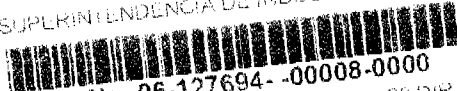


Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-127694-00008-0000

Fecha: 2010-07-27 18:16:59 Dep: 2020 DIR NUEVAS CR
Tra: 12 PATENTIIII Eje: 379 FASE NACIONAL II
Art. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 31

Re: P1.- F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE INDOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA".-Clase C07D 401/12.-Expediente número 06-127.694.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 30 de Abril de 2010.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1298** en relación con los requisitos de Claridad del capítulo reivindicatorio y de Novedad, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO:**

De conformidad con las observaciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no cumple con el requisito de claridad exigido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486, toda vez que:

(i) *"Se señalan sustituyentes con términos generales y ambiguos como grupo alquilo inferior, cicloalquilo, dialquilamino, dialquilcarbamoilo, alcoxi, alquilsulfonilo, heteroarilo, heterociclilo, alcanolio, entre otros; es necesario que los anteriores términos sean definidos de manera específica y acorde con los compuestos que soporten la actividad mencionada"*

En conexión con la presencia de los términos específicamente resaltados por el señor Examinador y que han sido considerados como ambiguos, me permito manifestar que el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 1 y sus dependientes actualmente presentadas, con el fin de introducir las definiciones pertinentes para los grupos arriba señalados, tal como ha sido requerido en el Concepto Técnico No. **1298**, con base tanto en la información proporcionada en las páginas 8 a 15 de la memoria descriptiva, como en los diversos ejemplos químicos de las páginas 70 a 141 del mencionado texto, de manera que dicha restricción es suficiente para caracterizar aún mejor la materia objeto de la

presente invención, abarcando las diferentes posibilidades ejemplificadas por el solicitante en la invención.

Tal como lo podrá apreciar el señor Examinador, con los cambios anteriormente señalados se superan efectivamente las objeciones resaltadas en relación con la presencia y falta de definición de ciertos términos considerados como ambiguos, proporcionando así mayor claridad acerca del objeto y alcance de la solicitud bajo estudio.

(ii) "Se caracteriza inadecuadamente un compuesto por ser obtenido por un proceso dado y por ser para usos señalados (reivindicaciones 26, 29-30), ya que un compuesto debe ser caracterizado solo por su fórmula o estructura química"; y "Se solicita en las reivindicaciones 27-28 una composición farmacéutica...; pero la 28 que define la composición por ser para un tratamiento dado no aporta elementos técnicos a la misma, ya que una composición farmacéutica se debe caracterizar solo por el activo y los excipientes"

En relación con las anteriores observaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha decidido **eliminar** las mencionadas **reivindicaciones 26, 28, 29 y 30** del capítulo reivindicatorio ahora modificado, con el fin de dar plena respuesta y superar las objeciones arriba señaladas. De conformidad con lo anterior, me permito señalar que la reivindicación 27 actualmente presentada ha sido reenumerada como reivindicación 26 dentro del capítulo reivindicatorio presentado junto con este escrito.

(iii) "Existe falta de soporte para la extensa y amplia variedad de materia solicitada, ya que los compuestos ejemplificados que evidencian actividad sobre receptores de histamina H3 (ej. 2, 117 y 140; folio 136; pág. 68) sólo sustentan compuestos de fórmula I con las siguientes opciones:

X: O

-NR¹R²: forman un anillo de pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo; sustituidos opcionalmente por alquilo C₃

R³: H

R⁴: H y R⁵: alquilC₃piperidinil-O-, ó

R⁴: alquilC₃pirrolidinil-O-, alquilC₃pirrolidinil-alquilC₂-O- y R⁵: H

En consecuencia, es necesario que el solicitante concrete la materia solicitada bajo la fórmula I, definiendo los radicales y variables acorde con los compuestos que evidencian actividad sobre receptores de histamina H3, de manera que se pueda reconocer que la materia solicitada es la que realmente resuelve el problema planteado; teniendo en cuenta las observaciones arriba realizadas y ejecutando los cambios respectivos en las reivindicaciones dependientes acorde a la delimitación que se haga en la reivindicación 1"

