

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-003209- -00008-0000

Fecha: 2012-11-30 13:08:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 29

REF: Expediente No.	09-003209
Patente de Invención:	"DERIVADOS DE AZAINDOL ESPIROCICLICOS"
Solicitud Internacional No.	PCT/EP2007/006326
Clasificación Internacional:	C07D 491/14 AC; A61K 31/438 AC; A61P 25/04 AC
Titular:	GRUNENTHAL GMBH

RESPUESTA A REQUERIMIENTO ARTÍCULO 45

OFICIO No. 15030 NOTIFICADO POR ESTADO DE 28 DE AGOSTO DE 2012.

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio 15030, notificado por fijación en lista 28 de agosto de 2012, y cuya prorroga de termino fue radicada ante esa entidad el 23 de noviembre de 2012, me permito:

Manifestar:

I. En el informe emitido sobre la presente invención, se han formulado las objeciones que a continuación resumimos:

1.- Reivindicaciones relativas a un uso y un segundo uso.

El uso que se reivindica en las reivindicaciones 17-18 no es patentable de acuerdo al Artículo 14 y 21 de la Decisión Andina 486.

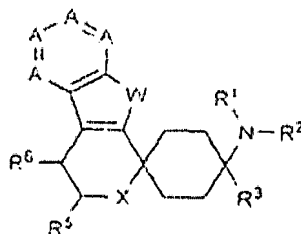
2.- De la Solicitud de Patente.

Reivindicaciones (Art. 30 D486, Art 22 PCT)

- Se plantea que las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas cuando se encuentran términos como:

- Cicloalquilo, arilo, heteroarilo: No se definen para el número de átomos de carbono o de miembros que los conforman y en el caso de "hetero" no se definen los posible hetroátomos y el número de ellos que los puede conformar.
- El uso de expresiones como "cada vez saturado o insaturado", "lineal o ramificado", "sustituido una vez o varias veces o sin sustituir" no son concisas porque no limitan el alcance de la reivindicación, ni la definen de manera adecuada, se sugiere definirla de manera más precisa.
- El empleo de definiciones de sustituyentes de los radicales R1-R17 tales como: alquil C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, C(O)alquil C₁₋₅, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₆ y similares de común uso en el capítulo reivindicatorio, dan lugar a una innumerable combinación de compuestos que no encuentran soporte en la descripción, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Para tal efecto, esta Oficina manifiesta que en la descripción se encuentran soportados los siguientes compuestos a los cuales el solicitante puede tener en cuenta para la respectiva restricción.



Anillo con A	Piridina
W	NH
X	O, S
R1yR2	CH3, H, R1 y R2 forman un radical morfolin.
R2	CH3
R3	Fenilo, tiofeno, 3a,7a-dihidro-1,3-benzodroxol, feniletil, etil, metoxipropil, fenilmetil, 1,2.4 triazol
R5	H
R6	H

La reivindicación 2 presenta falsa dependencia de la reivindicación independiente 1, cuando menciona el radical alquileno C₁₋₃, puesto que este radical no está incluido en la reivindicación 1.

La reivindicación 16 especifica la formación de solvatos o hidratos, lo cual es falto de claridad debido a que para determinar si un sustrato particular formaría solvatos o hidratos requeriría la síntesis del sustrato y someterlo a recristalización con una variedad de solventes, temperaturas y humedades y en el capítulo descriptivo no hay un ejemplo de trabajo de cualquier hidrato o solvato formado, y no hay evidencia de que tales compuestos existan. Se sugiere retirar estos términos del pliego reivindicatorio.

La expresión en la reivindicación 16 "opcionalmente", no define claramente la materia que se desea proteger, porque no establece los casos en los cuales la característica aparece, por lo tanto, se sugiere al solicitante definir la materia a proteger de una manera mas precisa.

3. Determinación del Estado de la Técnica:

El Estado de la Técnica se determino con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 18 de julio de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Titulo	Fecha de Publicacion
D1	US20050187281	Spirocyclic cyclohexane derivatives	25 de agosto de 2005
D2	EP1142587	Remedies for Pain	10 de octubre de 2001

4. Examen de Patentabilidad

a) Análisis del Nivel Inventivo (Art. 18 D486):

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto con actividad sobre los receptores opioides, donde W representa un NH, X es seleccionado de O, S, R⁵ y R⁶ son seleccionados de H, halógeno, entre otros, y R¹ y R² se seleccionan de H, alquilo C₃₋₅, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, estos compuestos tienen actividad sobre los receptores opioides.

Por su parte el documento D2 Divulga un compuesto de fórmula (I) , en el cual el anillo A representa un anillo saturado de 5-6 miembros, que puede estar sustituido y puede comprender un heteroátomo(s) seleccionado de S, N y O; el anillo B representa un anillo aromático de 5-6 miembros, que puede comprender un heteroátomo seleccionado de N y O, el anillo C representa un anillo benceno o un anillo de piridina, que puede estar sustituido, y un anillo D que representa un anillo aromático, que puede estar sustituido y puede comprender un heteroátomo(s) seleccionado de S, N y O, estos compuestos tienen actividad sobre los receptores opioides.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que en la actual invención A representa al menos un N dentro del anillo.

El efecto que logra incluir al cambiar el anillo benceno por piridina no es claramente demostrado en el capítulo descriptivo de la actual invención.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como proporcionar compuestos alternativos de fórmula (I) que tenga actividad sobre los receptores opioides.

