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

Según las modificaciones realizadas, la(s) reivindicación(es): 1 a 12 que se refiere(n) a compuestos de arilquinolizina de fórmula IA, es (son) patentable(s) porque no son un método de tratamiento.

8. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

De acuerdo con las modificaciones, la(s) reivindicación (es) 1 a 12 que se refiere(n) a compuestos de arilquinolizina de fórmula IA, se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad (productos y procedimientos).

9. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

10. 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 03/04/2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta y no se encontraron anterioridades que afecten la Patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

11. Respuesta a los argumentos del solicitante

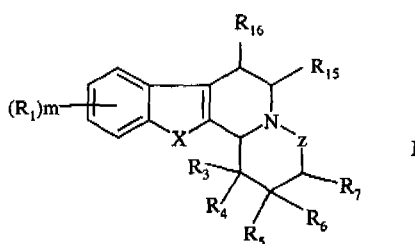
El solicitante hizo algunas restricciones en el objeto reivindicado, en donde solamente se reclaman compuestos de fórmula IA e hizo algunas restricciones en los significados para los sustituyentes R_5 , R_6 , R_7 , R_8 . Estas restricciones hacen que los documentos adjuntados anteriormente no afecten la patentabilidad del objeto solicitado. De igual modo, el solicitante modificó las reivindicaciones de uso y método de tratamiento y solo reivindica los compuestos de fórmula IA. De otro lado, el solicitante hizo dependientes las reivindicaciones de una principal subsanando los requerimientos de claridad y unidad de invención.

12. Análisis de Patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

12.1. Novedad (artículo 16 D486)

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 04110419, se refiere a:

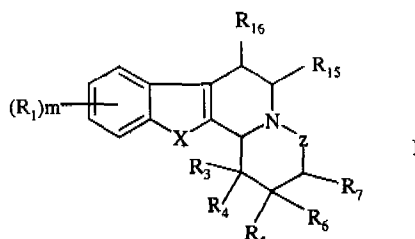
Un compuesto de fórmula IA:



De acuerdo con el numeral 10, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención por lo cual el objeto reivindicado es Nuevo.

12.2. Nivel inventivo (artículo 18 D 486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: un compuesto de fórmula IA:



Y una composición farmacéutica que lo contiene.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos que se puedan utilizar para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y condiciones del sistema periférico y el sistema nervioso central (SNC), no se había resuelto previamente. Por tal motivo se considera que los compuestos de arilquinolizina de fórmula IA reivindicadas(os) no son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Asimismo, no se encontró dentro del estado de la técnica documento alguno que afecte el nivel inventivo y el objeto reivindicado no resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia por lo cual tiene Nivel Inventivo.

12.3. Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

13. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 12 (Folios: 494 a 498).

Bogotá, D.C., 11 de diciembre de 2009

CONCEPTO TECNICO No. 4285	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202005
---------------------------	---