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En relación con la anterior observación, me permito dirigir la atención del señor Examinador en primer lugar al hecho de que el solicitante no está de acuerdo con la interpretación que ha realizado acerca de la información contenida en la solicitud, dado que **la lista de definiciones señalada en su objeción corresponde únicamente a aquellos sustituyentes que se desprenden de los compuestos particulares mencionados en la tabla de la página 68 de la descripción, a pesar de que a lo largo de la sección de Ejemplos, particularmente las páginas 70 a 141 de la descripción, se ha proporcionado una lista de estructuras químicas que van mucho más allá de lo resaltado por el señor Examinador** y que claramente no solo están dentro del alcance de la invención, sino que además merecen ser protegidas por corresponder a compuestos estructuralmente relacionados con los ejemplificados **bajo el contexto de la solicitud**, es decir, dentro del campo técnico específico y como solución al problema técnico particular señalados por el solicitante.

En este sentido, me permito manifestar que los compuestos de la tabla de la página 68 corresponden a un ejemplo **que no es de carácter limitante**, por medio del cual el solicitante le demuestra a los terceros interesados en su invención que efectivamente la materia revelada posee la actividad farmacológica señalada a lo largo de la descripción, confirmando así que el objetivo perseguido ha sido alcanzado y que las diversas posibilidades estructurales señaladas conducen a sustancias con capacidad antagonista del receptor de histamina 3 (receptor H3), toda vez que se encuentran íntimamente relacionadas a nivel estructural.

Sobre este particular, considero importante mencionar además que tal como se establece en los renglones precedentes a la tabla de la página 68 sobre la cual el señor Examinador ha centrado su atención, que **"Los compuestos de la presente invención presentan valores de K_i dentro de un margen comprendido entre 1 nM y 1000 nM, con preferencia entre 1 nM y 100 nM y con mayor preferencia entre 1 nM y 30 nM"**, es decir, **el solicitante sí ha proporcionado un rango de valores de K_i para todos los compuestos dentro del alcance de la invención que demuestra su actividad como antagonistas y/o agonistas inversos del receptor H3**, y simplemente ha querido ilustrar en forma más clara lo anterior mediante ciertos ejemplos de valores individuales para los compuestos particulares contenidos en la tabla en mención, lo cual de ninguna forma puede ser interpretado por el señor Examinador como una obligación al solicitante para que restrinja el alcance de protección reclamado para su invención únicamente a los tres compuestos de la tabla, toda vez que en el campo del Derecho de Patentes es ampliamente reconocido y aceptado que **los ejemplos aportados por los solicitantes cumplen la función de ilustrar, más no de limitar, la invención**; y que dichos ejemplos corresponden precisamente a realizaciones particulares que demuestran el cumplimiento de los objetivos perseguidos en la solicitud y que son **representativos** de la materia reivindicada.

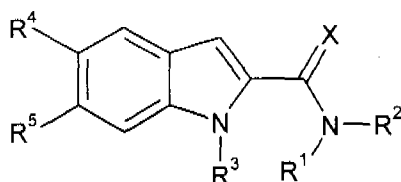
No obstante lo anterior, y con el propósito tanto de contribuir a la evaluación de la solicitud bajo estudio como de demostrar que la definición dada al alcance de protección solicitado es correcta, clara y fundamentada, me permito dirigir la atención del señor Examinador a la información contenida en el **Anexo 1** que se adjunta al presente memorial, mediante el cual **se proporciona una lista con datos experimentales correspondientes a los valores de K_i para los compuestos ejemplificados en la solicitud**, esto es, para los 210 compuestos nombrados a lo largo de las páginas 70 a 141 de la memoria descriptiva de la invención, en donde dichos valores de K_i corroboran tanto la actividad de los novedosos e inventivos compuestos de la solicitud por el receptor de histamina H3, como el hecho de que compuestos **con características estructurales diversas, pero en línea con el contexto de la solicitud, efectivamente presentan la actividad farmacológica alegada en la descripción.**

Sobre este particular, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que los valores de K_i enseñados en el Anexo 1 corroboran además que la información proporcionada en la página 68 de la descripción, de acuerdo con la cual el solicitante afirmó que **"Los compuestos de la presente invención presentan valores de K_i dentro de un margen comprendido entre 1 nM y 1000 nM"**, es real y, en consecuencia, que la tabla de la mencionada página 68 debe ser entendida efectivamente como una ilustración acerca de la actividad alegada para los compuestos de la invención, más no como una limitación para la misma.

