

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Expediente número
00-031.982.-

1. Me refiero al memorial de sustitución de poder presentado a ese Despacho el 31 de Agosto de 2004.

2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un cambio de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales, domiciliada en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **GLAXO GROUP LIMITED**, otorgado a favor del **SUSCRITO (GUSTAVO TAMAYO)** y/o a la doctora ALICIA LLOREDADA y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

4. Anexo al presente acompaño fotocopia, de:

- (a) Documento que acredita al **SUSCRITO** y/o a la doctora ALICIA LLOREDADA y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ en los términos del parágrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales, domiciliada en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

183
188

(b) Certificación Notarial expedida el 26 de Agosto de 2004; y

(c) Traducción Oficial No. 2004-09-02-440 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 258650 de 3 de Septiembre de 2004.

5. Finalmente, llamo la atención de ese Despacho al hecho de que la copia auténtica del documento que me acredita para actuar como Representante Legal de la sociedad peticionaria, reposa en el Expediente número **98-032.525**.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor SuperIntendente,


GUSTAVO TAMAYO
T.P. 37.172
Código 231

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra.

NOTA: Este documento es una copia de la original.
03 SET 2004



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by Martin E. Buchner
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. Certified/Attesté
the/le 26 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No G499865
9. Stamp:
timbre:



10. Signature: M. Monaghan
COULD NOT BE REPRODUCED
US NOTARY PUBLIC IN THE CIRCUIT
OF THE DISTRICT OF COLUMBIA
03 SET 2004
For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, GLAXO GROUP LIMITED, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, GLAXO GROUP LIMITED, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and, in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23 AUG 2004

Peter John GIBBINGS as Attorney and
Authorised Officer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

186
197

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.
Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004.
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
- Sello de la Oficina de Asuntos

10. Firma: (ilegible)
M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

9

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650
Antes Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET-3 P 12

Mes
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

[Signature]
03 SET 2004

187
1402

Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO EN EL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO

03 SET 2004

NOTARIO PUBLICO EN BOGOTA
D.C. (CIRCULO 100)

188
198

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Gustavo Tamayo
Apoderado

Oficio N°
... 0006197

REFERENCIA	Radicación	00 31982
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	006

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 31982, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 6-25
- . Ejemplos: folios 26-58
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: 59-63
- . Se reivindica prioridad presentada en Estados Unidos, el 04.05.99, bajo el número 09/305228

Objeto de la Invención

Según las reivindicaciones 1 a 12 de la presente solicitud, se refiere al compuesto de la fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, su proceso de preparación y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/55

Excepciones a la patentabilidad

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que:
"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

189
104

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de la reivindicación 9 que trata de "el uso de un compuesto...", no es patentable, debido a que los usos no son objeto de patente de acuerdo a la legislación vigente.

El artículo 20d de la decisión 486 establece que *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

De acuerdo a lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 5-8 que trata de "Un método para el tratamiento de una enfermedad...", no es patentable.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud – 06.05.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	US 5646140	"Derivados de 1.5-benzodiazepinas que tienen una actividad antagonista o agonista sobre CCK"	08.07.97

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 contempla que *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*

La patente US 5646140 revela derivados de 1,5-benzodiazepinas de fórmula (I) que son agonistas de los receptores CCK-A, se incluyen todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de fórmula (I), además se incluyen no solo los compuestos racémicos sino también los isómeros ópticamente activos. En el ejemplo 7 se revela el compuesto ácido 3{3-[1-(isopropil-fenil-carbamoylmetil)-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-ureido}benzóico.

Comparando elemento por elemento, el compuesto de la presente solicitud es igual al de la anterioridad citada y puede afectar la novedad de la presente solicitud.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El art. 18 de la Decisión 486 contempla *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

190
+25

La patente US 5646140 revela derivados de 1,5-benzodiazepinas de fórmula (I) que son agonistas de los receptores CCK-A, se incluyen todos los posibles esteroisómeros e isómeros geométricos de fórmula (I), además se incluyen no solo los compuestos racémicos sino también los isómeros ópticamente activos. En el ejemplo 7 se revela el compuesto de la presente solicitud y su proceso de síntesis.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar un método de síntesis del compuesto ácido 3{3-[1-(isopropil-fenil-carbamoylmetil)-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-ureido}benzóico, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que los documentos citados enseñan un procedimiento análogo que tiene el mismo propósito.

