

3291

Clarke, Mo
COLOM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-008093- -00007-0000

Fecha: 2010-02-04 15:03:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

P-1643

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 presentado ante esa División, domiciliada en Konstanz, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12586 notificado por fijación en lista el 13 de noviembre de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 3762, 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 lo siguiente:

- El examinador establece que *“Tal arilo o anillo heterociclilo deben ser definido de manera específica y acorde con los compuestos ejemplificados que presentan actividad farmacológica”*. Al respecto el solicitante quisiera anotar que ni la Decisión 486 ni la jurisprudencia obligan al solicitante a limitar el alcance de su invención exclusivamente a los ejemplos, los cuales ni siquiera son obligatorios de acuerdo al artículo 28, literal e) el cual establece que *“una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes,”* (Negrita fuera del texto). La exigencia del examinador claramente no es apropiada y va en contravía de los derechos del solicitante a proteger su invención de la manera más completa

325

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2

posible. Los términos arilo, aril y heterociclo son perfectamente claros para el técnico con habilidad ordinaria en la materia y se encuentran debidamente sustentados por la descripción, por lo tanto cumplen con los requisitos para ser incorporados y aceptados. Aún así, el solicitante incorpora una definición de arilo en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto.

- El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 4, 5, 11 y 12 por incluir al hidrógeno como parte de las definiciones del sustituyente R5, aunque dicho elemento no hace parte de la reivindicación 1. Con el fin de subsanar dicha objeción se corrigen las reivindicaciones en comento para eliminar toda referencia al hidrógeno.

- El examinador afirma que no existe sustento para toda la materia reivindicada, argumentando que los ejemplos solo demuestran actividad para un puñado de compuestos. Al respecto el solicitante quisiera anotar que los ejemplos solo se presentan a modo ilustrativo y no son obligatorios, como se establece arriba. De hecho, lo único que determina si la materia de las reivindicaciones se encuentra debidamente sustentada por la descripción es que la misma aparezca mencionada en ésta última. Si el examinador puede encontrar algún compuesto o compuestos que aparezcan en las reivindicaciones pero no sean mencionados en ninguna parte de la descripción, entonces dichos compuestos en particular no tendrán el sustento apropiado y deberán ser eliminados. De lo contrario, el que el solicitante no proporcione ejemplos demostrando la actividad reclamada para absolutamente todos los compuestos posibles no es indicio de falta de sustento. Si el examinador considera que alguno de los compuestos reivindicados no posee la actividad reclamada entonces debe demostrarlo con documentos científicos, de lo contrario debe dar por sentado que el solicitante está diciendo la verdad de acuerdo con el principio de buena fe establecido en la constitución.

- El examinador objeta la claridad de la reivindicación 17 por mencionar por lo menos un compuesto de fórmula (I) sin especificar cuales. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina dicha reivindicación.

3. 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

226
326

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

de los existentes en el estado del arte.

En primer lugar, el solicitante quisiera hacer énfasis en el hecho que 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 reversar 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.

Los anteriores argumentos al parecer son ignorados de plano por el examinador, son mayor razón. El solicitante insiste en dichos argumentos, porque es este conocimiento básico del funcionamiento de los inhibidores lo que hace que las afirmaciones del examinador carezcan de fundamento técnico. Para ninguna persona con habilidad ordinaria en la materia resulta evidente llevar a cabo una sustitución de un átomo por una molécula más larga a sabiendas del efecto que dicha modificación tiene sobre la geometría del compuesto principal y su

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

4

capacidad de unión a los sitios activos de la enzima que debe inhibir. Aquí no se trata simplemente de evaluar si el cambio es posible o no, se debe analizar exactamente como podría el técnico con habilidad ordinaria en la materia determinar si es viable. Es claro que ninguna de las anterioridades citadas enseña o sugiere que se pueda sustituir el átomo de hidrógeno por una molécula más grande, así como tampoco el examinador logra suministrar información que demuestre que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia dicha sustitución sea obvia. Es necesario insistir nuevamente que las propiedades químicas y la biológicas de los inhibidores son claves al momento de llevar a cabo cualquier modificación y el examinador, al ser un técnico con habilidades ordinarias en la materia, no puede de ningún modo pasar por alto o menospreciar dichas propiedades.

