

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-008093- -00005-0000

Fecha: 2009-09-16 15:30:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

2907/P

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

Re: Expediente No. **06.008.093**
Solicitud de patente a nombre de **ALTANA PHARMA AG**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de la sociedad **ALTANA PHARMA AG**, según lo acredita el documento de sustitución de poder adjunto, domiciliada en Konstanz, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 6978 notificado por fijación en lista el 19 de junio de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1667, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizan las modificaciones necesarias para subsanar las objeciones presentadas por esa oficina a la claridad de la presente solicitud.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, unidad de invención y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

En cuanto a las objeciones presentadas por el examinador, relacionadas con la claridad de la solicitud, el solicitante quisiera anotar que se hicieron los siguientes cambios:

- Se redujo el alcance de los sustituyentes para ajustarlos a los de los compuestos presentes en los ejemplos.
- Se eliminó cualquier referencia a los hidratos e hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I). Aún así, el solicitante quisiera anotar que la presente solicitud no se relaciona con un método para obtener los compuestos de la presente solicitud, solamente con los compuestos en sí, sus sales,

297
797

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2

estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales. Por lo tanto, basta con que la descripción mencione que se trata de las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) para que los mismos se encuentren sustentados en la descripción. De hecho, considerando que la formación de hidratos e hidratos de sales es un proceso ampliamente conocido en el arte y limitado por la naturaleza farmacéuticamente aceptable de dichas hidratos e hidratos de las sales, la objeción presentada por el examinador se considera irrelevante.

- El término "sustituido predominantemente" es perfectamente claro cuando se analiza en el contexto de la reivindicación. Claramente indica que el sustituyente predominante debe ser uno de los listados y los demás se encuentran en menores cantidades. El solicitante no elimina dicha expresión porque es perfectamente clara para cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia, más aún a la luz de la totalidad del capítulo reivindicatorio.

- Los sustituyentes que incorporan términos generales han sido corregidos para limitar y aclarar el alcance de los mismos.

- Se elimina la reivindicación 15.

- El sustento del capítulo reivindicatorio esta dado por la descripción en su totalidad, no por los ejemplos, los cuales son considerados de carácter **no excluyente ni limitante**. Si la descripción menciona todas y cada una de las sustituciones presentes en el capítulo reivindicatorio, entonces dicho capítulo se encuentra **plena y debidamente** sustentado por la descripción. Aún así, y con el fin de acelerar el proceso de concesión de la presente solicitud, el solicitante acepta la absurda objeción presentada por el examinador y limita el capítulo reivindicatorio a los compuestos divulgados de manera específica en la descripción y de manera particular en los ejemplos.

- La reivindicación 17 es perfectamente clara, ya que el técnico con habilidad ordinaria en la materia entenderá que es posible realizar una terapia combinatoria en la cual se mezclan, en una sola dosis, diferentes compuestos para mejorar el efecto. Por lo tanto no resulta claro de que manera la reivindicación en cuestión carece de claridad, más aun cuando la combinación no puede exceder los 54 compuestos reivindicados, lo que significa que la combinación no es ilimitada como lo declara el examinador.

3. Reivindicaciones de Uso

El examinador objeta la reivindicación 16 por tratarse de una reivindicación de uso, con el fin de subsanar la objeción el solicitante elimina dicha reivindicación.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

5. Excepciones a la Patentabilidad

El examinador objeta las reivindicaciones 17 – 20 por tratarse de reivindicaciones de método de tratamiento. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina dichas reivindicaciones.

6. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la solicitud a la luz de lo reportado por las anterioridades D1 y D2, argumentando que la única diferencia entre la solicitud y el arte previo es que la presente invención tiene en la posición 5 un metilo en tanto que D1 y D2 tienen un H en la posición 5. Basándose en esta diferencia, el examinador indica que puesto que la inclusión de ese metilo en la posición 5 mantiene la actividad biológica de los compuestos sin demostrar un efecto inesperado o sorprendente, es claro que la solicitud en estudio carece de nivel inventivo y los compuestos reclamados no son más que sustituciones obvias de los existentes en el estado del arte.

Al respecto el solicitante quisiera anotar que, como se demuestra a continuación en las tablas anexas, los compuestos de la invención donde R5 es diferente a H demuestran una superioridad inesperada. Particularmente, exhiben mayor potencia para inhibir PDE10 o una selectividad mejorada para inhibir PDE10 por sobre PDE4. No existía enseñanza o sugerencia laguna en el estado del arte que motivara al técnico con habilidad ordinaria en la materia modificar los compuestos allí reclamados incorporando un grupo metilo en la reivindicación 5, o cualquier otra sustitución, para obtener una mejor actividad inhibidora de PDE10.

Así mismo, el técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que los inhibidores son especies químicas muy sensibles a los cambios y que su actividad biológica no se centra únicamente en su estructura principal sino que también depende de los elementos o radicales que rodean dicha estructura. De hecho, el técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que la estructura central solo proporciona un esqueleto que se ajusta al sitio activo de la molécula que se busca inhibir, y que son los elementos externos de esta estructura los que se enlazan a dicho sitio activo.

Por lo tanto, el técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que cualquier modificación que se realice a los elementos externos de la estructura principal puede afectar la actividad inhibidora de la molécula por varias razones:

- El nuevo radical puede no unirse al sitio activo deseado e incluso

impedir que los radicales a su alrededor, que se unían antes de la modificación, se puedan unir reduciendo la actividad inhibidora de la molécula

- El nuevo radical puede desplazar los radicales a su alrededor, alejándolos de los sitios activos a los que se unían anteriormente, impidiendo que se unan y reduciendo la actividad inhibidora de la molécula.
- El nuevo radical puede enlazarse mediante uniones más débiles, debilitando la actividad inhibidora de la molécula o, por el contrario, el nuevo radical puede unirse de manera más fuerte impidiendo revertir el proceso si fuera necesario.

Estas y otras posibilidades son perfectamente claras para el técnico con habilidad ordinaria en la materia, por lo que el examinador está equivocado al establecer que la inclusión del metilo en la posición 5 es obvia y conservaría la actividad biológica de la molécula. Esto solo demuestra un análisis retrospectivo del estado del arte, cosa que va claramente en contra de la práctica y la normativa establecida para el estudio del nivel inventivo de una solicitud de patente.