Una persona versada en la materia utilizaría las enseñanzas del documento citado y fabricaría los compuestos que se pretenden proteger.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	US 5646140	1-4	Novedad
		10-12	Nivel Inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 28 JUL 2009

CONCEPTO TÉCNICO Número 1021	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

191
196



US005646140A

United States Patent [19]
Sugg et al.

[11] **Patent Number:** **5,646,140**
[45] **Date of Patent:** **Jul. 8, 1997**

[34] **1,5-BENZODIAZEPINE DERIVATIVES
HAVING CCK ANTAGONISTIC OR
AGONISTIC ACTIVITY**

[75] **Inventors:** Elizabeth Ellen Sugg; Christopher Joseph Aquino; Jerzy Ryszard Szwedczyk, all of Research Triangle Park, N.C.; Harry Finch; Robin Arthur Ellis Carr, both of Stevenage, United Kingdom

[73] **Assignee:** Glaxo Wellcome Inc., Research Triangle Park, N.C.

[21] **Appl. No.:** 525,659

[22] **PCT Filed:** Jan. 4, 1994

[86] **PCT No.:** PCT/EP94/01131

§ 371 Date: Oct. 13, 1995

§ 102(e) Date: Oct. 13, 1995

[87] **PCT Pub. No.:** WO94/24149

PCT Pub. Date: Oct. 27, 1994

[30] **Foreign Application Priority Data**

Apr. 15, 1993 [GB] United Kingdom 9307833

[51] **Int. Cl.⁶** C07D 243/12; A61K 31/55

[52] **U.S. Cl.** 517/221; 540/518

[58] **Field of Search** 540/518; 514/221

[56] **References Cited**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0376849 7/1990 European Pat. Off. .
0487207 5/1992 European Pat. Off. .
9314074 7/1993 WIPO .

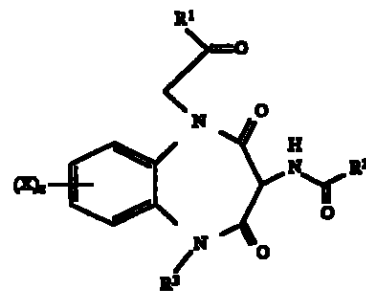
OTHER PUBLICATIONS

Kerwin et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 34, No. 11, Nov. 1991, pp. 3350-3359.

Primary Examiner—Robert T. Bond
Attorney, Agent, or Firm—Bacon & Thomas

[57] **ABSTRACT**

This invention pertains to novel benzodiazepine compounds of formula (I)



which exhibit agonistic activity for CCK-A receptors, enabling them to modulate the hormones gastrin and cholecystokinin (CCK) in mammals for use in medicine as anorectic agents in the regulation of appetite, the treatment of obesity and the maintenance of weight loss.

17 Claims, No Drawings

2-fluorophenyl or phenyl; and X represents fluorine and z is 1 or, more particularly, X is hydrogen;

A particularly interesting class of compounds of the present invention which exhibits a very high and selective affinity for the CCK-A receptor as well as exceptional efficacy occurs wherein R² is an indole group. A preferred group of compounds within this class are those wherein the indole group is substituted on the nitrogen atom by the group —CH₂CO₂H or, more preferably, the nitrogen atom is unsubstituted, and benzo ring of the indole group is optionally substituted by a group selected from chlorine, methyl, methoxy, nitro, hydroxy or amino.

A particularly preferred compound of the invention is: 1H-Indole-2-carboxylic acid {1-[Isopropyl-(4-methoxyphenyl)carbamoyl-methyl]-2,4-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl}-amide and enantiomers thereof.

