

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

285
20
288

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-077374-00008-0000
Fec: 2006-05-25 16:48:57 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción para "DERIVADOS AROMÁTICOS Y
HETEROAROMÁTICOS DE BENZO[b][1,4]DIAZEPIN-2-ONAS".-
Clase A.61.-Expediente número 00-077.374.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 2 de Marzo de 2006.

2. De acuerdo con el Concepto Técnico No. 0246, el señor Examinador indica:

- Que el título de la Invencción "... al hacer referencia al núcleo de las benzodiazepinas define una gran diversidad de compuestos y no se caracteriza el aporte novedoso de las moléculas reivindicadas..." y recomienda hacer un cambio para éste.

Sobre este particular, me permito manifestarle que de acuerdo con sus observaciones, es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud en estudio, cambiándolo del título general "Derivados de benzodiazepinas" al título sugerido por el señor Examinador, el cual tiene un carácter más específico: "Derivados aromáticos y heteroaromáticos de benzo[b][1,4]diazepin-2-onas". Aclarando, como es debido que dicho cambio en ningún momento amplía el alcance de la presente solicitud toda vez que se limita a definir de manera más específica, la naturaleza de los compuestos reclamados en la solicitud estudiada.

- Por otro lado, el señor Examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 7 y 9 al señalar "...se detectaron incongruencias con respecto a la dependencia de las cláusulas..."

Con respecto a lo anterior, me permito manifestar que debidamente autorizado por mi poderdante, las reivindicaciones 7 y 9 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio por lo

cual deja de existir dicha incongruencia y se supera la objeción de claridad a este respecto.

- Respecto a las objeciones por usos a las cláusulas 10, 11 y 12, me permito manifestar que es deseo del solicitante eliminar dichas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio inicialmente presentado, superando así dichas objeciones.

- Adicionalmente se objeta la claridad del término etinodillo en la reivindicación 1 "... ya que al tenor de las cláusulas 3 y 5 es posible determinar que se trata de un único grupo etinilo que se enlaza a un grupo aromático y no como ambigüamente hace pensar el término empleado "etinodiilo" de dos grupos etinilo enlazados".

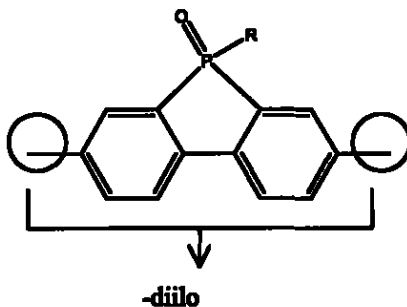
Sobre este particular, me permito manifestarle que la selección del término etinodillo se hizo contemplando el uso del prefijo antes del sufijo empleado para la denotación del carácter de grupo sustituyente (-ilo) considerando que para una persona versada en la materia, debe ser claro que la expresión correcta para denotar la doble sustitución con un mismo grupo, contempla el uso del prefijo di al inicio del nombre del sustituyente y no al final. De esta manera, si se tuvieran dos grupos etinilo como sustituyentes, debería emplearse el prefijo dietinilo y no etinodillo; y en caso de que los dos grupos etinilo se encontraran unidos, es decir que X estuviera definido como $\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-}$, la asignación correcta del nombre, siguiendo la reglas para la nomenclatura del sistema IUPAC, debería hacerse teniendo en cuenta el compuesto del cual proviene el sustituyente mencionado; es decir, el compuesto $\text{HC}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-H}$ cuyo nombre es 1,3 butadieno. De esta manera, para denotar la existencia de dos triples enlaces y además, de dos sitios de unión disponibles en el grupo, la expresión a emplear sería 1,3-butadiindilo.