Por último, se anexa una tabla comparativa donde se muestra la ganancia en la potencia inhibidora entre los compuestos de la presente invención sin un H en la posición R5, y los del arte previo que comprende un H en R5. Como se puede apreciar, los compuestos de la invención presentan ganancias superiores a 5 veces la actividad inhibidora de los compuestos del arte previo. Dado que el técnico con habilidad ordinaria en la materia no puede anticipar los efectos biológicos de alterar un inhibidor, todas estas ganancias demostradas por los compuestos de la presente solicitud son claramente inesperadas y sorprendentes.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, patentabilidad y altura inventiva respecto a los compuestos expuestos en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

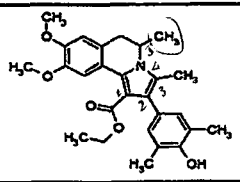
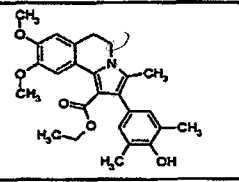
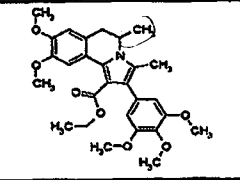
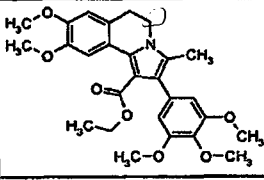
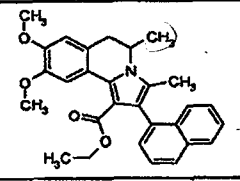
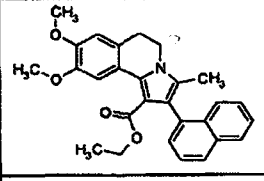
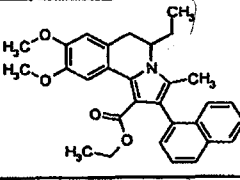
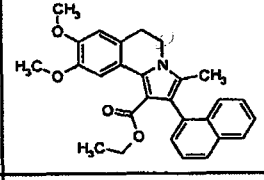
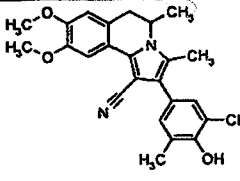
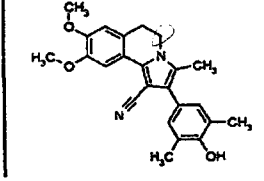
5

examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



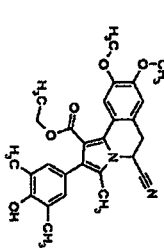
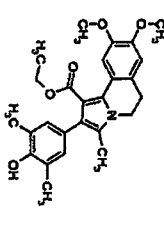
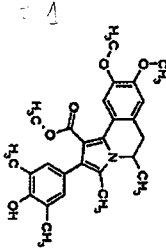
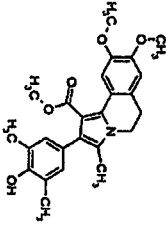
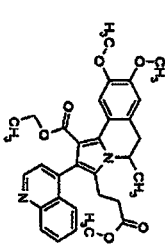
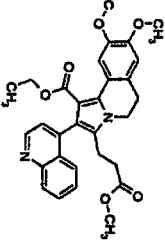
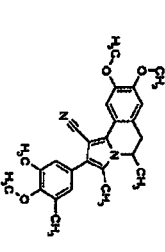
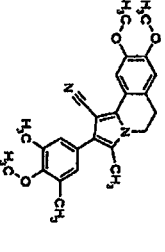
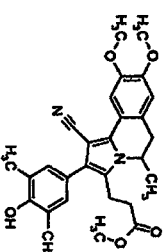
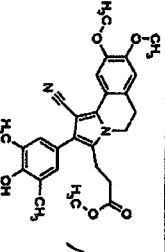
DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.

R5 other than H <i>CH₃, CH₂CH₃</i>	pIC50(PDE10) pIC50(PDE4D3) pIC50(PDE4B2)	R5 = H	pIC50(PDE10) pIC50(PDE4D3) pIC50(PDE4B2)	gain in potency of PDE10 inhibition	gain in selectivity for PDE10 over PDE4	gain in potency of PDE10 inhibition (non-logarithmic)	gain in selectivity for PDE10 over PDE4 (non-logarithmic)
	8,23 5,63		7,51 6,38	0,72	1,47	5,2	29,5
	7,29 5,97		6,59 5,84	0,7	0,57	5,0	3,7
	7,06 4,54		6,27 4,62	0,79	0,87	6,2	7,4
	6,98 5,27		6,27 4,62	0,71	0,06	5,1	1,15
	9,24 6,51		7,76 6,52	1,48	1,49	30,2	30,9

Solic. PDE10 6,98 - 9,24 PICTO 4,54 - 6,51
 D PDE10 6,27 - 8,27 PDE4 4,62 - 7,15

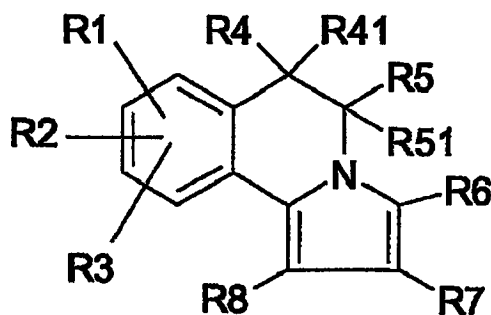
0,72
 1,47
 5,2
 29,5

302
302

 8,54 5,62	 7,51 6,38	1,03	1,79	10,7	61,7
 8,04 5,79	 7,24 5,74	0,8	0,75	6,3	5,6
 7,99 5,39	 7,23 5,71	0,76	1,08	5,8	12,0
 8,12 6,25	 7,37 6	0,75	0,5	5,6	3,2
 9,03 6,37	 8,77 7,15	0,26 3%	1,04	1,8	11,0