Sin embargo, el cambiar el anillo benceno por piridina, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos con actividad sobre los receptores opioides (resumen) donde el anillo C es un anillo piridina. Además, es bien conocido en el estado del arte que los anillos benceno, piridina y pirimidina son bioisómeros.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería motivada a incluir el anillo piridina de D2 en el compuesto de fórmula (I) de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual la misma se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-14, 16 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Se concluye que las reivindicaciones 1-14, 16 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

b) Nivel Inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 15 divulga la preparación de compuestos derivados de azaindol espirocíclico de la fórmula general (I).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque divulga un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) (reivindicación 18), donde un compuesto de fórmula (II) cuyo sustituyente Z es XY y Y equivale a H, SiMe₃.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 15, y el proceso de D1 consiste en que la actual invención parte de un intermediario (III) y que éste intermediario incluye un anillo piridina dentro de su estructura.

El efecto técnico que logra la diferencia, consiste en que se obtienen compuestos de fórmula I que incluyen un anillo piridina en la estructura de los compuestos de D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como presentar un proceso alternativo para obtener los compuestos de fórmula (I) conocidos en D1 para obtener compuestos de fórmula (I) que incluyan un anillo piridina en su estructura.

Sin embargo, el cambiar el anillo benceno por piridina, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos con actividad sobre los receptores opioides donde el anillo C es un anillo piridina.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un compuesto de formula B donde el Benceno es intercambiado por piridina o pirimidina de D2 en el proceso de elaboración de D1 para obtener un compuesto de fórmula (I) objeto de la reivindicación 15 de la solicitud, por lo tanto la misma se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 15 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados de la siguiente manera:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20050187281	1-14, 16	Nivel Inventivo
D2	EP1142587	15	Nivel Inventivo

2.- En contestación a las observaciones anteriores, nos permitimos manifestar lo siguiente:

Reivindicaciones

Con el fin de superar las objeciones emitidas en el examen de patentabilidad, acompañamos a esta respuesta un nuevo juego de reivindicaciones (1-11), todas las cuales están sustentadas en el contenido de la solicitud originalmente presentada.

Las enmiendas realizadas se corresponden con las siguientes:

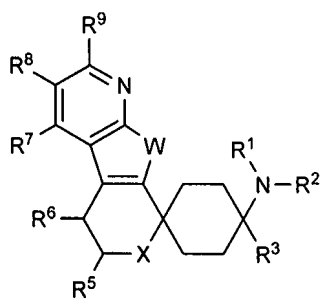
- Las reivindicaciones originales 17 y 18, se han eliminado del pliego de reivindicaciones.
- La reivindicación 1 se ha limitado como se explica detalladamente debajo, con el ánimo de adecuar su alcance a lo ejemplificado en la solicitud y superar las objeciones de falta de claridad emitidas en el examen de patentabilidad. Las reivindicaciones dependientes redundantes, luego de la modificación de la reivindicación 1, se han eliminado, y todas las reivindicaciones se han reenumerado y subordinado correspondientemente.

- Limitación de la reivindicación 1

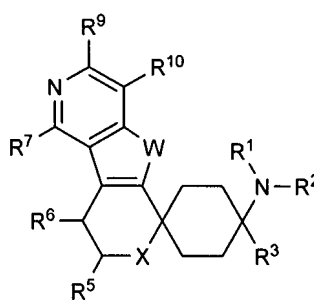
a) Fórmula 1

Debe considerarse que la reivindicación 1 protege un residuo "A" de fórmula (I) es N ó CR⁷⁻¹⁰, donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan las 4 posibles posiciones de "A" en el sistema heterociclo.

En los ejemplos, "A" es N en una de las 4 posibles posiciones en el sistema heterociclo. Las dos posiciones preferentes las representan las fórmulas (Ia) y (Ib) de la actual reivindicación 13:



(Ia),



(Ib).

Adicionalmente, se proveen ejemplos donde "X" es O ó S, y "W" es NR⁴.

Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 se ha limitado a derivados de azaindoles espirocíclicos representados por las fórmulas generales (Ia) ó (Ib), donde:

W representa -NR⁴-,

X representa -O- ó -S-, y

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ pueden definirse según se indica a continuación.

En esta nueva reivindicación 1, la expresión "sustituido una vez o varias veces", se cambia por "monosustituido" y "polisustituido", los cuales son términos bien conocidos en el estado de la técnica y superan la objeción de falta de claridad emitida contra ella.

De manera adicional, queremos manifestar que discrepamos respetuosamente del criterio de que las expresiones "saturado o insaturado" y "lineal o ramificado", introduzcan falta de claridad en esta y otras reivindicaciones, ya que son términos bien conocidos por un experto en el campo técnico de la química, y por otra parte no debe restringirse innecesariamente el concepto inventivo de la solicitud únicamente a los compuestos ejemplificados, a no ser que existan dudas razonables de que la amplitud de las reivindicaciones incluya inadecuadamente compuestos que no tengan la actividad biológica de los aquí reivindicados.

b) Residuos R¹ y R²

De acuerdo a los ejemplos,

R^1 representa $-\text{CH}_3$ ó $-\text{H}$ y R^2 representa $-\text{CH}_3$; o

R^1 y R^2 juntos representan $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

En las nuevas reivindicaciones se limitan las definiciones de R^1 y R^2 en la reivindicación 1 de acuerdo a la definición que originalmente aparecía en la reivindicación 3:

R^1 y R^2 representan independientemente H, alquilo- C_{1-5} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, mono- o polisustituido o no sustituido;

ó R^1 y R^2 juntos forman un anillo y denotan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$,

en donde R^{11} denota H; alquilo- C_{1-5} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, mono- o polisustituido o no sustituido.

c) Residuo R^3

De acuerdo a los ejemplos, R^3 representa una gran variedad de residuos, tales como:

- Etil, Butil y 3-Metoxipropil como grupos $-\text{C}_{1-8}$ -alquil, que son obviamente monosustituidos o no sustituidos,
- Fenilo, 3-Fluorofenilo, 3-Metilfenilo, Tienilo, 1-Metil-1,2,4-triazolil, Benzo-dioxolanil y Benzotienilo como grupos -arilo y -heteroarilo, que son obviamente mono- o polisustituidos o no sustituidos, y
- Bencilo y Fenetilo como grupos, que obviamente caen dentro de la definición de "un arilo unido vía grupo alquilo- C_{1-3} ".