Adicionalmente, me permito resaltar que en el **esquema E** de la descripción de la solicitud en estudio, es posible evidenciar que en ningún momento se plantean reacciones que permitan la existencia de dos sustituyentes etinilo para la molécula de fórmula (I) si no que la expresión dilo hace referencia a que X funciona como conector del sustituyente R_1 con el resto del anillo principal, es decir, cada lado del grupo etinilo está enlazado o bien al sustituyente R_1 , o bien al anillo heteroaromático principal lo que podría entonces denotarse como un puente alquino entre el grupo aromático R_1 y el anillo

principal. De hecho, de acuerdo con las reivindicaciones 3 y 5, tal como lo reconoce el señor Examinador "... es posible determinar que se trata de un único grupo etnilo que se enlaza a un grupo aromático...".

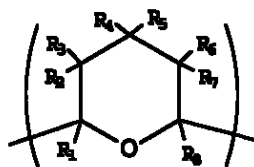
Sin embargo, aún sin tener en cuenta lo anteriormente señalado respecto a las reivindicaciones 3 y 5, dado que la objeción está basada en la reivindicación independiente 1, con el fin de demostrar la correcta utilización del término dillo, me permito citar dos documentos en los que es posible verificar que dicha expresión es ampliamente usada para denotar que el grupo al que se está haciendo referencia presenta dos posiciones disponibles de manera simultánea para actuar como sustituyente. Estos documentos son **EP1378532** (en adelante denominado **P1**) del cual anexo copia de la portada y de las páginas 2 y 3 y **US4260702** (en adelante denominado **P2**) del cual anexo copia de la portada y de la página 6.

Para el documento **P1**, la estructura del compuesto 9-oxo-9-fosfafluoreno-2,7-dillo corresponde a la siguiente:



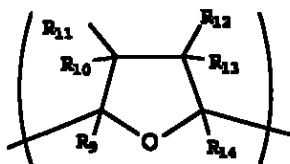
En el documento **P2**, se reivindican compuestos poliméricos cuya unidad monomérica puede ser del tipo:

a) Tetrahidropirano 2,6-dillo representada con la siguiente estructura:



b) Tetrahydrofurano 2,5-dillo representada con la siguiente estructura:

291



De lo anterior, por correlación de las estructuras presentadas, con sus respectivos nombres, es posible deducir que la expresión **-dlilo** hace referencia a la existencia de dos posiciones diferentes que actúan como sitios de unión del grupo mencionado con el resto de la molécula.

Adicionalmente, es posible relacionar el título del documento **P2**: "Polímeros que contienen unidades de éteres cíclicos unidos a través de puentes 2,6-dlilo" con la reacción allí planteada, que contempla la reacción de un grupo nucleofílico con un epóxido generando un nuevo grupo nucleofílico que va a permitir la propagación de la cadena, y una ciclación que da origen a la unidad monomérica (y por ende al nombre) de polímero, en el cual se puede apreciar que las posiciones de enlace libre, que son las que definen los sitios por los cuales se continuará propagando la cadena son las posiciones 2 y 6 del tetrahidropirano.

Para finalizar, me permito reiterar con base en los argumentos anteriormente presentados, que el uso de la expresión **dlilo** para denotar la existencia de dos posiciones disponibles en el grupo para actuar como sustituyente, es correcta y ha sido usada anteriormente y además, que no debe dar lugar a confusiones con otro tipo de sustituyentes por haberse demostrado que al emplear correctamente el sistema de nomenclatura UPAC, todas las posibilidades planteadas por el señor Examinador tienen asociados nombres diferentes.

- Respecto a la objeción de claridad de las reivindicaciones 1, 2 y 4 con relación a la definición de sustituyentes y radicales, particularmente de R₁, R₃ y X argumentando que *"... se evidencia el sentido amplio de la materia reclamada cuando se coteja la fórmula estructural (I) con el alcance de las moléculas de elección definidas en las cláusulas 3 y 5 y los ejemplos que ilustran la invención en la memoria descriptiva de la solicitud..."*

Sobre este particular me permito manifestar a ese Despacho que de acuerdo con las observaciones hechas por el señor Examinador, y considerando la sugerencia de emplear términos que no generen ambigüedad y que no sean lo suficientemente claros para contribuir a la definición de los compuestos reclamados en la presente solicitud, es deseo del solicitante modificar las reivindicaciones en mención mediante la definición del rango del número de carbonos posibles en los sustituyentes; entre estos por ejemplo: se cambiará el texto "alquilo inferior" de la reivindicación 1 por el texto "alquilo (C₁-C₇)".