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



(I)

caracterizados porque

R1 es halógeno, 1-4C-alcoxilo

R2 es hidrógeno, halógeno o 1-4C alcoxilo, y

R3 es hidrógeno o 1-4C alcoxilo

R4 es hidrógeno

R41 es hidrógeno

R5 es 1-4Calquilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, 1-4Calcoxycarbonilo, o -CH₂-O-R511, en donde:

R511 es hidrógeno, 1-4Calquiló, 1-4Calcoxi-2-4Calquiló, y

R51 es hidrógeno o 1-4Calquilo, o

R4 y R5 juntos forman un puente de 1-4Calquileo y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es 1-6Calquilo, o 1-4Calquilo substituido con R61, en el cual

R61 es 1-4C alcoxycarboxiló, o -N(R611)R612, en la cual

R611 es hidrógeno, 1-4Calquilo, 3-7Ccicloalquilo o 3-7Ccicloalquil 1-4C-alquil, y R612 es hidrógeno o 1-4Calquilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es un radical de anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, al cual están unidos R611 y R612, y opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado a partir de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente substituido con R613 en un átomo de nitrógeno del anillo, en el cual

R613 es 1-4Calquilo, 3-7Ccicloalquilo, 3-7Ccicloalquilo1-4Calquilo, hidroxil-2-4Calquilo, 1-4Calcoxi2-4C-alquilo, amino2-4Calquilo, mono- o di-1-4Calquilamin2-4Calquilo, formilo, piridilo o pirimidinilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo substituido con R76 y/o R77, en el cual:

Het2 es piridilo, pirrolilo, indolinilo, o quinolinilo;

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, 1-4Calquilo, 1-4Calcoxi, amino, mono- o di- 1-4Calquilamino, 1-4Calquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, 1-4Calcoxycarbonilo, carboxilo, 1-4Calquiltio, ariloxi2-4Calcoxi, ariloxi1-4Calquilo, ariloxi, aril1-4Calcoxi, arilo, 1-4Calcoxi2-4Calcoxi, 1-4Calcoxi1-4Calquilo, hidroxil-2-

4Calcoxi, amino2-4Calcoxi, mono- o di-1-4Calquilamino2-4Calcoxi, 1-4Calcoxi substituido completamente o predominantemente por flúor, mono- o di-1-4Calquilaminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o $-N(H)S(O)_2-N$ (R712)R713, en la cual

arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es halógeno, 1-4Calquilo, 1-4Calcoxi, nitro o ciano,

R712 es 1-4Calquilo, y

R713 es 1-4Calquilo, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en la cual

Het3 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

R72 es halógeno, 1-4Calquilo, 1-4Calcoxi o 1-4Calcoxycarbonilo,

R73 es 1-4Calquilo o 1-4Calcoxi,

R74 es halógeno, 1-4Calquilo, trifluorometilo, 1-4Calcoxi, ciano, amino, mono- o di-1-4Calquilamino, 1-4Calcoxycarbonilo, morfolino, carboxilo, nitro, fenilo, feniloxi, fenil1-4Calquilo, arilsulfonilo, 1-4Calquilsulfonilo, o $-S(O)_2-N(R71\ 2)R713$,

R75 es 1-4Calquilo o halógeno,

R76 es halógeno, hidroxilo, 1-4Calquilo, 1-4Calcoxi, carboxilo o 1-4Calcoxycarbonilo,

R77 es 1-4Calquilo o 1-4Calcoxi,

R8 es 1-4Calquilo, ciano o $-C(O)-OR9$, en la cual

R9 es hidrógeno o 1-4Calquilo;

y las sales y estereoisómeros de estos compuestos.

2. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque

R1 es 1-4Calcoxi

R2 es hidrógeno, halógeno o 1-4Calcoxi, y

R3 es 1-4Calcoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es 1-4Calquilo, ciano o 1-4Calcoxycarbonilo y

R51 es hidrógeno o 1-4Calquilo, o

R4 y R5 juntos forman un puente de 1-4Calquilenio y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es 1-6Calquilo, o 1-4Calquilo substituido con R61, en el cual

R61 es 1-4Calcoxycarbonilo, o $-N(R611)R612$, en la cual

R611 es 1-4Calquilo, y

R612 es 1-4Calquilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, o N-(C1-4alquil)-piperazinilo,

R7 es Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 o naftilo, en el cual

Het2 es piridilo, pirrolilo, inolinilo, dihidroindolilo o quinolinilo;

R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, 1-4Calquilo, 1-4Calcoxi,

amino, mono- o di- 1-4Calquilamino, 1-4Calquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, 1-4Calcoxycarbonilo, carboxilo, ariloxi, 1-4Calcoxi substituido completamente o predominantemente por flúor, mono- o di-1-4Calquilaminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N (R712)R713, en la cual arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual R711 es halógeno o 1-4Calquilo, R712 es 1-4Calquilo, y R713 es 1-4Calquilo, o R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en el cual Het3 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo, R72 es halógeno, 1-4Calquilo o 1-4Calcoxi, R73 es 1-4Calquilo o 1-4Calcoxi, R74 es 1-4Calquilo, fenil-1-4Calquilo, arilsulfonilo, 1-4Calquilsulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713, R8 es 1-4Calquilo, ciano, o -C(O)-OR9, en la cual R9 es hidrógeno o 1-4Calquilo; las sales y estereoisómeros de estos compuestos.

3. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrólo [2.1-a]isoquinolina, y es 1-4Calcoxi; R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrólo [2.1-a]isoquinolina, y es hidrógeno, halógeno o 1-4Calcoxi, y R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrólo [2.1-a]isoquinolina, y es 1-4Calcoxi, o R4 es hidrógeno, R41 es hidrógeno, R5 es 1-4Calquilo, ciano o 1-4Calcoxycarbonilo, y R51 es hidrógeno o 1-4Calquilo, o R4 y R5 juntos forman un puente de 3-4Calquilenos y R41 y R51 son ambos hidrógenos, R6 es 1-4Calquilo, o 1-4Calquilo substituido con R61, en el cual R61 es 1-4Calcoxycarbonilo, o -N(R611)R612, en la cual R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual Het1 es morfolin-1-ilo, R7 es Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 substituido con R74 o naftilo, en el cual Het2 es piridilo, pirrolilo, indolinilo, dihidroindolilo o quinolinilo R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, 1-4Calquilo, 1-4Calcoxi, amino, mono- o di- 1-4Calquilamino, 1-4Calquilsulfonilamino, carboxilo, ariloxi, mono- o di-1-4Calquilaminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N (R712)R713, en la cual arilo es fenilo o fenilo substituido con R711, en el cual R711 es halógeno o 1-4Calquilo, R712 es 1-4Calquilo, y R713 es 1-4Calquilo, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es morfolin-4-ilo,