Debido al amplio alcance de los residuos presentados en los ejemplos, el solicitante desea mantener la definición de R^3 en la nueva reivindicación 1.

d) Residuo R^4

En los ejemplos, R^4 siempre es $-\text{H}$.

Por lo tanto, se ha limitado la definición de R^4 en la reivindicación 1 de acuerdo a lo siguiente:

R^4 representa H, alquilo- C_{1-5} , saturado, ramificado o lineal, mono- o polisustituido o no sustituido.

e) Residuo R^5

En los ejemplos, R^5 siempre es -H. Por lo tanto, la definición de R^5 se hace de acuerdo a la reivindicación 7 según lo siguiente:

R^5 representa H, alquilo- C_{1-5} , ramificado o lineal, mono- o polisustituido o no sustituido; o $COOR^{13}$,

en donde R^{13} es H, alquilo- C_{1-5} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, mono- o polisustituido o no sustituido; C_{3-8} -cicloalquil, saturado o insaturado, mono- o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, mono- o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo- C_{3-8} o heteroarilo unido a través de un grupo C_{1-3} -alquil y en cada caso mono- o polisustituido o no sustituido.

f) Residuo R^6

En los ejemplos, R^6 siempre es -H.

Por lo tanto, en la nueva reivindicación 1 se limita la definición de R^6 de acuerdo a la definición de la reivindicación 9, según lo siguiente:

R^6 representa H, alquilo- C_{1-5} , arilo o arilo unido a través de un grupo alquilo- C_{1-3} .

g) Residuos R^7 , R^8 , R^9 y R^{10}

En los ejemplos, R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan -H o $-CF_3$.

En la nueva reivindicación 1 se limita la definición de estos residuos a la definición de acuerdo a la reivindicación 11, tal como:

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} independientemente uno de otro representan H; Metil, Etil, Propil, Butil; Piridil, O-Bencilo; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$ o NO_2 .

Compuestos 33 and 34

Estos compuestos probablemente parecen diferir de los otros compuestos de la reivindicación 14 debido al grupo 1-metil-1,2,4-triazolil como Residuo R³. Sin embargo, el solicitante desea señalar que R³ puede representar una amplia variedad de residuos (ver lo descrito anteriormente), y los experimentos han demostrado actividad para una variedad de compuestos que tienen diferentes residuos R³.

Por ejemplo, el compuesto 8 corresponde a los compuestos 33 y 34, además del hecho de que un grupo tienil representa un R³ en lugar del grupo 1-metil-1,2,4-triazolil. Ambos grupos son sistemas de anillos aromáticos heterocíclicos de cinco miembros. Por lo tanto, se puede esperar que ambos grupos tengan propiedades químicas similares y que su demanda estérica sea similar. Por consiguiente, una persona experta en la técnica no consideraría a los compuestos 33 o 34 como significativamente diferentes a partir del compuesto 8 y esperaría resultados de actividad similares.

Para la delimitación de las definiciones de residuos y sustituyentes en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud que se han objetado en el examen de patentabilidad, nótese que en dicha reivindicación las expresiones "cicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", y las expresiones "saturado o insaturado" y "mono- o polisustituido" con respecto a las expresiones "alquilo", "cicloalquilo", "arilo" y "heteroarilo" se han detallado basándose en lo divulgado en la presente solicitud.

Para ello se han incorporado los siguientes pasajes a la nueva reivindicación 1:

"las expresiones "alquilo-C₁₋₈", "alquilo-C₁₋₃", y "alquilo-C₁₋₅" incluyen hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados, que pueden estar ramificados o ser cadenas-simples así como también pueden ser no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos, con 1 a 8 átomos de carbono ó 1 a 3 átomos de carbono ó 1 a 5 átomos de carbono, tales como alcanilos-C₁₋₈, alquénilos-C₂₋₈ y alquínilos-C₂₋₈ o alcanilos-C₁₋₃, alquénilos-C₂₋₃ y alquínilos-C₂₋₃ o alcanilos-C₁₋₅, alquénilos-C₂₋₅ y alquínilos-C₂₋₅, donde los alquénilos contienen al menos un doble enlace C-C y los alquínilos contienen al menos un triple enlace C-C;

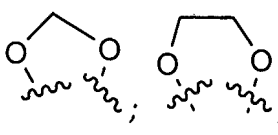
la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo-C₃₋₈" denota hidrocarburos cíclicos con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, en donde uno o dos átomos de carbono pueden ser reemplazados por un heteroátomo S, N ó O,

los radicales arilo forman un sistema de anillo aromático que contiene hasta 20 átomos de carbono (radicales arilo-C₆₋₂₀),

la expresión "heteroarilo" denota un radical aromático cíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en donde los heteroátomos son idénticos o diferentes, y preferiblemente N, O y S,

en donde en relación con "alquilo" o "cicloalquilo" la expresión "sustituido" significa que la sustitución de un átomo de hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo-C₁₋₆, NH-alquilo-C₁₋₆-OH, N(alquilo-C₁₋₆)₂, N(alquilo-C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo-C₁₋₆, S-bencilo, OCF₃, O-alquilo-C₁₋₆, OH, O-alquilo-C₁₋₆-OH, =O, alquilo-C₁₋₆, bencilo, O-bencilo, O-fenilo, C(=O)alquilo-C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo-C₁₋₆, donde los radicales polisustituídos denotan radicales que tienen más de una sustitución tales como disustituídos o trisustituídos, en diferente o en el mismo átomo,

en donde en relación con "arilo" y "heteroarilo" la expresión "monosustituído o polisustituído" denota la mono- o polisustitución de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillos por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo-C₁₋₆, NH-alquilo-C₁₋₆-OH, N(Alquilo-C₁₋₆)₂, N(Alquilo-C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo-C₁₋₆, OH,