Por último, el examinador afirma que las diferencias entre la actividad biológica de los compuestos de el arte previo y los de la presente solicitud no son suficientes para declarar que existe un efecto inesperado o sorprendente. Nuevamente, el solicitante se sorprende de la falta de claridad en el tema que demuestra el examinador. Cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia puede apreciar que existe un incremento de al menos 10% en la actividad de los compuestos reclamados. Dicho técnico podrá apreciar el efecto a largo plazo que tal diferencia ofrece sobre el tratamiento de una enfermedad en particular. De igual manera, el técnico entenderá que mejorar la actividad de un inhibidor, así sea en un 1%, es algo inesperado dada la naturaleza antes descrita de los inhibidores.

De lo anterior se desprende que la evaluación del nivel inventivo se basa simplemente en el hecho que es posible llevar a cabo la sustitución, sin analizar en profundidad si realmente tal sustitución es viable y resultaría obvia a la luz de los conocimientos del técnico con habilidad ordinaria en la materia al momento de desarrollar la invención.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad 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

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

5

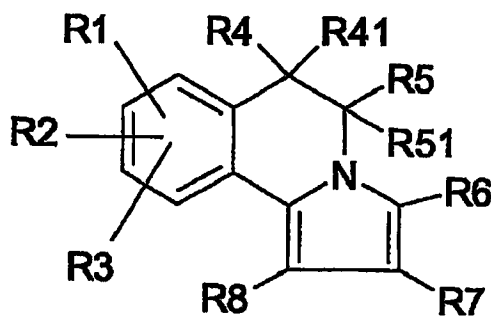
debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso 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
CC. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824
Cód. 008

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, 1-4Calquilo, 1-4Calcoxi-2-4Calquilo, y

R51 es hidrógeno o 1-4Calquilo, o

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

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

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

R611 es hidrógeno, 1-4Calquilo, 3-7Cicloalquilo o 3-7Cicloalquil 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, 3-7Cicloalquilo, 3-7Cicloalquilo1-4Calquilo, hidroxil-4Calquilo, 1-4Calcoxi-2-4C-alquilo, amino-2-4Calquilo, mono- o di-1-4Calquilamin-2-4Calquilo, 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, hidroxil2-4Calcoxi, 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(R712)R713, en donde

Arilo es fenilo o fenilo substituido con R711;

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 sustituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 sustituido 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 sustituido 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 sustituido 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, fenil1-4Calquilo, arilsulfonilo, 1-4Calquilsulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713, en donde

Arilo es fenilo o fenilo sustituido con R711;

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 c1-4alquilo, o

R4 y R5 juntos forman un puente de 3-4Calquilenos y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es 1-4Calquilo, o 1-4Calquilo sustituido 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 sustituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 sustituido 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 sustituido 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, en donde

Arilo es fenilo o fenilo sustituido con R711;

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,

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 sustituido 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 $-S(O)_2-N(R71\ 2)\ R713$, 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,
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 1-2Calcoxycarbonilo, 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-carboxi-fenilo, 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 $C-i-C_2$;
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,

grupo H → R5 es 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 metoxycarboniletilo,
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 sustituido con R711, en el cual

R711 es cloro,

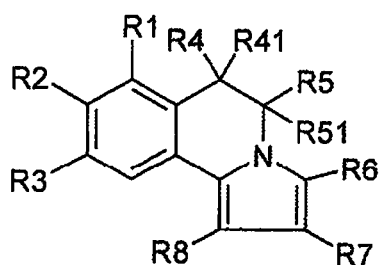
R72 es metilo, ter-butilo o metoxi,

R73 es metilo, ter-butilo o metoxi,

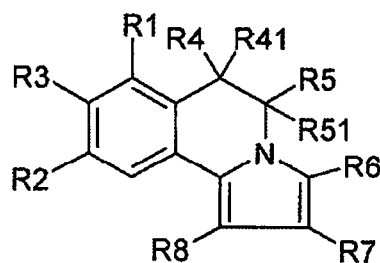
R8 es ciano

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 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

278
332

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	metoxicarbonil
26.)	hidrógeno	metilo	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonil
27.)	flúor	metilo	metilo	metoxicarbonil
28.)	flúor	metilo	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonil
29.)	hidrógeno	ciano	metilo	metoxicarbonil
30.)	hidrógeno	ciano	2-metoxicarboniletilo	metoxicarbonil
31.)	flúor	ciano	metilo	metoxicarbonil