Es importante mencionar, como se hizo anteriormente, que en ningún momento estas modificaciones amplían el alcance de la presente solicitud puesto que estos cambios limitan de manera considerable, el grupo de sustituyentes posibles y por ende las estructuras químicas posibles y que cada una de estas modificaciones están sustentadas en la descripción de la solicitud estudiada.

Sin embargo, respecto a la relación de los compuestos elegidos reivindicados en las cláusulas 3 y 5 y los ejemplos que ilustran la invención en la descripción de la solicitud en estudio, me permito hacer notar la correlación existente:

- a) En los casos en los que X es un enlace sencillo, este hecho se evidencia en los ejemplos 1, 6-10, 13-15, 17, 19-20, 22-25, 28-48, 51, 53-54, 57, 59-61, 64-67, 69-77, 79-86, 88-89, 91-97, 99-114, 116-127, 129, 149-171 que aparecen en la descripción de la invención.
- b) En los casos en los que X es un enlace sencillo, R₁ puede estar definido de varias formas, este hecho encuentra soporte en los siguientes ejemplos:

Para R₁ halógeno: ejemplos 1 y 25;

Para R₁ alquilo C₁-C₇: ejemplos 105, 119 y 121;

Para R₁ cicloalquilo C₃-C₅: ejemplos 111-113;

Para R₁ benzilo: ejemplos 35-37;

Para R₁ fenilo: ejemplos 10, 17, 19, 29, 32, 38 y 59. Si el fenilo esta opcionalmente sustituido con *halógeno*, los ejemplos

asociados son: 15, 31, 33, 51, 57, 60, 64, 67, 69-73, 76-77, 79-86, 88-89, 91-97, 99-103, 106-107, 110, 114, 116, 118, 120, 122-127, 129, 149-171. El ejemplo 80 contempla la sustitución sobre el fenilo con un grupo *hidroxilo*. Si el sustituyente fuera *alquilo* C_1-C_7 , los ejemplos correspondientes son: 9, 22, 30, 34 y 79. Cuando el sustituyente es *alcoxilo* C_1-C_7 , las moléculas correspondientes aparecen en los ejemplos 6, 13, 39, 61 y 92. El ejemplo 45 ilustra la molécula para la cual el sustituyente es *halo-alcoxilo* C_1-C_7 y por último, cuando el sustituyente es un grupo *clano*, los ejemplos 65-66 enseñan los compuestos correspondientes;

Para R_1 estirilo: ejemplo 109;

Para R_1 naftilo: ejemplo 20;

Para R_1 bifenilo: ejemplo 54;

Para R_1 benzofuranilo: ejemplo 53; o

Para R_1 anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros: que comprende *tiofenilo* de acuerdo con los ejemplos 7 y 24, *furano* basado en el ejemplo 8, *piridinilo* como en los ejemplos 23, 28, 40, 44 y 48, *dihidropiridinilo* mostrado en el ejemplo 41, *tetrahidropiridinilo* de acuerdo con los ejemplos 45-47, opcionalmente sustituido con *oxo* (ejemplo 41), *benciloxi* (ejemplo 74), *metanosulfonilo* (ejemplo 46), *bencenosulfonilo* (ejemplo 45) o *acetilo* (ejemplo 47);

- c) Los casos en los que **X es etinodililo** están soportados por los ejemplos 2-5, 11-12, 16, 18, 26-27, 49-50, 52, 55-56, 58, 62-63, 68, 78, 87, 90, 98, 115, 128 y 130-148 que aparecen en la descripción de la solicitud.
- d) Los casos en los que **X es un grupo etinodililo**, R_1 puede estar **definido de varias formas**, encuentra soporte en los siguientes ejemplos de la descripción.