O-alquilo-C₁₋₆, O-alquilo-C₁₋₆-OH, C(=O)alquilo-C₁₋₆, ,  , CO₂H, CO₂-alquilo-C₁₋₆, CF₃, OCF₃, alquilo-C₁₋₆, en uno o posiblemente diferentes átomos (donde un sustituyente en si mismo puede ser posiblemente sustituido) y donde la polisustitución puede ser llevada a cabo con el mismo o diferente sustituyente"

Reivindicación 2

La expresión objetada "C1-3-alquileo" corresponde a puentes C1-3-alquil que unen varios de los residuos derivados de azaindol espirocíclico.

Reivindicación 16

Se ha eliminado la expresión "opcionalmente" de dicha reivindicación 16, para superar la objeción emitida en el examen de patentabilidad contra la misma.

Igualmente la extensión a "solvatos" e "hidratos" de dicha reivindicación 16 objetados en el examen de patentabilidad, también se han eliminado para expedir el trámite.

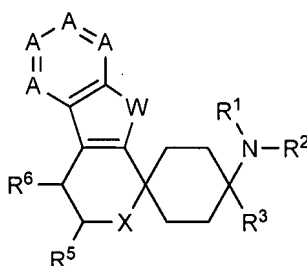
Análisis de Patentabilidad

Nivel inventivo

En primer lugar queremos aclarar las enmiendas presentadas en esta solicitud de patente, son acordes a las reivindicaciones presentadas en la solicitud internacional. Dichas reivindicaciones han sido aceptadas por tener novedad y nivel inventivo en el análisis de patentabilidad realizado por la Oficina Europea de Patentes (ver IPRP correspondiente adjunto), y se espera que las mismas sean concedida en la solicitud Europea miembro de familia de patentes de la solicitud colombiana objeto de examen (EP2041142).

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que actúan sobre un sistema receptor de opioides y por lo tanto, son adecuados como medicamentos, en particular para el tratamiento de diferentes enfermedades relacionadas con este sistema y para su uso en las indicaciones médicas asociadas con el mismo.

Este objetivo se ha conseguido por la materia inventiva reivindicada, es decir, por los compuestos de acuerdo con la siguiente fórmula, en el que al menos uno de "A" corresponde a N:

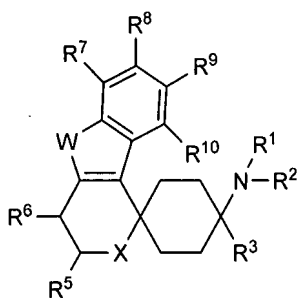


(I),

y en que se ha demostrado que muestran una buena unión con el receptor μ -opioide y el receptor ORL-1.

El solicitante respetuosamente discrepa de la objeción por falta de nivel inventivo en base a los documentos del estado de la técnica US 2005/0187281 (D1), correspondiente a WO 2005/063769, y EP 1 142 587 (D2). Nuestros argumentos son los siguientes:

D1 describe compuestos que llevan un núcleo indolil de fórmula (II) representada a continuación:



(II).

Los compuestos de la invención, de acuerdo con la nueva reivindicación 1, difieren de los compuestos de acuerdo con D1 en que:

- que llevan un residuo azaindolil en lugar de un residuo indolil debido a la presencia de al menos un átomo de nitrógeno (al menos un A representa N) en la estructura del núcleo y
- la forma en que el residuo espirocíclico ciclohexanil se condensa con el residuo azaindolil.

Consecuentemente, una persona experta en la técnica debe llegar a la conclusión de que la presencia del residuo de indolil de los compuestos según la

fórmula (II) de D1 es un requisito obligatorio para la actividad farmacológica de los compuestos descritos en dicho documento.

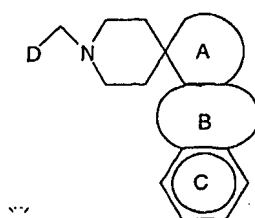
Por otra parte, no hay ninguna indicación en D1 que sugiera la sustitución del residuo indolil de los compuestos descritos por cualquier otro residuo, y mucho menos por un residuo azaindolil.

Por lo tanto, un experto en la técnica, utilizando las enseñanzas de D1 no habría llegado a la materia objeto de la reivindicación 1 de acuerdo a la presente invención.

El mismo argumento se puede aplicar en el supuesto caso de que una persona experta en la técnica hubiese considerado el documento D2 en combinación con D1.

En primer lugar, el documento D2 no contiene ninguna sugerencia de que los compuestos descritos en él puedan interactuar con el receptor ORL1.