32.)	flúor	ciano	2-metoxycarboniletilo	metoxycarbonil
33.)	cloro	metilo	metilo	metoxycarbonil
34.)	cloro	metilo	2-metoxycarbóniletilo	Metoxycarbonil
35.)	cloro	ciano	metilo	metoxycarbonil
36.)	cloro	ciano	2-metoxycarboniletilo	metoxycarbonil
37.)	hidrógeno	metilo	etilo	ciano
38.)	hidrógeno	metilo	etilo	etoxycarbonilo
39.)	flúor	metilo	etilo	ciano
40.)	flúor	metilo	etilo	etoxycarbonilo
41.)	hidrógeno	ciano	etilo	ciano
42.)	hidrógeno	ciano	etilo	etoxycarbonilo
43.)	flúor	ciano	etilo	ciano
44.)	flúor	ciano	etilo	etoxycarbonilo
45.)	cloro	metilo	etilo	ciano
46.)	cloro	metilo	etilo	etoxycarbonilo
47.)	cloro	ciano	etilo	ciano
48.)	cloro	ciano	etilo	etoxycarbonilo
49.)	hidrógeno	metilo	etilo	metoxycarbonil
50.)	flúor	metilo	etilo	metoxycarbonil
51.)	hidrógeno	ciano	etilo	metoxycarbonil
52.)	flúor	ciano	etilo	metoxycarbonil
53.)	cloro	metilo	etilo	metoxycarbonil
54.)	cloro	ciano	etilo	metoxycarbonil

o una sal y estereosímico 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-pirroló [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-pirroló [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-pirroló [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-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
5. Etil éster del ácido (5RS)-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-5,6-dihidro-pirroló [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-pirroló [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico.
7. Etil éster del ácido (5RS)-2-cloro-5-etilo-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirroló [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-pirroló[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-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)-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-metoxicarbonilo-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 consisite 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-

6. dimetil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolina-1-carboxílico
7. Etil ester 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.
8. Etil ester del ácido (5RS)-2-clorofenil-5-etil-8, 9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carboxílico
9. 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-pirrolo[2,1-f] fenantridin-1-carboxílico.
10. 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
11. 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.
12. 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
13. 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.
14. 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.
15. Etil éster del ácido (4aR,8aR)-10,11-dimetoxi-3-metil-2-naftalen-1-il-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-pirrolo [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-pirrolo[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-pirrolo [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-pirrolo[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-pirrolo [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-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico
21. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[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-pirrolo [2, 1- a] isoquinolin-3-il]-propiónico.
23. 2-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [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-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
25. 8,9-Dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [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-pirrolo [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-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
28. 2-(1-Benzenesulfonil-1H-indol-3-il)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
29. 2-(1-Metanesulfonil-1 H-indol-3-il)-8, 9-dimetoxi-3, 5-dimetil-5, 6-dihidro-pirrolo [2,1- a] isoquinolin-1-carbonitrilo
30. 8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-2-(1-oxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrolo [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-pirrolo [2,1-a] isoquinolin-1-carbonitrilo
33. 8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-2-(2-metil-piridin-4-il)-5,6-dihidro-pirrolo [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-pirroló [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-pirroló [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-pirroló [2,1- a] isoquinolin-1-carboxílico.
53. Metil éster del ácido 8,9-Dimetoxi-3, 5-dimetil-2- [1- (toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico.
54. 5-Ciano-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5, 6-dihidro-pirroló [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 reivindicación 1 junto con auxiliares y/o excipientes farmacéuticos.

Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia
*...es un tratado de la teoría práctica de las ciencias farmacéuticas,
 que contiene información esencial acerca de agentes farmacéuticos y medicinales;
 constituye además una guía de la responsabilidad profesional del farmacéutico,
 en su calidad de especialista en información sobre drogas dentro del equipo sanitario.
 Es un texto y obra de consulta para farmacéuticos, médicos y otros profesionales
 de las ciencias farmacéuticas y médicas.*

DIRECTORES

Alfonso R. Gennaro, presidente	Thomas Medwick
Grafton D. Chase	Edward G. Rippie
Ara Der Marderosian	Joseph B. Schwartz
Glen R. Hanson	H. Steve White
Daniel A. Hussar	Gilbert L. Zink

AUTORES

Los 112 capítulos de la edición de Remington fueron escritos por los directores por miembros del Comité Editorial y por otros autores enumerados en las páginas VII a XI.