Para R_1 alquilo C_1-C_7 : ejemplo 134, opcionalmente sustituido con *hidroxilo* basado en el mismo ejemplo;

Para R_1 cicloalquilo C_3-C_5 sustituido con hidroxilo: ejemplo 135;

Para R_1 cicloalqueno C_3-C_5 : ejemplos 136 y 144, cuando está opcionalmente sustituido además con un grupo *oxo*, el ejemplo asociado es el 144;

Para R_1 alqueno C_2-C_7 : ejemplo 137;

Para R₁ fenilo: ejemplos 2-5, 11-12, 16, 18, 21, 26-27, 49-52, 55-56, 58, 62-63, 78, 87, 90, 98, 115, 128, 130-145. Si el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con *halógeno*, los ejemplos asociados son 4, 16, 58, 62-63, 78, 87, 115, 130 y 131. Cuando el sustituyente es *alquilo* C₁-C₇ el ejemplo asociado es el 3. El sustituyente sobre el fenilo también puede ser *alcóxido* C₁-C₇ según el ejemplo 49 ó *haloalcóxido* C₁-C₇ como en el 55;

Para R₁ anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros: que comprende *tiofenilo* de acuerdo con el ejemplo 50, *tiazolilo* basado en el ejemplo 21, *piridinilo* como en el ejemplo 26, *tetrahidropiridinilo* mostrado en los ejemplos 139-143 o *dihidropiranilo* basado en el ejemplo 138, opcionalmente sustituido con *metanosulfonilo* (ejemplo 142), *acetilo* (ejemplo 141), *ter-butoxicarbonilo* (ejemplo 139) o *ter-butílcarbonilo* (ejemplo 143).

e) R₃ puede ser:

Fenilo, de acuerdo con los ejemplos 1-11, 13, 16, 18-22, 24, 26-28, 30-33, 35-36, 39-40, 42-47, 49-67, 70-76, 78-82, 85-90, 92-93, 96-97, 99, 101-103, 108-111, 113-115, 117-123, 125-145, 149-150, 152-154, 156-157, 159-163 y 165-171;

Piridinilo: De acuerdo con los ejemplos 12, 68-69, 77, 94-95, 104-105, 112, 151, 155, 158 y 164;

Tiofenilo: Con base en los ejemplos 17, 23, 25, 29, 34, 37-38, 41, 48, 83-84, 91 y 100;

Tiazolilo: Como en los ejemplos 107, 116 y 124.

Las anteriores moléculas, pueden estar opcionalmente sustituidas por los siguientes grupos:

- *Halógeno* (ejemplos 5, 11, 19, 23, 34, 35, 38, 48 y 91);
- *Amino* (ejemplo 70);
- *Ciano* (ejemplos 1-10, 13-16, 20-22, 24, 26, 28, 30-31, 33, 36, 39-40, 43-47, 49-51, 53-55, 57, 65, 86, 92, 96, 98, 100, 103-105, 108-109, 111-112, 118-119, 125, 130-131 y 134-145);
- *Nitro* (ejemplos 56, 67 y 93);
- *Hidroxilo* (ejemplos 170 y 171);
- *Carboxilo* (ejemplo 163);
- *Morfolin-4-carbonilo* (ejemplo 146);
- *Carbamolilo* (ejemplo 148);
- *Tiocarbamoilo* (ejemplos 149 y 150);