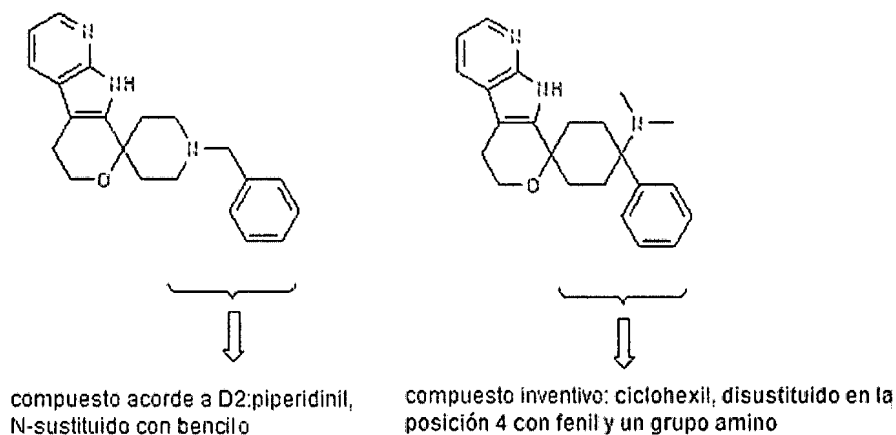
D2 se refiere a compuestos de la fórmula (III) mostrada a continuación, en donde el anillo "A" puede ser un anillo saturado de 6-miembros (hétero)cicloalifático, el anillo "B" puede ser un anillo aromático de 5 miembros (hetero), "C "puede denotar una piridina o un anillo benceno y "D "puede denotar un anillo aromático tal como un fenilo:



Compuestos de acuerdo a la fórmula (III) de D2.

Así, un compuesto como el mostrado abajo en el lado izquierdo está comprendido por la divulgación genérica de D2, que difiere estructuralmente de

manera significativa de un compuesto de la invención tal como se muestra abajo a la derecha:

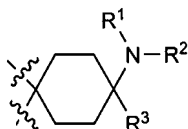


Como puede deducirse a partir de la estructura química de dicho compuesto de acuerdo con el documento D2, y también de la estructura de la fórmula (III) de D2, los compuestos de acuerdo con dicho documento, difieren significativamente de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en cuanto a que:

- los compuestos de acuerdo con D2 llevan un residuo piperidinil espirocíclico que está N-sustituido con un residuo CH_2 -aromático, tal como un residuo bencilo como un prerequisite obligatorio, mientras que los compuestos de acuerdo con la presente invención no pueden llevar tal residuo estructural en esta posición, sino que llevan un residuo espirocíclico ciclohexilo, que está disustituido en la posición-4 con un grupo amino y obligatoriamente con un sustituyentes R^3 adicional, tal como fenilo en la misma posición (R^3 no puede denotar hidrógeno, de acuerdo con la reivindicación 1 de la presente solicitud).

En consecuencia, una persona experta en la técnica debe llegar a la conclusión de que la presencia de un residuo piperidinil espirocíclico que está N-sustituido con un residuo CH_2 -aromático tal como el residuo bencilo de los compuestos según la

fórmula (III) del documento D2, es un pre-requisito obligatorio para la actividad farmacológica de los compuestos descritos en tal documento.

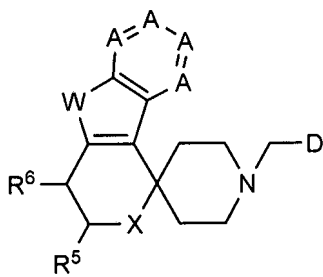


Sin embargo, la estructura parcial de los compuestos de la invención, es decir, un residuo ciclohexilo disustituido con un grupo amino y un sustituyente adicional distinto de H en posición-4 a su vez es un pre-requisito de la actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la presente invención (como se demuestra a continuación).

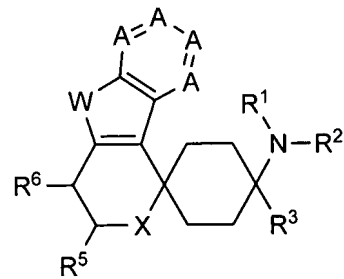
Dado que este residuo estructural obligatorio no puede ser logrado por cualquiera de los compuestos de acuerdo con el documento D2, una persona experta en la técnica nunca habría considerado las enseñanzas de D2 sólo por esta razón.

Además, no hay ninguna indicación en D2 para modificar los compuestos de acuerdo con D1 mediante la sustitución de un átomo de carbono aromático del grupo indolil con un grupo nitrógeno para formar un grupo azaindolil, con el fin de obtener compuestos que pueden tener afinidad para el receptor ORL1, y mucho menos que los compuestos obtenidos por tal modificación puedan ser útiles para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos y/o enfermedades mediadas por el receptor ORL1.

Incluso considerando que una persona experta en la técnica hubiese partido de la base de D1 e incluyese las enseñanzas de D2, para lo que no tendría ningún incentivo según las razones expuestas anteriormente, y hubiese modificado los compuestos de acuerdo con D1 mediante la sustitución de un átomo de carbono aromático del grupo indolil con un grupo de nitrógeno para formar un grupo azaindolil, esta persona habría sustituido adicionalmente el residuo espirocíclico ciclohexilo sustituido con un grupo 4-amino con un residuo piperidinil espirocíclico que está N-sustituido con un "grupo CH₂-D "tal como un residuo bencilo, como enseña el documento D2 (como se ilustra a continuación), ya que el documento D2 enseña que el residuo piperidinil espirocíclico es un pre-requisito obligatorio para tales compuestos:



≠

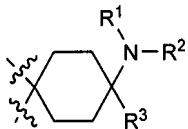


Compuestos que llevan un residuo piperidinil, que es N-sustituido por un residuo CH₂-aromático derivado de una combinación de D1 y D2

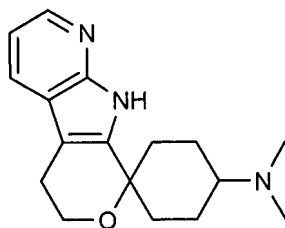
Compuestos inventivos que llevan un residuo ciclohexilo disustituído con un grupo amino y un sustituyente ≠ H en posición-4

En consecuencia, un experto en la técnica no habría llegado a la materia objeto de la reivindicación 1 considerando los documentos D1 y D2, solos o combinados entre sí. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 1 implica una actividad inventiva sobre las enseñanzas de D1 y D2. Lo mismo se aplica a las restantes reivindicaciones que son directa o indirectamente dependientes de la nueva reivindicación 1.