Gerente de edición

John E. Hoover, BSc (PhD)

Asistente editorial

Bonnie Brigham Packer, RC, BA

Coordinador

Allen Misher 1985-1995

19ª edición

Publicado en el 175º año del
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE

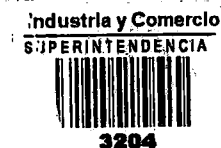
Remington

FARMACIA

TOMO 1



19ª edición



Alfonso R. Gennaro

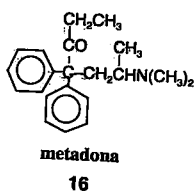
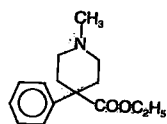
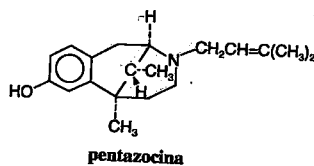
Presidente del Comité Editorial y Director
 Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA
panamericana

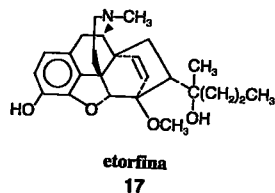
MARCELO T. DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
 BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO

344
 343



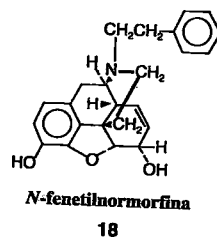
Agregado de grupos funcionales

Otro enfoque usado a menudo en las relaciones estructura-actividad es agregar grupos funcionales a una molécula con actividad biológica conocida. Este enfoque fue utilizado por Bently y Hardy¹ para ver si podía sintetizarse una molécula más compleja que la morfina que interactuara con el receptor analgésico pero, debido a su estructura compleja, no lo hiciera con los receptores que producen los efectos colaterales. Uno de los análogos, etorfina (17), es unas 1.000 veces más potente que la morfina y se usa principalmente en medicina veterinaria para inmovilizar animales grandes. Es de gran importancia que la etorfina



fin y los agentes afines tengan mayor potencia, lo que sugiere que la etorfina puede unirse a otro sitio que aumenta espectacularmente la actividad analgésica de la morfina.

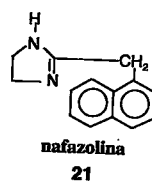
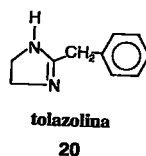
También se sabe que el reemplazo del grupo *N*-metilo por el grupo *N*-fenetilo, más grande, para dar *N*-fenetilmorfina (18) produce un compuesto seis veces más potente que la morfina. Una observación importante es que no sólo se puede realizar un cambio cuantitativo modificando el grupo *N*-metilo de la morfina sino también se observa un cambio cualitati-



vo en la actividad si se cambia a un grupo *N*-alilo como se muestra en 19, para producir *N*-alilmorfina (nalorfina), un antagonista de la morfina. Este hallazgo ha estimulado mucho el estudio de las relaciones estructura-actividad con los *N*-sustituyentes para encontrar agonistas, antagonistas y agonista-antagonistas mixtos potentes de los receptores opiáceos.



En otras categorías de drogas se ha mostrado que la tolazolina (20) es un antagonista de los receptores alfaadrenérgicos, mientras que el agregado de otro anillo fenilo produce nafazolina (21), que es un agonista alfaadrenérgico. Se trata de una transformación algo inusual de un antagonista en un agonista por el agregado de un grupo funcional.



Reemplazos isostéricos

El concepto de isoterismo o bioisoterismo se ha usado por muchos años en la búsqueda de nuevas drogas y ha sido un enfoque extremadamente importante en el diseño de antimetabolitos. Langmuir,^{2,3} en 1919, definió por primera vez los isómeros como moléculas o grupos de átomos que tienen el mismo número y tipo de electrones. Por ejemplo, N_2 y CO o N_3^- y NCO^- son ejemplos de isómeros. Estas sustancias tienen propiedades físicas similares. Más tarde, Friedman⁴ intro-

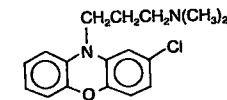
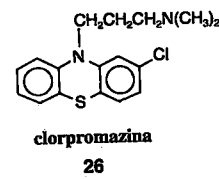
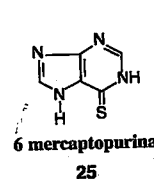
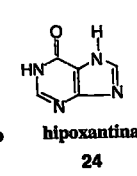
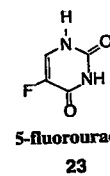
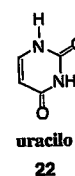
Cuadro 28-1.