Por lo tanto, de la manera más atenta me permito señalar al señor Examinador que el solicitante espera que reconsidere la posición adoptada respecto del análisis hasta ahora realizado, toda vez que la exigencia de definir la materia reivindicada conforme a los ejemplos particulares de la tabla de la página 68 corresponde claramente a una limitación sin justificación respecto del desarrollo investigativo completo llevado a cabo para dar origen a la presente invención, y que ha sido demostrado gracias a los datos proporcionados en el Anexo 1.

En relación con lo anterior, y de acuerdo con los cambios expuestos hasta el momento, me permito manifestar que la reivindicación 1 modificada deberá leerse en adelante tal como sigue:

"1. Compuestos de la fórmula general



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

en la que

Xes O o S;

R^1 se elige entre el grupo formado por hidrógeno,

alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-8 , alquinilo C_2-8 ,

cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-8} ,

hidroxialquilo C_{1-8} ,

(alcoxi C_{1-8})-alquilo C_{1-8} ,

(alquilsulfanil C_{1-8})-alquilo C_{1-8} ,

di(alquil C_{1-8})-amino-alquilo C_{1-8} ,

di(alquil C_{1-8})carbamoilo-alquilo C_{1-8} ,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_1-C_8 , halógenoalcoxi C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ,

fenil-alquilo C_{1-8} en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, alcoxi C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ,

heteroaril-alquilo C_{1-8} en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, alcoxi C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} , y

heterociclil-alquilo C_{1-8} en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo C_1-C_8 ;

R^2 se elige entre el grupo formado por hidrógeno,

alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-8 , alquinilo C_2-8 ,

cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-8} ,

hidroxialquilo C_{1-8} , (alcoxi C_{1-8})-alquilo C_{1-8} ,

(alquilsulfanil C_{1-8})-alquilo C_{1-8} ,

di(alquil C_{1-8})amino-alquilo C_{1-8} ,

di(alquil)carbamoilo C_{1-8} -alquilo C_{1-8} ,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_1-C_8 , halógenoalcoxi C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ,

fenil-alquilo C_{1-8} en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, alcoxi C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ,

heteroaril-alquilo C_{1-8} en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, alcoxi C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} , y

heterociclil-alquilo C_{1-8} en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo C_1-C_8 ; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno o azufre, dicho anillo heterocíclico saturado

está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógenoalquilo, hidroxil, hidroxialquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Adicionalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en concordancia con los cambios arriba expuestos, se han modificado las definiciones pertinentes dentro de las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1, con el fin de realizar las correcciones correspondientes de conformidad con el alcance de protección ahora solicitado y que ha sido limitado con el fin de dar respuesta a los señalamientos expuestos en el Concepto Técnico No. **1298**.

Como consecuencia de los cambios arriba mencionados, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio ahora modificado queda constituido por **26** reivindicaciones únicamente, en las que se han corregido la numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes en concordancia con las modificaciones realizadas.

Sobre este particular, me permito manifestar que las anteriores modificaciones **no amplían** en forma alguna el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, ya que por el contrario corresponden a una clara limitación del alcance de protección pretendido con respecto a la materia actualmente reivindicada y que tienen un sustento adecuado en la memoria descriptiva, particularmente en los ejemplos de la misma, así como en los datos experimentales incluidos en el Anexo 1 y que demuestran la validez del alcance de protección ahora solicitado.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio tal como ha sido modificado es totalmente claro en la definición y alcance del objeto de la invención, superando de ésta forma las observaciones expuestas en el Concepto Técnico No. **1298** en relación con la claridad de las reivindicaciones, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NOVEDAD**

Finalmente, el señor Examinador ha expuesto en su Concepto Técnico que el objeto de la presente solicitud no puede ser considerado novedoso frente a las enseñanzas del documento FR 2705095 (D1), toda vez que en su opinión dicha referencia *"ya divulga compuestos incluidos en los de fórmula I de la solicitud, tal como se explica en el cuadro comparativo; por consiguiente, la materia solicitada no cumple el requisito de novedad"*.

En relación con las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales es posible demostrar el cumplimiento del requisito de Novedad por parte del objeto de la presente invención.