As provided herein, the term alkyl is generally intended to mean both straight chain and branched chain aliphatic isomers of the corresponding alkyl. For example, C₄ alkyl is intended to include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tertbutyl, n-pentyl, etc.

The term cycloalkyl, as provided herein, is intended to mean all alicyclic isomers of the corresponding alkyl. For example, the term C₃₋₆ alkyl, as provided herein, is intended to include such groups as cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term halogen is intended to mean F, Cl, Br or I.

The term tetrazole as a group or part of a group refers to the (1H)-tetrazol-5-yl grouping and tautomers thereof.

Those skilled in the art will recognize that stereocenters exist in compounds of Formula (I). Accordingly, the present invention includes all possible stereoisomers and geometric isomers of Formula (I) and includes not only racemic compounds but also the optically active isomers as well. When a compound of Formula (I) is desired as a single enantiomer, it may be obtained either by resolution of the final product or by stereospecific synthesis from either commercially pure starting material or any convenient intermediate. Resolution of the final product, an intermediate or a starting material may be effected by any suitable method known in the art. See, for example, *Stereochemistry of Carbon Compounds* by E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) and *Tables of Resolving Agents* by S. H. Wilen. Additionally, in situations where tautomerism of the compounds of Formula (I) are possible, the present invention is intended to include all tautomeric forms of the compounds.

It will also be appreciated by those skilled in the art that the compounds of the present invention may also be utilized in the form of a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The physiologically acceptable salts of the compounds of Formula (I) include conventional salts formed from pharmaceutically acceptable inorganic or organic acids as well as quaternary ammonium acid addition salts. More specific examples of suitable salts include hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, nitric, perchloric, fumaric, acetic, propionic, succinic, glycolic, formic, lactic, maleic, tartaric, citric, pantoic, malonic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, fumaric, toluenesulphonic, methanesulphonic, naphthalene-2-sulphonic, benzenesulphonic and the like. Other acids such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts. References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

The compounds of the present invention exhibit CCK-A agonist activity and can be considered full or partial cholecystokinin agonists in that they bind to CCK-A receptors and either fully or partially stimulate gallbladder contraction and/or reduce feeding in animal paradigms.

As agonists of CCK-A receptors, the compounds of the present invention are useful anorectic agents advantageous in the treatment of obesity as well as related pathologies, such as diabetes or hypertension. Moreover, the compounds disclosed herein provide for new approaches for inducing satiety, providing for appetite regulation and modifying food intake in mammals, especially humans, to regulate appetite, treat obesity and maintain weight loss.

Additionally, certain compounds of the present invention may also exhibit some antagonist activity at particular site-specific CCK-B and gastrin receptors as demonstrated by their inhibition of CCK-4 stimulated contraction of isolated guinea-pig ileum longitudinal muscle-myenteric plexus and pentagastrin-stimulated acid secretion in rat isolated gastric mucosa using the procedures described by M. Patel and C. F. Spraggs in *Br. J. Pharmac.*, (1992), 106, 275-282 and by J. J. Reeves and R. Stables in *Br. J. Pharmac.*, (1985), 86, 677-684.

The relative affinities of compounds of the invention for the CCK-A and CCK-B receptors may be determined using known conventional procedures such as described by Parnes et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992 261, 1056-1063.

The ability of compounds of the invention to inhibit gastric acid secretion, such as pentagastrin stimulated acid secretion may be determined in the conscious gastric fistula rat using methods described by Hedges and Parnes *Journal of Physiology* 1977, 267 191-194.

In particular, the invention provides a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in therapy, and in particular, in human medicine.

According to another aspect, the present invention provides the use of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of conditions where modification of the effects of CCK and/or gastrin is of therapeutic benefit.

According to a further aspect of the present invention, there is provided herein a method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment conditions where modification of the effects of CCK and/or gastrin is of therapeutic benefit, the method comprising administering to the patient an therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of established diseases or symptoms. Moreover, it will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general, however, doses employed for adult human treatment will typically be in the range of 0.02-5000 mg per day, e.g., 1-1500 mg per day. The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example as two, three, four or more sub-doses per day.