R72 es halógeno, 1-4Calquilo o 1-4Calcoxi,

R73 es 1-4Calquilo o 1-4Calcoxi,

R74 es 1-4Calquilo, fenil1-4Calquilo, arilsulfonilo, 1-4Calquilsulfonilo, o $-S(O)_2-N(R712)R713$,

R8 es 1-4Calquilo, ciano, o $-C(O)-OR9$, en la cual

R9 es hidrógeno o 1-4Calquilo;

y las sales y estereoisómeros de estos compuestos.

4. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque ya sea, en una primera modalidad independiente,

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es 1-2Calcoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno, cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es 1-2Calcoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

o, R5 es hidrógeno, 1-2Calquilo o ciano, y

R51 es hidrógeno, o

R4 y R5 juntos forman un puente de tetrametileno y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es 1-2Calquilo, o 1-2Calquilo substituido con R61, en el cual

R61 es 1-2Calcoxycarbonilo, o $-N(R611)R612$, en la cual

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es morfolin-1-ilo,

R7 es naftilo, 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-carbaoilfenilo, 2-metil-4-hidroxifenilo, 4-aminofenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonil-amino-fenilo, o 2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilo, piridilo, indolilo, quinolinilo, indolinilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, o $N-(R74)-Het2$, en la cual

Het2 es pirrolilo o indolilo,

R74 es arilsulfonilo, 1-2Calquilsulfonilo, o $-S(O)_2-N(R712)R713$, en la cual

arilo es fenilo, o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es 1-2Calquilo,

R712 es 1-2Calquilo, y

R713 es 1-2Calquilo, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es morfolin-4-ilo,

R8 es ciano;

o, en una segunda modalidad independiente,

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es 1-2Calcoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno,

cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es 1-2Calcoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es 1-2Calquilo o ciano, y

R51 es hidrógeno, o

R4 y R5 juntos forman un puente de tetrametileno y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es 1-2Calquilo, o 1-2Calquilo substituido con R61, en el cual

R61 es 1-2Calcoxicarbonilo, o -N(R611)R612, en la cual

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het1, en el cual

Het1 es morfolin-1-ilo,

R7 es naftilo, 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-carbamoil-fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonil-amino-fenilo, o 2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilo, piridilo, indolilo, quinolinilo, indolinilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, o N-(R74)-Het2, en la cual

Het2 es pirrolilo o indolilo,

R74 es arilsulfonilo, 1-2Calquilsulfonilo, o -S(O)₂-N(R71 2) R713, en la cual arilo es fenilo, o fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es 1-2Calquilo,

R712 es 1-2Calquilo, y

R713 es 1-2Calquilo, o

R712 y R713 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical Het3, en el cual

Het3 es morfolin-4-ilo, y

R8 es -C(O)-OR9, en la cual,

R9 es alquilo de C-i-C₂;

y las sales y estereoisómeros de estos compuestos.

5. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque ya sea, en una primera modalidad independiente,

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

✓ R5 es hidrógeno, metilo o ciano, y

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o 2-metoxycarboniletilo,

R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxifenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-mofolinosulfonilaminofenilo, 4-metilsulfonilaminofenilo, piridilo, quinolinilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo, 1-tolilsulfonil-

indol-3-ilo, 1-fenilsulfonilindol-3-ilo, 1-metilsulfonil-indol-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo, o 1-mofolinosulfonil-indol-3-ilo, y

R8 es ciano

o, en una segunda modalidad independiente,

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es metilo o ciano,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o 2-metoxycarboniletilo,

R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxifenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-mofolinosulfonilaminfenilo, 4-metilsulfonilaminfenilo, piridilo, quinolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-tolilsulfonilpirrol-3-ilo, 1-tolilsulfonilindol-3-ilo, 1-fenilsulfonilindol-3-ilo, 1-metilsulfonilindol-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo, o 1-mofolinosulfonilindol-3-ilo, y

R8 es -C(O)-OR9, en la cual

R9 es metilo o etilo;

y las las sales, estereoisómeros, hidratos e hidratos de las sales de estos compuestos.

6. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrólo[2.1-a]isoquinolina, y es 1-2Calcoxi, tal como e.g. metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrólo[2.1-a]isoquinolina, y es flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrólo[2.1-a]isoquinolina, y es 1-2Calcoxi, tal como e.g. metoxi, y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es metilo o ciano,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o 2-metoxycarboniletilo,

R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxifenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-mofolin-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonilamino-fenilo, piridilo, quinolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-4-ilo, 1-tolilsulfonilpirrol-3-ilo, 1-tolilsulfonilindol-3-ilo, 1-fenilsulfonil-indol-3-ilo, 1-metilsulfonilindol-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonilindol-3-ilo, o 1-mofolinosulfonilindol-3-ilo, y

R8 es -C(O)-OR9, en la cual

R9 es ciano;

y las sales y estereoisómeros de estos compuestos.

7. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es metoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es metilo,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo,

R7 es 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 4-carboxifenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 4-mofolino-sulfonilamino-fenilo, 4-metilsulfonilamino-fenilo, piridilo, quinolinilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-tolilsulfonilpirrol-3-ilo, 1 -tolilsulfonilindol-3-ilo, 1-fenilsulfonilindol-3-ilo, 1-metilsulfonilindol-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonilindol-3-ilo, o 1-mofolinosulfonilindol-3-ilo, y

R8 es ciano;

y las sales y estereoisómeros de estos compuestos.

8. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque

R1 es halógeno o 1-2Calcoxi,

R3 es hidrógeno o 1-2Calcoxi,

R3 es 1-2Calcoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es 1-2Calquilo,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo, etilo o metoxicarboniletilo,

R7 es fenilo, Het2, fenilo substituido con R71 y/o R72 y/o R73, o naftilo, en el cual Het2 es un radical heteroarilo seleccionado a partir del grupo que consiste de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinilo, quinolilo, indolilo, benzotiofenilo y benzofuranilo,

R71 es hidroxilo, cloro, metoxi, dimetilamino o ariloxi, en el cual

arilo es fenilo substituido con R711, en el cual

R711 es cloro,

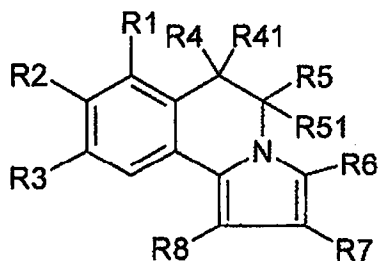
R72 es metilo, ter-butilo o metoxi,

R73 es metilo, ter-butilo o metoxi,

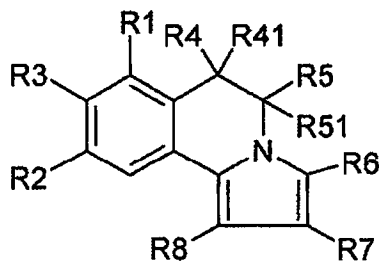
R8 es ciano

y las sales y estereoisómeros de estos compuestos.

9. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque tienen las fórmulas la o Ib



(Ia)



(Ib)

en las cuales,
 como una primera alternativa,
 R1 es hidrógeno,
 R2 es cloro o flúor,
 R3 es metoxi o etoxi,
 o, como una segunda alternativa,
 R1 es hidrógeno,
 R2 es metoxi o etoxi,
 R3 es metoxi o etoxi,
 o, como una tercera alternativa,
 R1 es metoxi o etoxi,
 R2 es cloro o flúor,
 R3 es metoxi o etoxi,
 o, como una cuarta alternativa,
 R1 es cloro o flúor,
 R2 es metoxi o etoxi,
 R3 es metoxi o etoxi,
 o, como una quinta alternativa,
 R1 es metoxi o etoxi,
 R2 es metoxi o etoxi,
 R3 es metoxi o etoxi,
 R4 es hidrógeno,
 R41 es hidrógeno,
 R5 es metilo,
 R51 es hidrógeno,
 R6 es metilo, etilo o metoxicarboniletilo,
 R7 es Het2, Het2 substituido con R75, o 4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilo,
 en el cual
 Het2 es piridinilo o quinolinilo,
 R75 es 1-4Calquilo,
 R8 es ciano,
 y las sales y estereoisómeros de estos compuestos.

10. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque
 R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es 1-2Calcoxi, tal como e.g. metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es hidrógeno, cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es 1-2Calcoxi, tal como e.g. metoxi,

y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es 1-2Calquilo o ciano,

R51 es hidrógeno,

y

R8 es ciano;

y las sales y estereoisómeros de estos compuestos.

11. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque

R1 está unido a la posición 8 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es 1-2Calcoxi, tal como e.g. metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es cloro o flúor,

R3 está unido a la posición 9 del anillo pirrólo [2.1-a] isoquinolina, y es 1-2Calcoxi, tal como e.g. metoxi,

y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

✓ R5 es hidrógeno, 1-2Calquilo o ciano,

R51 es hidrógeno,

y

R8 es ciano;

y las sales y estereoisómeros de estos compuestos.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque dicho compuesto es de fórmula la como se definió en la reivindicación 9, en la cual

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R51 es hidrógeno,

y en la cual R1, R5, R6 y R8 tienen cualquiera de los significados 1.) a 75.) especificados en la siguiente tabla

	R1	R5	R6	R8
1.)	hidrógeno	metilo	metilo	ciano
2.)	hidrógeno	metilo	metilo	etoxicarbonilo
3.)	hidrógeno	metilo	2-metoxicarboniletilo	ciano
4.)	hidrógeno	metilo	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonil

5.)	flúor	metilo	metilo	ciano
6.)	flúor	metilo	metilo	etoxicarbonilo
7.)	flúor	metilo	2-metoxicarboniletilo	ciano
8.)	flúor	metilo	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
9.)	hidrógeno	ciano	metilo	ciano
10.)	hidrógeno	ciano	metilo	etoxicarbonilo
11.)	hidrógeno	ciano	2-metoxicarboniletilo	ciano
12.)	hidrógeno	ciano	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
13.)	flúor	ciano	metilo	ciano
14.)	flúor	ciano	metilo	etoxicarbonilo
15.)	flúor	ciano	2-metoxicarboniletilo	ciano
16.)	flúor	ciano	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
17.)	cloro	metilo	metilo	ciano
18.)	cloro	metilo	metilo	etoxicarbonilo
19.)	cloro	metilo	2-metoxicarboniletilo	ciano
20.)	cloro	metilo	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
21.)	cloro	ciano	metilo	ciano
22.)	cloro	ciano	metilo	etoxicarbonilo
23.)	cloro	ciano	2-metoxicarboniletilo	ciano
24.)	cloro	ciano	2-metoxicarboniletilo	etoxicarbonilo
25.)	hidrógeno	metilo	metilo	metoxicarbonilo
26.)	hidrógeno	metilo	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
27.)	flúor	metilo	metilo	metoxicarbonilo
28.)	flúor	metilo	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
29.)	hidrógeno	ciano	metilo	metoxicarbonilo
30.)	hidrógeno	ciano	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
31.)	flúor	ciano	metilo	metoxicarbonilo
32.)	flúor	ciano	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
33.)	cloro	metilo	metilo	metoxicarbonilo
34.)	cloro	metilo	2-metoxicarbóniletilo	Metoxicarbonilo
35.)	cloro	ciano	metilo	metoxicarbonilo
36.)	cloro	ciano	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonilo
37.)	hidrógeno	metilo	etilo	ciano
38.)	hidrógeno	metilo	etilo	etoxicarbonilo
39.)	flúor	metilo	etilo	ciano
40.)	flúor	metilo	etilo	etoxicarbonilo
41.)	hidrógeno	ciano	etilo	ciano
42.)	hidrógeno	ciano	etilo	etoxicarbonilo
43.)	flúor	ciano	etilo	ciano