Como primera medida, considero válido señalar que el documento citado en el análisis de patentabilidad realizado se encuentra dirigido a compuestos del tipo indol-2-carboxamida, los cuales se encuentran sustituidos en la posición 5 del anillo de indol por un grupo R^4-X , en donde X corresponde a un átomo de oxígeno o de azufre y R^4 es

hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^5 , donde dicho grupo R^5 puede corresponder, entre otras muchas opciones, a un sustituyente del tipo dialquilamino cuyas cadenas alquílicas, bien sea rectas o ramificadas, están compuestas por 1 a 5 átomo de carbono, siendo éste el caso en el cual, de acuerdo con la opinión del señor Examinador, D1 anticiparía algunos compuestos de la presente solicitud.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la situación anteriormente señalada correspondería a cuando en los compuestos de la presente invención la porción denominada como Het toma el significado de Het 4. Sin embargo, el grupo Het 4 de la presente solicitud presenta una definición que es más restringida a la dada para el grupo R^5 de D1, particularmente en cuanto a que los grupos R^{12} y R^{13} que representan las cadenas alquílicas que sustituyen a Het 4 corresponden a grupos alquilo C_{1-8} y alquilo C_{3-6} , respectivamente, **siendo esta una combinación de valores que ni es enseñada ni se encuentra ejemplificada en D1.**

En conexión con lo anterior, resulta importante señalar que de conformidad con las enseñanzas de la presente invención, se ha encontrado que compuestos específicos de la solicitud en los que la porción Het corresponde a sustituyentes representativos del grupo Het 4, particularmente los ejemplos 194, 195 y 196, presentan un marcado efecto en término de los valores de K_i , demostrando así su excelente comportamiento como antagonistas del receptor H3 (valores de K_i de 15 nM, 104 nM y 34 nM, respectivamente).

En este sentido, vale la pena resaltar también que en el documento D1 no se proporcionan ejemplos de compuestos en los que R^5 corresponda a un radical dialquilamino tal como ha sido definido en la solicitud bajo estudio, y más importante aún, que las enseñanzas de D1 están relacionadas con la inhibición de la oxidación de las proteínas LDL (lipoproteínas de baja densidad) y no con la actividad antagonista del receptor de histamina, hechos que permiten afirmar la novedad de la invención bajo estudio frente a las revelaciones del estado de la técnica citado por el señor Examinador.

Adicionalmente, considero importante resaltar que tanto en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR por su sigla en inglés) como en el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad (IPRP por su sigla en inglés), se mencionó el documento EP-A-0,624,575, denominado como documento (C), el cual es equivalente a la referencia D1 citada por el señor Examinador.

Frente a esta anterioridad y a la evaluación de la novedad de la presente invención, se establecen en el ISR y el IPRP varios aspectos notorios que ayudan a corroborar el carácter novedoso de los compuestos ahora reivindicados, toda vez que (i) el documento (C) fue clasificado en el ISR como una referencia de categoría (A), es decir, un documento que define el estado de la técnica en general que no se considera de particular relevancia; (ii) en el IPRP se establece que la característica estructural novedosa de los compuestos de la reivindicación 1 de la presente invención está en la presencia de la porción -O-Het

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

en la posición 5 ó 6 del anillo de indol en combinación con los grupos R¹ y R² sobre el sustituyente de tipo amida; y (iii) en cuanto al documento (C), en el IPRP se señala que para el caso donde R⁵ es dialquilamino, pareciera existir un solapamiento con la reivindicación 1 en la que Het corresponde a Het 4. Sin embargo, no hay ejemplos que destruyan la novedad y, dado que los compuestos de (C) tienen una actividad diferente, siendo inhibidores de la oxidación de LDL, la reivindicación 1 de la invención es novedosa frente a este documento dada la definición del rango de 3 a 6 átomos de carbono para el sustituyente R¹³ del grupo Het 4. Por lo tanto, **la novedad de la solicitud frente al documento (C), equivalente a D1, fue reconocida en el IPRP.**

Ahora bien, en relación con la evaluación del requisito de novedad, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho al Manual Andino de Patentes, preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" varios aspectos que pueden ser útiles para demostrar que la presente invención se ajusta al sentir de los países Andinos en lo que se relaciona con la novedad de las invenciones.