Clase 1 (mono- valente)	2 (diva- lente)	3 (triva- lente)	4 (tetra- valente)	5 (anillos)
F, Cl, Br, I	-O-	-N=	=C=	-CH=CH-
OH, SH	-S-	-P=	=Si=	-S-
NH ₂ , PH ₂	-Se-	-As=	=N+=	-O-
CH ₃	-Te-	-Sb=	=P=	-NH-
		-CH=	=As=	
			=Sb+=	

dujo el concepto de bioisómeros, como "compuestos que se ajustan a las definiciones más amplias para los isómeros y tienen un tipo similar de actividad biológica". Cuando se encuentra una sustancia que posee actividad terapéutica promisorio, los químicos medicinales intentan preparar compuestos estrechamente relacionados con propiedades mejoradas, como mayor potencia o menos efectos colaterales. En el pasado el químico medicinal usaba mucha intuición para seleccionar reemplazos bioisostéricos. Los reemplazos isostéricos estándares se dividen en cinco clases como se muestra en el cuadro 28-1.

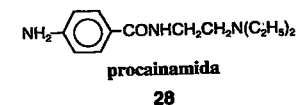
También se conocen distintos reemplazos bioisostéricos no clásicos que incluyen pares de ejemplos como H y F, $-CO_2H$ y $-SO_3H$ y $-CO-$ y $-SO_2-$.

Algunos de los ejemplos de reemplazo isostérico que han dado drogas útiles son un reemplazo del hidrógeno por el flúor en uracilo (22) para dar 5-fluorouracilo (23), un agente antineoplásico muy útil; el intercambio del OH en la hipoxantina (24) para dar 6-mercaptopurina (25), un potente antimetabolito antitumoral. El reemplazo de oxígeno por azufre en la clorpromazina (26) para dar el isómero de oxígeno (27) produjo un compuesto con una actividad tranquilizante diez veces menor que la molécula original.



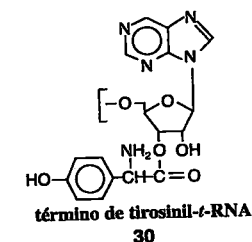
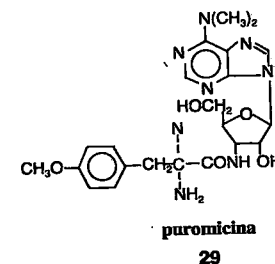
isómero oxigenado de clorpromazina

El reemplazo de la función éster de la procaina (7), un anestésico local, por una función amida produjo procainamida (28), que desempeña un papel importante en el tratamiento de las arritmias cardíacas. Una diferencia importante entre las dos drogas es que la función amida, que permite una actividad biológica similar, es químicamente más estable, puede administrarse por vía oral y no se afecta por las esterasas que catalizan la hidrólisis de procaina.



El antibiótico puromicina (29), que tiene actividad antibacteriana, antitumoral y antitripanosómica, inhibe la síntesis proteica al interferir la utilización del RNA de transferencia. La puromicina es el análogo isostérico del aminoacil-t-RNA (30) y, una vez que es captada, bloquea la síntesis proteica posterior.

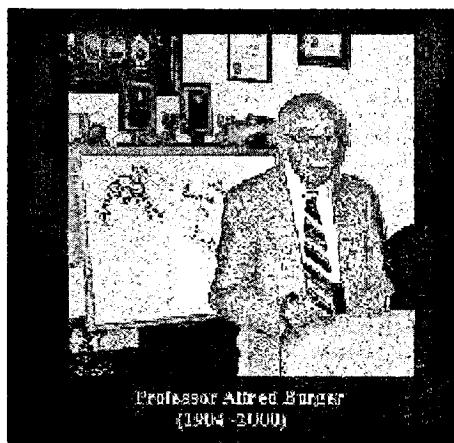
El reemplazo isostérico de los grupos ésteres no siempre produce compuestos con actividad biológica importante, ya que la modificación del éster de la ace-



tilcolina (3) con una función amida produjo un análogo amídico (31) que no despliega actividad agonista ni antagonista importante. Uno de los reemplazos isostéricos no clásicos más antiguos que dio una clase importante de agentes antibacterianos fue el reemplazo del grupo del ácido carboxílico del ácido *p*-aminobenzoico (PABA, 32) por un grupo sulfonamida, para dar sulfanilamida (33).