373
1313

44.)	flúor	ciano	etilo	etoxicarbonilo
45.)	cloro	metilo	etilo	ciano
46.)	cloro	metilo	etilo	etoxicarbonilo
47.)	cloro	hidrógeno	etilo	ciano
48.)	cloro	ciano	etilo	ciano
49.)	cloro	ciano	etilo	etoxicarbonilo
50.)	hidrógeno	metilo	etilo	metoxicarbonilo
51.)	flúor	metilo	etilo	metoxicarbonil
52.)	hidrógeno	ciano	etilo	metoxicarbonilo
53.)	flúor	ciano	etilo	metoxicarbonilo
54.)	cloro	metilo	etilo	metoxicarbonilo
55.)	cloro	ciano	etilo	metoxicarbonilo

o una sal y estereosímero sal de este compuesto.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque está seleccionado a partir del grupo que consiste de

1. Etil éster del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
2. Etil éster del ácido 8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
3. Etil éster del ácido 2-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2, 1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
4. Etil éster del ácido 2-(3-dimetilamino-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
5. Etil éster del ácido (5RS)-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
6. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico
7. Etil éster del ácido (5RS)-2-cloro-5-etilo-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinoline-1-carboxílico.
8. Etil éster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrolo[2,1-f] enantridin-1-carboxílico
9. Etil éster del ácido (5RS)-3-etil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
10. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5,6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
11. Etil éster del ácido (5RS) -8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-naftalen-1-il-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
12. Etil éster del ácido (4aRS,8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrolo[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
13. Etil éster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrolo[2,1-f]fenantridin-1-

carboxílico.

14. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-1 0,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrólo [2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
15. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-1 0,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1 -il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrólo [2,1- f] fenantridin-1-carboxílico.
16. Etil éster del ácido (4aR, 8aR)-2-(4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a- hexahidro-pirrólo [2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
17. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-8, 9-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
18. Etil éster del ácido (5RS)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7,8,9-trimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrólo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
19. 1-Etil-5-metil éster ácido 2-(4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1,5-dicarboxílico.
20. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3-(2-metoxycarbonilo-etil)-5-metil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirrólo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
21. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrólo[2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo.
22. Metil ester del ácido 3-[1-ciano-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil)-8,9-dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirrólo [2, 1- a] isoquinolin-3-il]-propiónico.
23. 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dirnetil-5,6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo

o una sal y estereoisómero sal de los mismos.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque está seleccionado a partir del grupo que consiste de:

1. Etil ester del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico,
2. Etil ester del ácido 8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5,6-dihidro -pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
3. Etil ester del ácido 2- [3- (4-cloro-fenoxi)-fenil]-8, 9-dimetoxi-3,5, 5-trimetil-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
4. Etil ester del ácido 2- (3-dimetilamino-fenil)-8, 9-dimetoxi-3,5, 5-trimetil-5,6-dihidro-pirrólo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
5. Etil ester del ácido (5RS)- (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolina-1-carboxílico
6. Etil ester del ácido (5RS)-5-etil-2- (4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
7. Etil ester del ácido (5RS)-2-clorofenil-5-etil-8, 9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico
8. Etil áster del ácido (4aRS, 8aRS)-cis-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrólo[2,1-f] fenantridin-1-carboxílico.
9. Etil éster del ácido (5RS)-3-etil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico
10. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5,6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.

11. Etil éster del ácido (5RS) -8,9-dimetoxi-3, 5-dimetil-2-naftalen-1-il-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico
12. Etil éster del ácido (4aRS,8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrólo[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
13. Etil éster del ácido (4aRS,8aRS)-cis-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrólo[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
14. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-quinolin-4-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrólo [2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
15. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrólo [2,1- f] fenantridin-1-carboxílico.
16. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-10,11-dimetoxi-3-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrólo[2,1-f]fenantridin-1-carboxílico.
17. Etil éster del ácido (5RS)-5-etil-8,9-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
18. Etil éster del ácido (5RS)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7,8,9-trimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrólo[2,1-a]isoquinolina-1-carboxílico.
19. 1-etil 5-metil éster ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolina-1,5-dicarboxílico.
20. Etil éster del ácido (5RS)-8,9-dimetoxi-3-(2-metoxycarbonilo-etil)-5-metil-2-naftalen-1-il-5,6-dihidro-pirrólo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico
21. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrólo[2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo.
22. Metil éster del ácido 3-[1 -ciano-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil)-8,9-dimetoxi-5-metil-5,6-dihidro-pirrólo [2, 1- a] isoquinolin-3-il]-propiónico.
23. 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
24. 7-Fluoro-2- (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8, 9-dimetoxi-3,5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
25. 8,9-Dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrólo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
26. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-5,6-dihidro-pirrólo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
27. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-5,6-dihidro-pirrólo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
28. 2-(1-Benzenesulfonil-1H-indol-3-il)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrólo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
29. 2-(1-Metanesulfonil-1 H-indol-3-il)-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrólo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
30. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-(1-oxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1- carbonitrilo
31. 7-Fluoro-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-5, 6-dihidro- pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
32. 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-5-metil-3-morfolin-4-ilmetil-5,6-dihidro-pirrólo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
33. 8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(2-metil-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrólo [2,1-a]

- isoquinolin-1 – carbonitrilo
34. 8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(4-nitro-fenil)-5, 6-dihidro-pirrolo [2, 1-a] isoquinolin-1- carbonitrilo
 35. Ácido 4-(1-ciano-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-2-il)-benzóico
 36. 2-(4-Amino-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
 37. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-(3-metil-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1- carbonitrilo
 38. Ácido 4-(1-ciano-8-etoxi-9-metoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2, 1-a] isoquinolin-2-il)- benzoico
 39. 2-(4-Hidroxi-2-metil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2, 1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
 40. 4-(1-Ciano-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a] isoquinolin-2-il)-benzamida
 41. 8-Etoxi-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-9-metoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
 42. Dimetilamida del ácido 3-(1-Ciano-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrolo [2, 1-a] isoquinolin-2-il)-indol-1-sulfónico
 43. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-(2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrolo [2, 1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
 44. 8,9-Dimetoxi-3, 5-dimetil-2-[1-(morfolin-4-sulfonil)-1 H-indol-3-il]-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
 45. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-5,6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
 46. [4-(1-ciano-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin- 2-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-sulfónico
 47. N- [4-(1-Ciano-8, 9-dimetoxi-3,5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-2-il)-fenil]-metanesulfonamida
 48. 5-Etil-2-(2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
 49. Etil éster del ácido 7-cloro-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo [2, 1-a] isoquinolin-1-carboxílico
 50. Etil éster del ácido 7-cloro-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2, 1-a] isoquinolin-1-carboxílico
 51. Etil éster del ácido 7,8, 9-Trimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico
 52. Metil éster del ácido 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
 53. Metil éster del ácido 8,9-Dimetoxi-3, 5-dimetil-2- [1- (toluen-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
 54. 5-Ciano-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolina-1-carboxílico.

15. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo una cantidad efectiva de por lo menos uno de los compuestos de conformidad con la

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF:

EXPEDIENTE No. 06.008.093

**SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE ALTANA
PHARMA AG**

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Acepto sustitución

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20.824

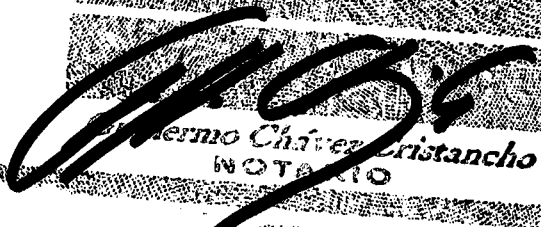
PRESENTACION PERSONAL

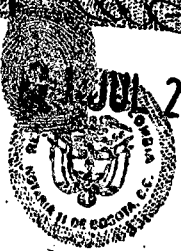
El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por Simona Escobar

quien exhibió la c.c. 37796182 de U.S.A.
y Tarjeta Profesional No. 68728 C.S.J.

Fecha

2 JUL 2009


Guillermo Chávez Crisanchó
NOTARIO



319

319

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO	Radicación	06-8093
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	12586
	Folios	005

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/051307
Fecha de Presentación Internal. 30-06-2004

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

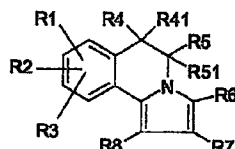
<u>Descripción:</u>	Folios <u>11-179</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>180-216</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>303-317</u> como se radicó el 16-09-2009
<u>Prioridad:</u>	Folio <u>1</u> EP, 30-06-2003, 03014424.0
<u>Respuesta del solicitante</u>	Folios <u>296-302</u> como se radicó el 16-09-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: PIRROLODIHIDROISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE PDE10 (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otros compuestos derivados de pirrolo dihidroisoquinolina, como inhibidores de PDE10, útiles en el tratamiento de desordenes neurológicos y psiquiátricos tales como ansiedad, adiciones a drogas, trastornos del movimiento o de deficiencia cognitiva (folios 13-14; pág. 1-2).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicaciones 1-14: un compuesto de fórmula I, sus sales y estereoisómeros.



(I)

Reivindicación 15: una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de formula (I).

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D471/04, A61K31/4745, A61P25/00

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En reivindicaciones 1-14 se solicita un compuesto de fórmula I, sus sales y estereoisómeros, formula con radicales R^1 - R^8 , R^{41} y R^{51} ; No obstante, se encuentra que existe falta de claridad, concisión, alcance definido y sustento al revisar la formula I con los sustituyentes dados y los compuestos ejemplificados con acción inhibitoria PDE10, en vista de las siguientes observaciones:

- Se establecen sustituyentes con términos generales y ambiguos como "arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilalquilo, arilsulfonilo, los radicales R611 y R612 forman un anillo (Het1) heterociclo saturado de 5-7 miembros con un N y opcionalmente con otro heteroatomo adicional de O, N y S. Tal arilo o anillo heterocíclico deben ser definido de manera específica y acorde con los compuestos ejemplificados que presentan actividad farmacológica.
- En reivindicaciones dependientes 4, 5, 11 y 12 se define que R^5 es H, pero H no está dentro del alcance ya definido para R^5 en la reivindicación 1, por lo que debe ser eliminado el H de tales reivindicaciones.
- No existe sustento para la amplia materia solicitada, puesto que en los compuestos sintetizados y de los que se señala que poseen actividad inhibitoria PDE10 (folio 179: pág. 168) sólo se ejemplifican los siguientes sustituyentes:

R^1 : H, Cl ó F

R^2 : alcoxi C_{1-2}

R^3 : metoxi

R^4 : H R^{41} : H

R^5 : H, alquilo C_{1-2} , -CN, metoxycarbonilo,
ó R^4 y R^5 son un álquilenoc $_4$ formando un anillo de fenantridina

R^{51} : H

R^6 : alquilo C_{1-2}

alquilo C_{1-2} sustituido por metoxycarbonilo ó metilmorfolinilo

R^7 : fenilo

sustituido por -OH, -F, -NO₂, metilo, -OCH₃, -NH₂, -C(O)OH, metilsulfonilamino, morfolinsulfonilamino ó -C(O)NH₂.

quinolina o isoquinolina

indolilo

opcionalmente sustituido por metilfenil-4-sulfonilo, morfolinsulfonilo, dimetilaminosulfonilo

pirrolilo

sustituido por metilfenil-4-sulfonilo

N-oxi-piridilo

naftilo

R^8 : -CN, -C(O)- R^9 con R^9 alquilo C_{1-2}

En la reivindicación 17, se solicita una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de formula (I). Sin, embargo el termino por lo menos no es conciso porque significa uno o mas (de forma ilimitada) compuestos en la

composición; por lo que el termino por lo menos debe ser eliminado o cambiado por uno acorde a lo soportado.