Por ejemplo, el mencionado Manual establece que *"Para determinar la novedad de la invención, **se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención.** El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹ (resaltado fuera de texto).

En este sentido, es claro que el señor Examinador fallaría en su análisis de novedad de la presente invención porque está citando un documento que no contiene explícitamente todas las características estructurales esenciales de los compuestos de la invención, tal como han sido definidas en las reivindicaciones ahora modificadas. Adicionalmente, no debe olvidarse que el señor Examinador está considerando una referencia que se desarrolla en un campo de aplicación completamente diferente al de la solicitud bajo estudio, por lo que no constituye una anticipación relevante para desvirtuar la novedad de la presente invención.

Adicionalmente, el mismo manual establece *"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. **Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva**"*² (resaltado fuera de texto).

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 65.

² Ibid, página 66.

Es completamente claro entonces que, **dado que el documento citado en relación con el requisito de novedad no revela todas las características técnicas esenciales de la invención reivindicada tal como ha sido demostrado previamente, la novedad de los compuestos descritos por el solicitante en la invención bajo estudio debería ser reconocida.**

Finalmente, para la evaluación de la novedad en áreas específicas de la tecnología, particularmente en el campo de la Química, el Manual Andino señala que *"Un compuesto químico se considera conocido si está mencionado en un antecedente y la información contenida en él complementada con el conocimiento general en la fecha del mismo, permite a una persona versada en la materia prepararlo y separarlo o en el caso de un producto natural, sólo separarlo. **Debe estar mencionado por su nombre, su fórmula, sus parámetros o su proceso de fabricación**"*³

En este punto, resulta importante señalar que en D1 no se proporciona ningún compuesto químico específico de la invención ni por su nombre ni por su fórmula química. Adicionalmente, de acuerdo con el cuadro de resumen del folio 294 del Concepto Técnico No. **1298**, D1 no afecta la novedad de la reivindicación 25, es decir, de la reivindicación que cubre el proceso de obtención de los compuestos de la solicitud, por lo que dicha referencia tampoco revela ni los parámetros ni el proceso de fabricación de al menos uno de los compuestos de la invención.

En consecuencia, todo lo expuesto demuestra el carácter novedoso de la presente invención con respecto a las enseñanzas del documento citado, toda vez que no revela de manera explícita y sin ambigüedades las características estructurales de los compuestos antagonistas del receptor de histamina H3, tal como son reivindicados en la presente invención.

5. Anexo me permito presentar:

- (a) Copia de las páginas 145 a 160 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que comprende **26** reivindicaciones, modificadas tal como se expuso en el presente escrito; y
- (b) Copia del "Anexo 1 - Datos de actividad tal como se midió en el ensayo de fijación con la (R) α -metilhistamina- H^3 ", mediante el cual se proporcionan valores experimentales de K_i para todos los ejemplos de la invención.

³ Ibid, página 70.

T. Hoffmann - la Roche 462/6
 Exp. 06-127.614 (II) 317

ANEXO 1

Datos de actividad tal como se midió en el ensayo de fijación con la (R) α -metilhistamina- H^3

Ejemplo	Nombre Sistemático	Ki (nM)
1	Morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	71
2	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	23
3	(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	63
4	(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	4
5	ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	765
6	dietilamida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	305
7	etil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	76
8	metil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	172
9	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	282
10	metil-fenetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	56
11	(2,5-dihidro-pirrol-1-il)- (5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il)- metanona	197
12	ciclohexil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	23
13	(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	170
14	azepan-1-il-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	73
15	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	127
16	isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-5-(1-Isopropil-pirrolidin-3-2-carboxílico 1H-indol-2-carboxílico) 67	67
17	isobutil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	838
18	5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona	111
19	ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	23
20	dietilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2- carboxílico	13
21	isopropilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-	84

	1H-indol-2-carboxílico	
22	tert-butilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	89
23	ciclopropilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	115
24	etil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	12
25	propilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	148
26	metil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	14
27	alilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	181
28	prop-2-inilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	240
29	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	15
30	metil-fenetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	9
31	(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	18
32	ciclohexil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	76
33	(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	8
34	azepan-1-il-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	6
35	etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	51
36	[5-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	7
37	isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	4
38	isobutil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	134
39	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona	2
40	(4-bencil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	24
41	ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	265
42	dietilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	343
43	isopropilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	693
44	tert-butilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	670
45	etil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	338