While it is possible that compounds of the present invention may be therapeutically administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as

A solution of 3-ethoxycarbonyl phenylisocyanate (124 mg) in dichloromethane (3 ml) was added to a solution of 2-(3-amino-2,4-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenylacetamide (288 mg), in dichloromethane (3 ml). The reaction was allowed to stir at room temperature for 30 minutes. The dichloromethane was evaporated in vacuo and the residue was suspended in acetonitrile and heated at reflux for 1 hour with stirring. Compound 40 precipitated upon cooling to 0° C. The filtrate was washed with cold acetonitrile to give the title compound as a white solid (312 mg, 76%). ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9.4 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.6–6.9 (m, 18H), 5.05 (d, 9 Hz, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.48 (d, 16 Hz, 1H), 4.3 (dd, 6.8 Hz, 2H), 4.18 (d, 15.8 Hz, 1H), 1.27 (t, 7.2 Hz, 3H), 0.96 (m, 6H); MS (FAB)–634 (MH⁺).

EXAMPLE 7

3-[3-[1-(Isopropyl-phenyl-carbamoylmethyl)-2,4-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepine-3-yl]-uracil]benzoic acid

A solution of 3-[3-[1-(Isopropyl-phenyl-carbamoylmethyl)-2,4-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepine-3-yl]-uracil]benzoic acid ethyl (312 mg, 0.493 mol) in methanol (23 ml) and tetrahydrofuran (10 ml) was heated to reflux. Aqueous 5% potassium carbonate (6.5 ml) is added and the reflux was maintained for 2.5 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was neutralized and triturated with 1N HCl and water to give the crude product. The crude product was dissolved in ethyl acetate (20 ml), heated to reflux for 3 hours then cooled. The resulting precipitate was separated by filtration and dried under vacuum to provide the title compound as a white solid (225 mg, 75%). ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9.4 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.6–6.9 (m, 18H), 5.05 (d, 9 Hz, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.48 (d, 16 Hz, 1H), 4.18 (d, 15.8 Hz, 1H), 0.96 (m, 6H); MS (FAB)–606 (MH⁺).

The aforementioned Examples are set forth so as to better illustrate synthesis approaches for preparing the compounds of the present invention. Additionally, particular intermediates useful in the general processes set forth herein can be prepared as set forth below.

INTERMEDIATE 1

2-(phenylhydrazono)-malonic acid

To a vigorously stirred solution of ketomalonic acid monohydrate (29.33 g) in ethanol (140 ml) and water (300 ml) at ambient temperature was added phenylhydrazine (23.3 g) dropwise over a 40 minute period. The resultant slurry was stirred overnight at ambient temperature. The solid was separated by filtration, washed successively with cold water (100 ml) and ethanol (25 ml) and air dried. Subsequent drying was performed at 75° C. overnight in a vacuum oven to give the title compound as a yellow solid (42.38 g). ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.12 (t, 1H), 7.35–7.48 (m, 4H); mp.: 155°–157° C. (dec).

INTERMEDIATE 2

2-(phenylhydrazono)-propanedioyl dichloride

To a stirred slurry of Intermediate 1 (14.73 g), in chloroform (90 mL) at 5° C. was added phosphorous pentachloride (36.84 g) portionwise over a 20 minute period. After complete addition, the solution was warmed to room temperature and stirred one hour followed by heating to reflux for three hours. The solution was cooled in an ice bath and the resultant precipitate was separated by filtration, washed

with cold hexane (50 ml), and dried under vacuum overnight to give the title compound (13.4 g) as a bright yellow solid. ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.12 (t, 1H), 7.20–7.56 (m, 4H); mp.: 135°–138° C. (dec).