bioisosterismo

Alfred Burger em 1970, classificou:



Classic Bioisosteres

- 1.1 Monovalent atoms or groups
- 1.2 Divalent atoms or groups
- 1.3 Trivalent atoms or groups
- 1.4 Tetrasubstituted atoms
- 1.5 Ring equivalents

Non-Classic Bioisosteres

- 2.1 Cyclic vs Noncyclic
- 2.2 Functional groups
- 2.3 Retroisosterism

Monovalent bioisosteres

F, H
OH, NH
F, OH, NH or CH_3 for H
SH, OH
Cl, Br, CF_3

Divalent bioisosteres:

$-\text{C}=\text{S}$, $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{C}=\text{NH}$, $-\text{C}=\text{C}-$

Trivalent atoms or groups:

$-\underset{\text{H}}{\text{C}}=$, $-\text{N}=$
 $-\text{P}=$, $-\text{As}=$

Tetrasubstituted atoms:

$-\overset{\oplus}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\overset{|}{\text{C}}-$, $-\overset{\oplus}{\underset{|}{\text{P}}}-$, $-\overset{\oplus}{\underset{|}{\text{As}}}-$

Ring equivalents:



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 06-008093
Clasificación Internacional (IPC): C07D471/04, A61K31/4745, A61P25/00
Concepto Técnico No. 4057

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 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

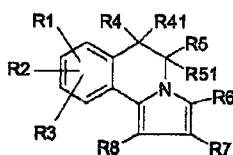
Descripción: Folios 11-179 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folios 180-216 como se radicó inicialmente
Folios 303-317 como se radicó el 16-09-2009
Folios 329-343 como se radicó el 04-02-2010
Prioridad: Folio 1 EP, 30-06-2003, 03014424.0
Respuesta del solicitante Folios 296-302 como se radicó el 16-09-2009
Folios 324-328 como se radicó el 04-02-2010

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).

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- En reivindicaciones 1-14 se solicitan compuestos de fórmula I, sus sales y estereoisómeros, fórmula I con radicales R^1 - R^8 , R^{41} y R^{51} ; No obstante, se encuentra que existe falta de claridad, concisión y sustento por cuanto:

- Se establecen sustituyentes con expresiones generales y ambiguas en R6 cuando los radicales R611 y R612 junto con el N forman un anillo Het1: heterociclilo saturado de 5-7 miembros con un N y opcionalmente con otro heteroátomo adicional de O, N y S, y opcionalmente sustituido con R613 en un N del anillo; puesto que el único heterociclilo que se forma es el morfolinil-4-ilo (ej. 44; folio 157; pág. 146) y por tanto, tal definición de Het1 no es una generalización razonable que permita dar un alcance claramente definido ni soportado a la materia reclamada.
- No existe sustento para la amplia materia solicitada, puesto que ésta no es una generalización razonable de los compuestos señalados que poseen actividad inhibitoria PDE10 (folio 179; pág. 168) y que ejemplifican los siguientes sustituyentes:

R^1 : H, Cl ó F

R^2 : alcoxiC₁₋₂

R^3 : metoxi

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

R^5 : H, alquiloC₁₋₂, -CN, metoxicarbonilo,
ó R^4 y R^5 son un alquilenoc₄ formando un anillo de fenantridina

R^{51} : H

R^6 : alquiloC₁₋₂ ó
alquiloC₁₋₂ sustituido por metoxicarbonilo ó morfolinilo

R^7 : fenilo

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

naftilo

quinolina o isoquinolina

indolilo

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

pirrolilo

sustituido por metilfenil-4-sulfonilo

N-oxi-piridilo

R^8 : -CN, -C(O)- R^9 con R^9 alquiloC₁₋₂

- En la reivindicación 15, se solicita una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I). Sin embargo, la expresión por lo menos no es concisa porque significa uno o más (de forma ilimitada) compuestos en la composición.

Por lo anterior, el capítulo 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.

N°	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

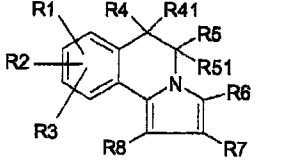
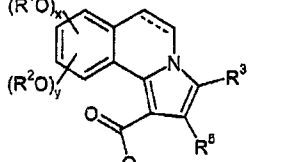
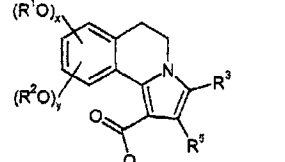
D1 está relacionado con compuestos derivados de pirrolo[2.1-a]dihidroisoquinolinas 3-sustituidas de fórmula I, como inhibidores de fosfodiesterasa 10 -PDE10- (folio 275, portada).