46	metil-propil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	276
47	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	151
48	metil-fenetil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	111
49	(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	180
50	ciclohexil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	178
51	(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	139
52	azepan-1-il-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	61
53	(4-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	104
54	isopropil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	111
55	(2-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	79
56	metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	90
57	ciclohexilamida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	895
58	(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	172
59	azetidin-1-il-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	209
60	(4-isopropil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	23
61	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	205
62	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	83
63	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona	80
64	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	103
65	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	229
66	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	245
67	(4-bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	33
68	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	63
69	(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	75
70	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metil-	141

	piperidin-1-il)-metanona	
71	metil-piridin-3-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	121
72	[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	205
73	(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	215
74	(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	187
75	metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	27
76	etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	62
77	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-((S)-2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona	10
78	(furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	282
79	(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	68
80	(3-metoxi-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	431
81	(3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	115
82	ciclopentilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	104
83	ciclohexilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	180
84	(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	45
85	azetidin-1-il-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona; clorhidrato	19
86	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona	24
87	(1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	74
88	(4-isopropil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	31
89	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	22
90	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	9
91	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona	5
92	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	5
93	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	6
94	ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	155

as:

Faltan los números 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000

965	95	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	10
970	96	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	38
980	97	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	14
990	98	(4-bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	7
1000	99	(2-metilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	123
	100	(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	8
1010	101	(1-fenil-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	191
1020	102	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	7
	103	etil-(2-fluoro-bencil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	45
	104	4-metil-bencilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	177
	105	Amida del ácido 1-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carbónil]-piperidina-4-carboxílico	26
	106	(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	6
	107	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona	9
	108	metil-piridin-3-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	34
	109	[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	72
	110	dimetilcarbamoilmetil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	105
	111	(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	7
	112	(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	18
	113	Ciclopentilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	50
	114	(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	234
	115	azetidin-1-il-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	410
	116	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona	266
	117	(4-isopropil-piperazin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	77
	118	(2-metil-pirrolidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	330
	119	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-pirrolidin-	117

	1-il)-metanona	
120	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-piperidin-1-il)-metanona	103
121	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il)-metanona	63
122	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-tiomorfolin-4-il)-metanona	67
123	(4-metoxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	134
124	(4-metil-piperazin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	258
125	(3-metoxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	162
126	(4-bencil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	27
127	(4-hidroxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	87
128	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	59
129	(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	38
130	(3-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	77
131	(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	65
132	(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	546
133	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-((S)-2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona	190
134	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-((S)-2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona	210
135	[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il)-metanona	25
136	[5-((S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il)-metanona	329
137	morfolin-4-il-[5-((S)-1-propil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	164
138	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il)-metanona	258
139	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il)-metanona	47
140	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il)-metanona	93
141	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il)-metanona	84
142	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	639
143	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	129

144	[6-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	56
145	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	77
146	azepan-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	91
147	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	122
148	ciclopropilmetil-amida del ácido [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	181
149	4-fluoro-bencilamida del ácido [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	124
150	(furan-2-ilmetil)-amida del ácido [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	185
151	azepan-1-il-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona	758
152	{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il)-metanona	373
153	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	316
154	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona	323
155	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	337
156	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	440
157	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	165
158	azepan-1-il-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	247
159	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	277
160	ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	381
161	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	24
162	Morfolin-4-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	26
163	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	195
164	[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	366
165	[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	380
166	[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona	535
167	[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	399
168	[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-	940

	metoxi-piperidin-1-il)-metanona	
169	[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	n.d.
170	azepan-1-il-[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	450
171	ciclopropil- metil-amida del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	n.d.
172	[1-etil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	312
173	[1-isopropil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	78
174	(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	5
175	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]metanona	68
176	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]metanona	464
177	[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	229
178	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	89
179	[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	80
180	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	96
181	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-metanona	31
182	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1-etil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	4
183	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona	3
184	[1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona	8
185	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	2
186	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-1-il-metanona	3
187	(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona	3
188	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	5
189	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il]-metanona	7
190	1-[2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-metanona	13
191	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona	26
192	[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	58