Por lo anterior, el capitulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad, concisión y sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 30-06-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

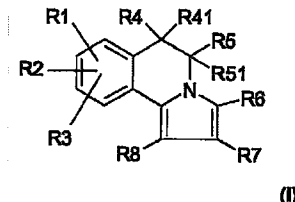
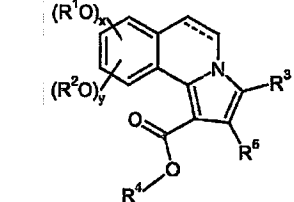
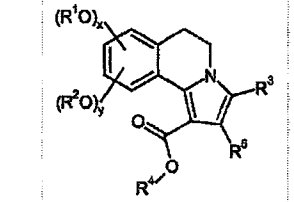
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO0314117	3-substituted pyrrolo[2.1-a]isoquinoline derivatives	20-02-2003
D2	WO0248144	pyrrolo (2.1-a) dihydroisoquinolines and their use as phosphodiesterase 10a inhibitors	20-06-2002

Anterioridad D1 en folios 275-282 y D2 en folios 283-290

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-14 un compuesto de fórmula I, sus sales y estereoisómeros, y en la reivindicación 17 una composición farmacéutica que comprende por lo menos uno de dichos compuestos en un vehículo farmacéuticamente.

SOLICITUD	D1	D2
Un compuesto de formula  (II) Con radicales R^1-R^8, R^{41} y R^{51} según capitulo reivindicatorio.	Un compuesto de formula (I)  (I) ---: enlace simple o doble $x: 1 \quad y: 1$ R^1: H, alquilo R^2: H, alquilo ó R^1 y R^2: alquilenoc₁₋₄ R^3: formilo, amino R^4: alquiloC₁₋₄ R^5: ariloC₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, -NH₂, alcoxi, OH, -COOH, -COOalquilo, mono ó di alquilaminocarbonilo, -SO₂alquilo, -SO₂arilo, entre otros. <u>Heteroaromatico</u> de C₂₋₉ y 1-4 heteroátomos de NO, O ó S opcionalmente sustituido por OH, alquilo, alcoxi, ariloC₆₋₁₀, carboxi, halógeno, CN, entre otros. (folios 276-282; pág. 16, 70-75)	Un compuesto de formula (I)  (I) $x: 1 \quad y: 1$ R^1: H, alquilo R^2: H, alquilo ó R^1 y R^2: alquilenoc₁₋₄ R^3: alquiloC₁₋₄ R^4: alquiloC₁₋₄ R^5: ariloC₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, -NO₂, -NH₂, alcoxi, OH, aquilamino, dialquilamino, fenilo, feniloxi, entre otros. (folios 284-286 y 290; pág. 4-6 y 10)

En el estado de la técnica más cercano se encuentran los documentos D1 (folios 276-282; pág. 16, 70-75) y D2 (folios 284-286 y 290, pág. 4-6 y 10), que revelan compuestos derivados de pirrolodihidroisoquinolina de formulas (I) como inhibidores de PDE10, tal como se enseña arriba en el cuadro comparativo.

Comparación en donde se encuentra que la solicitud se diferencia tanto de D1 como de D2 en que el compuesto presenta en la posición 5 tiene un alquiloC₁₋₂ ó CN, mientras que en D1 y D2 el compuesto tiene un H en esa posición.

De forma que, el Efecto Técnico que logra tal diferencia es que los compuestos de la solicitud presentan mayor actividad como inhibidores de PDE10 que como inhibidores de PDE4 (acorde con datos de ejemplos comparativos en folios 301-302), siendo útiles para el tratamiento de desordenes neurológicos y psiquiátricos.

Así, El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener compuestos derivados de pirrolodihidroisoquinolina que presenten mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4, siendo útiles en el tratamiento de desordenes neurológicos y psiquiátricos.

Sin embargo, teniendo en cuenta los datos comparativos (folios 301-302) de los compuestos de la invención con un alquiloC₁₋₂ ó CN en la posición 5 respecto de los compuestos del arte previo con H en esa misma posición:

Posición 5	pIC50 PDE10	pIC50 PDE4
alquiloC ₁₋₂ ó CN	6,98-9,03	4,54-6,51
H	6,27-8,77	4,62-7,15

Se encuentra que los compuestos de la invención al igual que los del arte previo, poseen mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4 y que el grado de selectividad PDE10 sobre PDE4 en ambos tipos de compuestos es básicamente el mismo, puestos que los respectivos rangos de actividad son superponibles con leves diferencias en los extremos de los rangos; por lo que los compuestos de la solicitud se consideran alternativos a los compuestos del arte previo (D1 y D2) sin que ofrezcan una ventaja técnica real y por tanto la solicitud no tiene nivel inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 303-317) en donde ha tratado de restringir, dar claridad y concisión a la materia reclamada; capítulo que es aceptado por la Oficina.

No obstante, aun prevalecen faltas de claridad, concisión y sustento tal como se señala en el respectivo numeral de reivindicaciones.

En cuanto a nivel inventivo el solicitante señala que en la tabla comparativa anexa (folio 301-302), los compuestos de la invención (con R⁵ diferente a H) demuestran una superioridad inesperada respecto a los del arte que tienen H en esa posición, al exhibir mayor potencia para inhibir PDE10 que para inhibir PDE4, lo que significa una ganancia inesperada y sorprendente en la potencia inhibidora de los compuestos de la invención (folio 298-299; pág. 3-4 de respuesta).

En referencia, se aclara que de los datos presentados de actividades comparativas

323

se observa que:

Posición 5	pIC50 PDE10	pIC50 PDE4
alquiloC ₁₋₂ ó CN	6,98-9,24	4,54-6,51
H	6,27-8,77	4,62-7,15

Tanto los compuestos de la invención como los del arte previo poseen mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4 y que el grado de selectividad PDE10 sobre PDE4 en ambos tipos de compuestos es básicamente el mismo, puesto que los respectivos rangos de actividad (PDE10 y PDE4) para los compuestos de la invención con los del arte previo son superponibles con leves diferencias en los extremos de los rangos; de forma que no existe ninguna ganancia sorprendente en la potencia inhibitoria de los compuestos de la invención y se consideran entonces una alternativa a los compuestos del arte previo (D1 y D2) sin que ofrezcan una ventaja técnica real, por tanto la solicitud no tiene nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0314117	1-15	Nivel inventivo
D2	WO0248144	1-15	Nivel inventivo

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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

13 NOV. 2009

CONCEPTO TECNICO No. 3762	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--

123