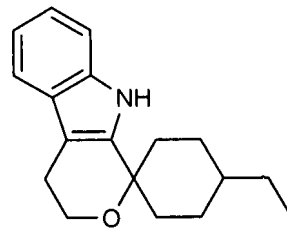
Además, se debe tener en cuenta que para mostrar el residuo estructural



de los compuestos de la invención, es decir, un residuo ciclohexilo disustituído con un grupo amino y un sustituyente adicional ≠ H en la posición-4 que es un pre-requisito de la actividad farmacológica de los compuestos, el solicitante ha preparado dos ejemplos comparativos de compuestos C1 y C2 como se describen a continuación, que carecen de tal residuo estructural particular:



C1



C2

En el ejemplo comparativo, C1 difiere de los compuestos de la invención debido a que carece de un sustituyente R³, es decir, en que el residuo espirocíclico ciclohexilo no está disustituido en esta posición.

En el ejemplo comparativo, C2 se diferencia de los compuestos de la invención debido a que carece de un sustituyente NR¹R². Debe considerarse que C2 difiere además de los compuestos de la presente invención en que no posee el núcleo azaindolil, sino que en su lugar posee un núcleo indolil como los compuestos de acuerdo con D1.

Sin embargo, se hace presente que ambos compuestos no llevan el núcleo piperidinil (como se describe en el documento D2).

Tanto las afinidades de C1 y C2 para ORL1 y para el receptor μ -opioide, respectivamente, se han medido de acuerdo con los ensayos descritos en la presente solicitud (ver US 2009/0156593 A1, [0418] y [0419]).

	Receptor de unión ORL-1 (% inhibición @ 1 μ M)	Receptor de unión μ - opioide (%inhibición @ 1 μ M)
C1	0% @ 1 μ M	32% @ 1 μ M; 31% @ 10 μ M
C2	-14% @ 1 μ M	4% @ 1 μ M

Como se puede observar a partir de tales datos, C1 y C2 no muestran alguna o una muy baja afinidad para los receptores ORL1- y μ -opioide, respectivamente.

20

Finalmente el examinador ha objetado la novedad de la reivindicación 15, según lo divulgado en el documento D1. Sin embargo ha basado su argumentación no solo en el documento D1, sino en su combinación con el documento D2. Esta combinación es incorrecta, ya que para que se destruya la novedad de una reivindicación, un solo documento del estado de la técnica debe describir “todas” las características técnicas reivindicadas. Por otra parte, hemos demostrado que la combinación de los mencionados documentos D1 y D2 no anticipa, y mucho menos sugiere las características técnicas de la reivindicación original 15.

En consecuencia afirmamos que la materia reivindicada en la presente solicitud según se ha enmendado, no es solo nueva sino también inventiva a la luz del estado de la técnica citado durante el examen de patentabilidad.

- Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486, por tanto debe concederse el privilegio de invención de la presente solicitud de patente.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

Anexo:

- i. Nuevo capítulo reivindicatorio.

20

21

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con la presente contestación, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

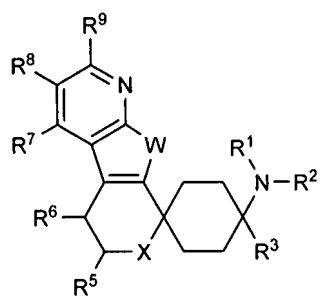
**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

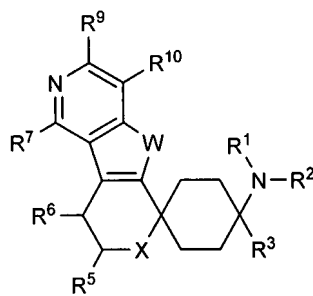
21

REIVINDICACIONES

1. Derivados de azaíndol espirocíclicos de fórmula general Ia y Ib:



(Ia)



(Ib)

donde:

W representa $-NR^4-$,

X representa $-O-$ ó $-S-$, y

R^1 y R^2 , independientemente entre sí, representan H, alquilo- C_{1-5} , saturado o insaturado, lineal o ramificado, monosustituido o polisustituido o no sustituido;

o los radicales R^1 y R^2 juntos forman un anillo y significan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, donde R^{11} significa H, alquilo- C_{1-5} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, monosustituido o polisustituido o no sustituido;

R^3 representa alquilo- C_{1-8} , cada vez saturado o insaturado, lineal o ramificado, monosustituido o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo- C_{3-8} , cada vez monosustituido o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, monosustituido o polisustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo- C_{3-8} enlazado a través de un grupo alquilo- C_{1-3} , monosustituido o polisustituido o no sustituido;

R^4 representa H, alquilo- C_{1-5} , saturado, ramificado o lineal, monosustituido o polisustituido o no sustituido,

R^5 representa H, alquilo- C_{1-5} , lineal o ramificado, monosustituido o polisustituido o no sustituido, o representa $COOR^{13}$, donde R^{13} es H, alquilo- C_{1-5} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, monosustituido o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo- C_{3-8} , saturado o insaturado,

monosustituido o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, monosustituido o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo-C₃₋₈ o heteroarilo unido a través de un grupo alquilo-C₁₋₃ y monosustituido o polisustituido o no sustituido.