193	[5-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	85
194	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-(metil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	15
195	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-(etil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	104
196	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-(isopropil-metil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	34
197	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	27
198	[5-(3-azepan-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico	16
199	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-(3-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	10
200	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-(2,6-cis-dimetil-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	7
201	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(3-tiomorfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	25
202	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	20
203	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	2
204	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-(2,5-cis/trans-dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	34
205	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-(3S-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	31
206	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona en forma de sal del ácido fórmico	24
207	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(3-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona	32
208	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(3-morfolin-4-il)-propoxi]-1H-indol-2-il} metanona	168
209	{5-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona	139
210	[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	2

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	06-127694
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	Nº 1 2873
	Folios	006

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/006303

Fecha de Presentación Internal. 13-06-2005

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

Descripción:	Folios 69-212	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 213-230	como se radicó inicialmente
	Folios 262-279	como se radicó el 19-09-2007
	Folios 301-324	como se radicó el 27-07-2010
Prioridad:	Folio 1	EP, 04102839.0, 21-06-2004
Respuesta del solicitante	Folios 295-300	como se radicó el 27-07-2010

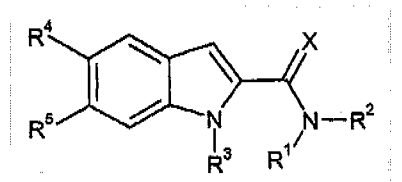
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE INDOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA (folio 1)

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos derivados de indol como moduladores de receptores H3 para ser usados en el tratamiento de condiciones mediadas por tal receptor como obesidad y síndrome metabólico, entre otras (folios 70 y 130-131; pág. 1 y 62-63).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicaciones 1-24: un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.



Reivindicación 25: un proceso para la obtención de un compuesto de formula I.

Reivindicaciones 26: una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula I y adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K31/4439, C07D401/12, A61P3/04.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-24: un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptable del mismo, con radicales R^1 a R^5 y variable X. Pero, existe falta de concisión y sustento de la materia solicitada, dado que:
 - No se encuentra sustento de las siguientes variables y radicales en los compuestos ejemplificados:
 X: S
 R^1 ó R^2 : fenilo sin sustituir o sustituido
 R^3 : alquilo, alcoxilquilo, halogenoalquilo, cicloalquilalquilo ó alquilsulfonilo
 - Aunque en los diferentes radicales se definen grupos alquilo C_{1-8} solos o combinados con otros sustituyentes (p.ej. alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , fenilalquilo C_{1-8} , dialquil C_{1-8} -amino-alquilo C_{1-8} , entre otros), sólo se encuentra soporte en general para alquilos C_{1-4} en los compuestos ejemplificados; por tanto, es necesario en cada caso hacer una generalización acorde a los compuestos que soportan la actividad señalada.
 - En R^1 y R^2 los sustituyentes heteroaril-alquilo C_{1-8} y heterociclil-alquilo C_{1-8} , los términos generales heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, no permite dar concisión a la materia reclamada; además, dado que en los compuestos ejemplificados sólo se encuentran como heteroarilos piridilo y furanilo, y como heterociclilos piperidinilo y morfolinilo para tales sustituyentes en R^1 y R^2 , es necesario que tales términos generales se cambien por los anillos concretos acorde con los compuestos que soportan la actividad señalada.

Por consiguiente, es necesario que el solicitante concrete la materia reclamada bajo la formula I haciendo una generalización razonable que tenga en cuenta las observaciones arriba planteadas y los compuestos que evidencian la actividad sobre receptores de histamina H3, de modo que sea posible reconocer que tal materia es la que resuelve el problema planteado; teniendo presente de realizar los cambios respectivos en las reivindicaciones dependientes acorde a la delimitación que se haga en la reivindicación 1.

- En la reivindicación 25 que solicita un proceso, es necesario aclarar en el preámbulo: “Un proceso para la obtención de un compuesto de formula I...”