D2 está relacionado con compuestos derivados de pirrolo[2.1-a]dihidroisoquinolinas de fórmula I, como inhibidores de de fosfodiesterasa 10 -PDE10- (folio 283, portada).

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 fórmula I  (I) Con radicales R¹-R⁸, R⁴¹ y R⁵¹ según capítulo reivindicatorio.	Un compuesto de fórmula (I)  (I) ---: enlace simple o doble x: 1 y: 1 R¹: H, alquilo R²: H, alquilo ó R¹ y R²: alquilenoc₁₋₄ R³: formilo, amino, aminoalquiloC₁₋₄ R⁴: alquiloC₁₋₄ R⁵: ariloC₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, -NH₂, alcoxi, OH, -COOH, -COOalquilo, (mono ó dialquil)aminocarbonilo, -SO₂alquilo, -SO₂arilo, entre otros. Heteroaromático 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 fórmula (I)  (I) x: 1 y: 1 R¹: H, alquilo R²: H, alquilo ó R¹ y R²: alquilenoc₁₋₄ R³: alquiloC₁₋₄ R⁴: alquiloC₁₋₄ R⁵: ariloC₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, -NO₂, -NH₂, alcoxi, OH, aquilamino, dialquilamino, fenilo, fenilo, 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 y D2, que revelan compuestos derivados de pirrolodihidroisoquinolina de formulas (I) como inhibidores de PDE10, tal como se enseña arriba en el cuadro comparativo.

En la comparación se encuentra que la solicitud se diferencia tanto de D1 como de D2 en que el compuesto presenta en la posición 5 como R⁵: un alquiloC₁₋₂ ó CN, mientras que en D1 y D2 el compuesto tiene en esa posición un H.

De forma que, el Efecto Técnico que logra tal diferencia es que los compuestos son inhibidores de PDE10 (folio 179: pág. 168) y presentan mayor actividad como inhibidores de PDE10 que como inhibidores de PDE4 (acorde con datos de ejemplos comparativos en folios 301-302, anexo de respuesta).

Así, El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener compuestos derivados de pirrolodihidroisoquinolina como inhibidores de PDE10 que presenten mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4.

No obstante, dado que es reconocido que en la búsqueda de nuevos fármacos cuando se tienen compuestos conocidos por tener una actividad dada, los reemplazos isostéricos son una herramienta que utiliza el experto en la materia para preparar nuevos compuestos estrechamente relacionados con propiedades mejoradas (ej. mayor potencia, menos efectos colaterales), se encuentra entonces que el cambio de un H por otro sustituyente monovalente como metilo es conocido por el experto en la materia como un reemplazo isostérico para lograr compuestos bioisósteros -compuestos isósteros que tienen similar actividad biológica- (folios 345, 347; pág. 615); por tanto, el cambio de H por otro sustituyente monovalente como metilo para lograr compuestos con propiedades similares (inhibidores de PDE10, con mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4) a los del arte previo no se considera que tenga una actividad inventiva.

Lo anterior se refleja en los datos comparativos (folios 301-302, anexo de respuesta) 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

Donde 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 puesto 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 un efecto técnico inesperado y por tanto la materia reclamada (compuesto y composición que lo contiene) no tiene nivel inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 329-343) en el que incorpora la definición de arilo y elimina la definición de R5: H en las reivindicaciones dependientes acorde con la delimitación de la reivindicación 1; capítulo que es aceptado por la Oficina.

- En relación con la parte de claridad, concisión y sustento el solicitante señala:
- Que ha incorporado la definición de arilo y eliminado cuando R5: H en las reivindicaciones dependientes (folio 325; pág. 2 de respuesta).

Al respecto, se observa que no obstante los cambios señalados en el capítulo reivindicatorio, persiste la definición general y ambigua para el sustituyente Het1 (heterociclilo) en R6 y dado que el único heterociclilo que se forma es el morfolinil-4-ilo (ej. 44; folio 157; pág. 146), se encuentra que tal definición de Het1 no es una generalización razonable de lo ejemplificado que permita dar un alcance claramente definido ni soportado a la materia reclamada.