INTERMEDIATE 3

4-methoxy-N-(2-phenylaminophenyl)benzamide

A vigorously stirring solution of N-phenyl-1,2-phenylenediamine (20.15 g) in dichloromethane (325 ml) and triethylamine (11.07 g) was cooled in an ice/acetone bath under nitrogen. p-Anisoyl chloride (18.66 g) dissolved in dichloromethane (100 ml) was added dropwise over a 20 minute period while maintaining a temperature of <5° C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for two hours. The organic solution was washed successively with water (200 ml), 2N aqueous HCl (80 ml), and saturated brine solution (160 ml), then dried over sodium sulfate and passed through a pad of silica (150 g). The silica was eluted with ethyl acetate (1 L) and the eluent was evaporated in vacuo to a pink solid. The solid was triturated overnight with ethyl ether (350 ml), cooled in an ice bath, filtered, and dried in vacuo to give the title compound as a light pink solid (21.67 g). ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3.82 (s, 3H), 5.75 (br s, 1H), 6.80–6.91 (m, 5H), 7.12–7.29 (m, 5H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.15 (dd, J=1.7, 7.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H); TLC (EtOAc/Hex, 1:4): R_f=0.24; mp.: 148°–150° C.

INTERMEDIATE 4

N-(4-Methoxybenzyl)-N-phenyl-benzene-1, 2-diamine

To a stirred solution of lithium aluminum hydride (1.0 g) in THF (40 ml) cooled to 5° C. was added a solution of 4-methoxy-N-(2-phenylamino-phenyl)-benzamide (5.0 g) in THF (30 ml) over a 45 minute period. After complete addition, the reaction mixture was heated to reflux for 1.5 hrs. The solution was cooled to room temperature and excess lithium aluminum hydride was quenched with ethanol until hydrogen evolution ceased. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (100 ml) was added and the resultant solution extracted with ethyl acetate (3x100 ml). The combined organic extracts were dried with sodium sulfate and filtered through a pad of silica. The silica pad was washed with ethyl acetate (500 ml) and the organic fractions were combined. The filtrate was concentrated in vacuo to a brown oil which solidified on standing to give the title compound. (4.78 g). ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.52 (br s, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.67–6.74 (m, 4H), 6.79–6.86 (m, 3H), 7.04–7.24 (m, 6H); TLC (EtOAc/Hex, 1:4): R_f=0.57.

INTERMEDIATE 5

1-(4-Methoxybenzyl)-5-phenyl-3-(phenylhydrazono)-1, 5-dihydro-benzo [b][1,4] diazepine-2, 4-dione

Solutions of Intermediate 4 (4.86 g) in THF (40 ml) and 2-(phenylhydrazono) propanedioyl dichloride (5.58 g) in THF (40 ml) were added concomitantly dropwise with stirring in an ice/methanol bath over a 30 minute period. The solution was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. A yellow precipitate was separated by filtration, washed with cold THF (40 ml), air dried and dried in vacuo overnight to give the title compound (6.23 g) as a yellow solid. ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (s, 3H), 4.69 (d, J=14.7 Hz, 1H), 5.76 (d, J=14.9 Hz, 1H), 6.80–6.87 (m, 3H), 7.02–7.12 (m, 4H), 7.19–7.40 (m, 11H), 11.19 (s, 1H); MS (FAB): m/z=477.0 (MH⁺); TLC (EtOAc/Hex, 1:4): R_f=0.18.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-31882

EDICTO No. 18222

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 31886 de 28-NOV-2005. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

correspondiente a "UN DERIVADO DE 1,5-BENZODIAZEPINA ENRIQUECIDO ENANTIOMERICAMENTE, COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE LO CONTIENE, PROCESO PARA SU PREPARACION Y PROCESO MEJORADO PARA LA PREPARACION DE LOS INTERMEDIARIOS PARA LA SINTESIS DE DICHO DERIVADO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Gustavo Tamayo, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Glaxo Group Limited., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASEDada en Bogotá, D.C., a los **28 NOV. 2005****EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,**


JAIME RESTREPO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 18-DIC-2005

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 18222

Este edicto se desfija hoy 28-DIC-2005 a las cinco (5:00 p.m.)