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener 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 que se reivindica prioridad es 21-06-2004, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	FR2705095	Substituted indoles and pharmaceutical compositions containing them.	18-11-1994

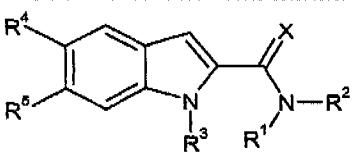
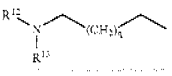
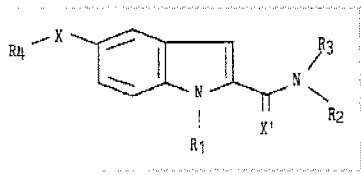
Anterioridad D1 en folios 286-290.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

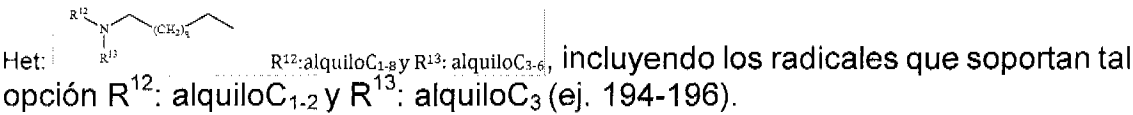
- Se solicita en las reivindicaciones 1-24 un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptable del mismo, con radicales R¹ a R⁵ y variable X, y en la 26 una composición farmacéutica que lo contiene junto con un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado, se encuentra que:

SOLICITUD	D1
Un compuesto de fórmula I  con radicales R¹ a R⁵ y variable X según capítulo reivindicatorio. Específicamente cuando: R₄: -O-Het4  Con Het4:	Un compuesto de formula (I)  X: O R₄: alquiloC₁₋₅ sustituido por di(alquilC₁₋₅)amino X': O ó S R₁: H ó alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi, Alcanoílo R₂: H, alquilo ó cicloalquilo, opcionalmente sustituidos por OH, alcoxi ó dialquilamino R₃: alquilo, cicloalquilo, fenilo, fenilalquilo; opcionalmente sustituidos por halógeno, alcoxi, alquilo. ó R₂ y R₃ con el N forman anillos:

- Que Het4 en la solicitud presenta una definición que es más restringida a la dada por el grupo R₅ de D1, particularmente R¹² y R¹³ que representan alquiloC₁₋₈ y alquilo C₃₋₆, respectivamente, en Het4; siendo esta una combinación que no es enseñada ni ejemplificada en D1 (folio 298; pág. 8 de respuesta).

Referente a lo anterior, se aclara D1 ya divulga compuestos incluidos en la solicitud tal como se explica en el numeral de novedad, especialmente cuando en D1 el indol tiene el radical -O-R₄, siendo R₄: alquiloc₁₋₅ sustituido por di(alquilc₁₋₅)amino, incluyendo entonces compuestos de la solicitud donde R₄: -O-Het4, siendo



- Que las enseñanzas de D1 están relacionadas con la inhibición de la oxidación de las proteínas LDL y no con la actividad antagonista del receptor de histamina, lo que permite afirmar la novedad de la solicitud (folio 29; pág. 8 de respuesta)

Frente a tal observación, se aclara que la evaluación de novedad se realiza comparando los elementos técnicos esenciales que conforman el compuesto reclamado (el núcleo estructural, los radicales y variables) y no el uso o aplicación que se le de al compuesto, ya que se estaría evaluando un segundo uso para la misma materia ya divulgada, y la cual no es patentable de acuerdo con la Decisión 486 Art. artículos 14 y 21.

- Que en los informes internacionales ISR e IPER se clasifica como (A) el documento EP0624575 (equivalente a D1:FR2705095) y se señala que aunque existe un solapamiento con compuestos de la solicitud donde Het es Het4, no se destruye la novedad dado que los compuestos de D1 tienen actividad diferente (inhibidores de la oxidación de LDL) a los de la solicitud, por tanto la novedad fue reconocida frente a D1 (folio 299; pág. 9 de respuesta).

Al respecto, se aclara que cada oficina tiene autonomía para tomar una decisión acorde a su propio análisis de patentabilidad y a la legislación vigente en cada país; por tanto, se aclara que en Colombia en la evaluación de novedad no se tiene en cuenta el uso o aplicación que se le al compuesto reclamado, sino los elementos técnicos esenciales que conforman el compuesto reclamado (el núcleo estructural, los radicales y variables), ya que se estaría evaluando un segundo uso para la misma materia ya divulgada, y la cual no es patentable de acuerdo con la Decisión 486 Art. artículos 14 y 21.

7. Conclusión

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	FR2705095	1-24	Novedad

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