R⁶ representa H, alquilo-C₁₋₅, arilo o arilo enlazado a través de un grupo alquilo-C₁₋₃ o R⁵ y R⁶ juntos significan (CH₂)_n, donde n es 2, 3, 4, 5 ó 6, donde cada átomo de hidrógeno se puede remplazar por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN o alquilo-C₁₋₅;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan H, metilo, etilo, propilo, butilo, piridilo, O-bencilo, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ o N(CH₃)₂ o NO₂;

donde alquilo-C₁₋₈, alquilo-C₁₋₃, y alquilo-C₁₋₅ significan hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados, que pueden estar ramificados o ser de cadena lineal así como también pueden ser no sustituidas o monosustituidos o polisustituidos, con 1 a 8 átomos de carbono o 1 a 3 átomos de carbono o 1 a 5 átomos de carbono, tales como alcanilos-C₁₋₈, alquénilos-C₂₋₈ y alquínilos-C₂₋₈ o alcanilos-C₁₋₃, alquénilos-C₂₋₃ y alquínilos-C₂₋₃ o alcanilos-C₁₋₅, alquénilos-C₂₋₅ y alquínilos-C₂₋₅, y donde los alquénilos contienen al menos un doble enlace C-C y los alquínilos contienen al menos un triple enlace C-C;

cicloalquilo o cicloalquilo-C₃₋₈ denotan hidrocarburos cíclicos con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, donde uno o dos átomos de carbono pueden ser remplazados por un heteroátomo S, N ó O,

los radicales arilo forman un sistema de anillo aromático que contiene hasta 20 átomos de carbono, radicales arilo-C₆₋₂₀,

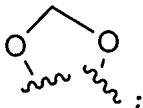
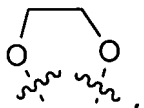
heteroarilo denota un radical aromático cíclico de 5-, 6- o 7-miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes, seleccionados entre N, O y S,

alquilo o cicloalquilo sustituido significa la sustitución de un átomo de hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN,

24

NH₂, NH-alquilo-C₁₋₆, NH-alquilo-C₁₋₆-OH, N(alquilo-C₁₋₆)₂, N(alquilo-C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo-C₁₋₆, S-bencilo, OCF₃, O-alquilo-C₁₋₆, OH, O-alquilo-C₁₋₆-OH, =O, alquilo-C₁₋₆, bencilo, O-bencilo, O-fenil, C(=O)alquilo-C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo-C₁₋₆, donde los radicales polisustituídos denotan que tienen más de una sustitución seleccionados entre disustituídos o trisustituídos, en diferente o en el mismo átomo,

arilo y heteroarilo monosustituído o polisustituído denota la mono- o polisustitución de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillos por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo-C₁₋₆, NH-alquilo-C₁₋₆-OH, N(alquilo-C₁₋₆)₂, N(alquilo-C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo-C₁₋₆, OH, O-alquilo-C₁₋₆,

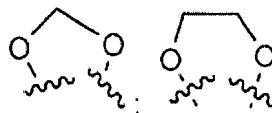
O-alquilo-C₁₋₆--OH, C(=O)alquilo-C₁₋₆-, ; , CO₂H, CO₂-alquilo-C₁₋₆, CF₃, OCF₃, alquilo-C₁₋₆, en uno o posiblemente diferentes átomos (donde un sustituyente en si mismo puede ser posiblemente sustituido y donde la polisustitución puede ser con el mismo o diferente sustituyente;

en forma de su racemato, enantiómero, diastereómero, mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un único enantiómero o diastereómero; de las bases y/o sales de los ácidos fisiológicamente aceptables.

2. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque los radicales alquilo-C₁₋₈, alquilo-C₁₋₅, alquilo-C₁₋₃, o bien alquilenos-C₁₋₃ y cicloalquilo-C₃₋₈, pueden ser monosustituídos o polisustituídos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo-C₁₋₆, NH-alquilo-C₁₋₆-OH, N(alquilo-C₁₋₆)₂, N(alquilo-C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo-C₁₋₆, OH, O-alquilo-C₁₋₆, O-alquilo-C₁₋₆-OH, C(=O)alquilo-C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo-C₁₋₆, CF₃, OCF₃, alquilo-C₁₋₆,

donde los citados radicales arilo o heteroarilo pueden ser monosustituídos o polisustituídos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo-C₁₋₆, NH-alquilo-C₁₋₆-OH, N(alquilo-C₁₋₆)₂, N(alquilo-C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo-C₁₋₆, OH, O-

alquilo-C₁₋₆, O-alquilo-C₁₋₆-OH, C(=O)alquilo-C₁₋₆, CO₂H, CO₂-



alquilo-C₁₋₆, CF₃, OCF₃, alquilo-C₁₋₆, o fenoxi.

3. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADOS porque R³ significa propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, furilo, tiofenilo, naftilo, benilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, triazolilo o benzotiofenilo, cada vez monosustituido o polisustituido; fenilo, furilo o tiofenilo enlazado a través de un grupo alquilo-C₁₋₃ lineal y saturado, cada vez monosustituido o polisustituido.

4. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADOS porque R³ significa butilo, etilo, 3-metoxipropilo, benzotiofenilo, fenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, benzo[1,3]-dioxolilo, bencilo, 1-metil-1,2,4-triazolilo, tienilo o fenetilo.

5. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R⁵ representa H.

6. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R⁶ representa H.

7. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan H.

8. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS porque se seleccionan del grupo formado por:

(1)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)];

(2)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Metansulfonato;

- (3)
4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-aza-indol)];
- (4)
4-(Dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano
no
[3,4b]-7-aza-indol)]; Metansulfonato;
- (5)
4-(Dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pira
no
[3,4b]-5-aza-indol)];
- (6)
4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (4:3);
- (7)
4-(Metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (8)
4-(Metilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano
[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (4:3);
- (9)
4-(Dimetilamino)-4-benzo[1,3-dioxol]-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (10)
4-(Dimetilamino)-4-(benzotiofen-2-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (12)
4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (4:3);
- (13)
4-(Dimetilamino)-4-(3-metilfenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (14)
4-(Dimetilamino)-4-(but-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano [3,4-b]7-aza-indol)], Citrato (1:1);
- (15)
4-(Dimetilamino)-4-fenilet-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

- (17)
4-(Dimetilamino)-4-etil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (2:3);
- (18)
4-(Dimetilamino)-4-fenilet-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4b]-7-aza-indol)]; Citrato (2:3);
- (19)
4-Bencil-4-morfolino-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (20)
4-(Dimetilamino)-4-(3-metoxipropil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (21)
4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (22)
4-(Dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (23)
4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrato (1 :1);
- (24)
4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrato (1:1);
- (25)
4-Butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1 :1);
- (26)
4-Butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (27)
4-Bencil-4-morfolino-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (28)
4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);
- (29) 4-(Acetidin-1-il)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrato (1:1);

(30)

4-Butil-4-(pirrolidin-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano [3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (2:1);

(31)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-tiopirano [3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

(32)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-tiopirano [3,4-b]-5-aza-indol)], Citrato (1:1);

(33)

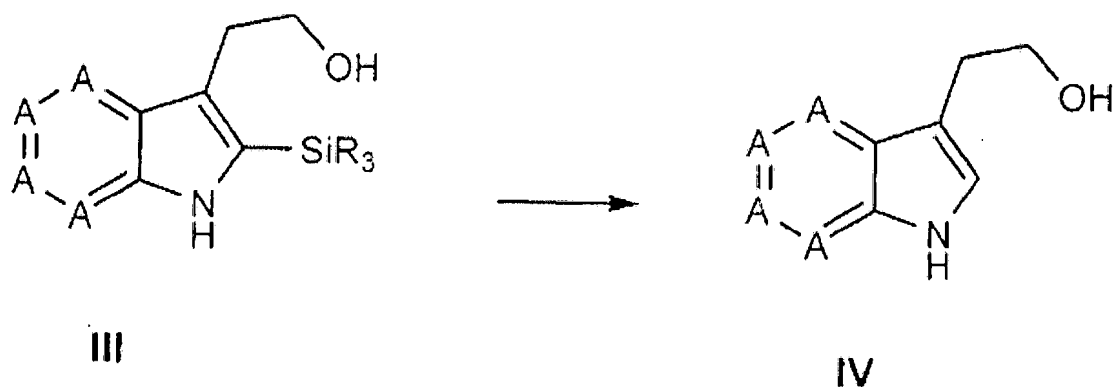
4-(1-Metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrato (1:1);

(34)

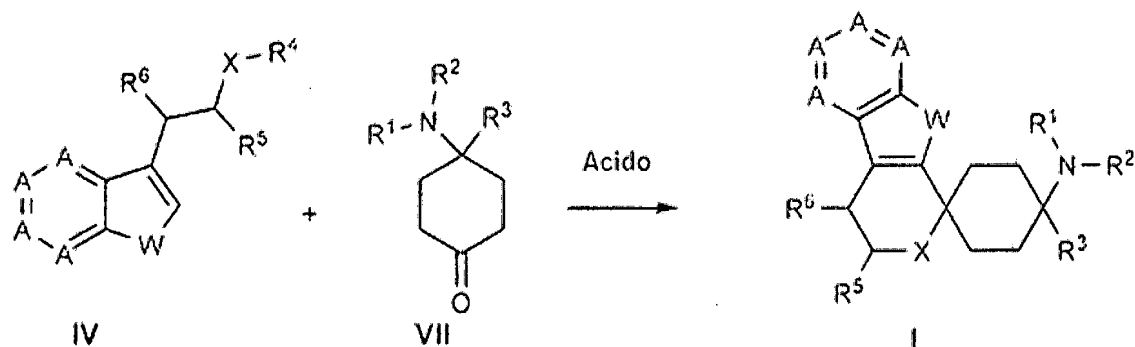
4-(1-Metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrato (1:1),

en forma de su racemato, enantiómero, diastereómero, mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un único enantiómero o diastereómero; de las bases y/o sales de los ácidos fisiológicamente aceptables.

9. Procedimiento para la preparación de derivados de azaíndol espirocíclicos de la fórmula general (Ia y Ib), CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general (III) se hacen reaccionar en un medio de reacción en presencia de fluoruro o en presencia de un ácido orgánico o inorgánico, preferentemente HCl, ácido acético, ácido trifluoroacético, trifluoruro de boro, a temperaturas entre -70 y 300°C, muy preferentemente entre -70 y 150°C, transformándose así en los compuestos de la fórmula general (IV):



los cuales luego se hacen reaccionar mediante la adición de al menos un ácido orgánico o su éster de trimetilsililo o un ácido inorgánico o mediante la adición de al menos una sal de metal de transición, con cetonas de la fórmula general (VII)



en un solvente adecuado o una mezcla de solventes, seleccionado a partir de diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, dietiléter o nitroetano, a temperaturas entre 0 y 150°C.

10. Composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende al menos un derivado de azaindol de acuerdo con las reivindicaciones de la 1 a la 8, o en forma de su racemato, de estereoisómeros puros, enantiómeros y diastereómeos, en una proporción de mezcla preferida; en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, especialmente de las sales fisiológicamente aceptables o cationes o ácidos de sales fisiológicamente aceptables.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque comprende adicionalmente sustancias auxiliares y otros principios activos.