- Que en relación con la falta de sustento de la materia reclamada, considera que el hecho de no proporcionar ejemplos demostrando la actividad señalada para absolutamente todos los compuestos posibles no es indicio de falta de sustento (folio 325; pág. 2 de respuesta).

En referencia, se aclara que la falta de sustento en la materia reclamada se presenta porque ésta no es una generalización razonable de acuerdo con los compuestos que se señalan presentan la actividad inhibitoria de PDE10 (folio 179; pág. 168) tal como se indican en el aparte de reivindicaciones; p. ej. Het1 en R6 se ejemplifica sólo como morfolinil-4-ilo (ej. 44; folio 157; pág. 146), lo que no permite reconocer que la definición dada de Het1 sea una generalización razonable de ese único heterociclilo ejemplificado en los compuestos que poseen actividad y que por tanto se pueda considerar soportada toda la materia incluida de acuerdo con la definición de un compuesto de fórmula I.

- Que ha eliminado la reivindicación 17 (*correspondiente a la 15 actual*) objetada por mencionar por lo menos un compuesto de fórmula (I) sin especificar cuales (folio 325; pág. 2 de respuesta).

En relación a lo anterior, se encuentra que la reivindicación 15 no fue eliminada y que persiste la expresión imprecisa por lo menos un compuesto de fórmula (I), que indica de forma ilimitada uno ó más compuestos en la composición.

- En cuanto a nivel inventivo el solicitante señala:

- Que es errado establecer que la inclusión de un metilo en la posición 5 es obvia y conservaría la actividad biológica de la molécula, ya que para ninguna persona con habilidad ordinaria en la materia resulta evidente llevar a cabo una sustitución de un átomo por una molécula mas larga a sabiendas del efecto que dicha modificación tiene sobre la geometría del compuesto principal y capacidad de unión a los sitios activos de la enzima a inhibir. Y que no se trata de evaluar si el cambio es posible o no sino de analizar cómo podría el técnico con habilidad ordinaria en la materia determinar si es viable (folios 326-327; pág. 3-4 de respuesta).

Referente a tal observación, se aclara que dado que es reconocido que en la búsqueda de nuevos fármacos cuando se tienen compuestos conocidos por tener una actividad dada, los reemplazos isostéricos son una herramienta que utiliza el experto en la materia para preparar nuevos compuestos estrechamente relacionados con propiedades mejoradas (ej. mayor potencia, menos efectos colaterales), se encuentra entonces que el cambio de un H por otro sustituyente monovalente como metilo ó F (como lo señala la solicitud para R5, folio 14, pág. 3) es conocido por el experto en la materia como un reemplazo isostérico para

lograr compuestos bioisósteros -compuestos isósteros que tienen similar actividad biológica- (folios 345, 347; pág. 615); por tanto, el cambio de H por otro sustituyente monovalente como metilo para lograr compuestos con propiedades similares (inhibidores de PDE10, con mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4) a los del arte previo no se considera que tenga una actividad inventiva.

- Que en relación con que las diferencias entre la actividad biológica de los compuestos del arte previo y los de la solicitud no sean suficientes para declarar que existe un efecto inesperado ó sorprendente, establece que cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia puede apreciar que existe un incremento de al menos 10% en la actividad de los compuestos reclamados y que de igual manera, el técnico entenderá que mejorar la actividad de un inhibidor así sea en 1% es algo inesperado (folio 327; pág. 4 de respuesta).

Al respecto, se reitera que dado que los reemplazos isostéricos son una herramienta que utiliza el experto en la materia para preparar nuevos compuestos estrechamente relacionados con propiedades mejoradas (ej. mayor potencia, menos efectos colaterales) y que es reconocido que el cambio de un H por otro sustituyente monovalente como metilo es un reemplazo isostérico para lograr compuestos bioisósteros -compuestos isósteros que tienen similar actividad biológica- (folios 345, 347; pág. 615), se encuentra que el cambio de H por metilo para lograr compuestos con propiedades similares (inhibidores de PDE10, con mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4) a los del arte previo, no genera un resultado inesperado como se observa en los datos presentados de actividades comparativas (folios 301-302, anexo de respuesta):

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

Encontrando que 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.

Por tanto, los compuestos de la invención se consideran una alternativa a los compuestos del arte previo (D1 y D2) sin que ofrezcan un efecto inesperado que les conceda nivel inventivo.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-15 (folios 329-343).

Bogotá, D.C.

CONCEPTO TECNICO No. 4057	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--