- *N*-hidroxicarbamollo (ejemplo 167);
 - Trimetilsilil-etinilo (ejemplo 132)
 - Alquínilo C₂-C₇ (ejemplo 133);
 - Alcoxilo C₁-C₇ (ejemplo 27);
 - Haloalcoxilo C₁-C₇ (ejemplo 18, 32 y 42);
 - *N*-hidroxiamidino (ejemplo 167);
 - alquilsulfonamido C₁-C₇ (ejemplo 73);
 - 4- Alquilo C₁-C₇-piperazina-1-carbonilo, Alquilo C₁-C₇ carbonilamino (ejemplo 72)
 - *heterociclo aromático de 5 miembros* que comprende: Imidazolilo (ejemplos 52, 58, 59-61, 63, 66, 68, 69, 71, 74-82, 89, 90, 97, 101, 102, 106, 107, 113, 116, 120-122, 124 y 128), isoxazolilo (ejemplo 117), oxadiazolilo (ejemplos 165, 168 y 169), tiazolilo (ejemplos 152-160 y 162), tetrazolilo (ejemplos 85, 87 y 88) y triazolilo (ejemplos 64, 99, 110, 114, 115, 123, 126, 129 y 166), que puede estar opcionalmente sustituido con carboxilo (ejemplos 159-160) opcionalmente esterificado con alquilo C₁-C₇ (ejemplos 153-155) o amidado con alquilamino C₁-C₇ que está eventualmente sustituido por hidroxilo (ejemplos 161 y 162), alquilo C₁-C₇ que está opcionalmente sustituido por hidroxilo (ejemplos 156-158, 162 y 168), alcoxil C₁-C₇ alquilsulfanilo C₁-C₇ (ejemplo 102), alquilsulfanilo C₁-C₇ (ejemplo 120) y amida del ácido carbotiolico (ejemplo 151).
- En cuanto a la objeción de claridad de la reivindicación 8, el señor Examinador recomienda "...definirla en términos de las condiciones físicas y químicas necesarias para que los reaccionantes permitan la obtención de compuestos como los caracterizados por la fórmula (I)..."

Sobre este particular, me permito manifestarle que de acuerdo con la recomendación del señor Examinador, es deseo del solicitante modificar el texto de la reivindicación en mención (nueva reivindicación 7), incluyendo condiciones específicas de reacción tal como se muestra a continuación (el resaltado corresponde a las condiciones de reacción introducidas):

Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I tal y como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso

hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV o Iva, en el que R es etilo o butilo en un solvente inerte en un rango de temperaturas entre 80°C y 160°C, a un compuesto de fórmula II que subsiguientemente es sometido a desprotección del grupo amino y a ciclación con un ácido de Brönsted en un solvente inerte en un intervalo de temperatura entre 0°C y 50 °C, para obtener un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.

Adicionalmente, es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones de notación de sustituyentes para esta reivindicación:

- En la fórmula III el grupo protector que debe contener la molécula es Boc y no Y como aparecía en la reivindicación original
- En la fórmula II desaparece el sustituyente R₂.

Considero pertinente aclarar que dichas modificaciones corrigen el error involuntario generado durante la transcripción de las estructuras involucradas, y encuentran sustento en el Esquema B de la descripción de la solicitud en estudio, y me permito manifestar nuevamente, que estos cambios no amplían el alcance de la presente solicitud, toda vez que constituye una corrección de error involuntario buscando establecer una coherencia del capítulo reivindicatorio, con la descripción de la solicitud en estudio.

Para finalizar, de acuerdo con las modificaciones realizadas al título y al capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, y habiendo demostrado que el uso de la expresión etinodillo para denotar un sustituyente de la forma -C≡C- es correcto y que expresiones del tipo dilo han sido anteriormente empleadas para denotar la existencia en un grupo de dos posiciones diferentes que actúan como sustituyentes de manera simultánea se puede concluir que las objeciones realizadas por el señor Examinador se encuentran superadas.

3. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 06-33.173, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

(b) Copia de las páginas 185 a 188, que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

(c) Copia de la portada y de las páginas 2 y 3 del documento EP1378532.

(d) Copia de la portada y de la página 6 del documento US4260702.

4. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

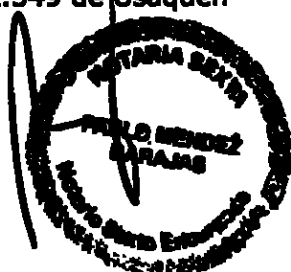
Gustavo Tamayo
GUSTAVO TAMAYO ARANGO
T.P. 37.172



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 24 MAY 2006
Ante mí PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA
Comparecieron:
[Firma]
quien (as) exhibió(aron) la(s) C.C.
[Firma]
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firmó esta diligencia.

Gustavo Tamayo
GUSTAVO TAMAYO ARANGO

C.C. No. 79.152.549 de Usaquén



295
298

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-077374- -00008-0000
Fec: 2006-05-25 16:45:57 Dep. 2020 NUECREACIONES
Ttl: 2 PATENTES
Cve: 1 REGDEPOSITO
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,173
FECHA : MAYO 4 DE 2006

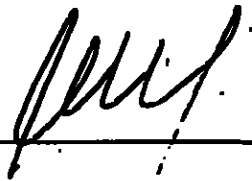
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47044957	04/05/2006	950,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	95,000.00
	TOTAL :	\$ 95,000.00

SOM: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

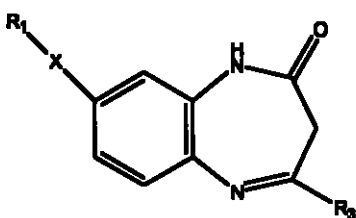
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general I

299



en donde

X es un enlace sencillo o un grupo etinodifilo, en donde, en caso de que X sea un enlace sencillo, R₁ es halógeno, alquilo (C₁ -C₇), cicloalquilo (C₃ -C₅), benzofilo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁ -C₇), alcoxilo (C₁ -C₇), halo-alcoxilo (C₁ -C₇) o ciano, estirenilo, naftilo, bifenilo, benzofuranilo, o anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones, que comprende tiofenilo, furanilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido con oxo, benziloxi, metasulfonilo, bencenosulfonilo o acetilo;

en caso de que X se un grupo etinodifilo,

R₁ es alquilo (C₁ -C₇), opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo (C₃ -C₅), opcionalmente sustituido con hidroxilo; cicloalqueno (C₃ -C₅), opcionalmente sustituido con oxo, alqueno (C₂ -C₇); fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁ -C₇), alcoxilo (C₁ -C₇), haloalcoxilo (C₁ -C₇); anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones, que comprende tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo opcionalmente sustituido con metanosulfonilo, acetilo, ter-butoxicarbonilo ó ter-butíl carbonilo.

piridinilo

R₃ es fenilo; piridina; tiofenilo o tiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, morfolin-4-carbonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, N-hidroxicarbamoilo, trimetilsilil-etinilo, o de alquinilo (C₂ -C₇), alcoxilo (C₁ -C₇), haloalquilo (C₁ -C₇), N-hidroxiamidina, alquilsulfonamida (C₁ -C₇), 4-alquilo (C₁ -C₇)-piperazin-1-carbonilo, aminoalquilcarbonilo (C₁ -C₇) ó un heterociclo aromático de 5 eslabones que comprende imidazolilo, isoxazolilo,

oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo y triazolilo, que está opcionalmente sustituido por carboxilo que está opcionalmente esterificado con alquilo(C₁ -C₇) o amidado con alquilamino (C₁ -C₇), que está eventualmente sustituido por hidroxilo,

Alquilo (C₁ -C₇); que está opcionalmente sustituido por hidroxilo,

Alcoxilo (C₁ -C₇) sulfanilalquilo (C₁ -C₇)

Sulfanilalquilo (C₁ -C₇), y amida del ácido carbotiico, con la condición de que, si X es un enlace sencillo y R₃ es piridinilo, R₁ no es metilo;

Y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R₃ es fenilo sustituido en posición meta por ciano, halógeno ó imidazolilo, el cual está opcionalmente sustituido por alquilo (C₁ -C₇) ; ó 1,3-tiazolilo el cual está opcionalmente sustituido por alquilo (C₁ -C₇), hidroxialquilo (C₁ -C₇), carboxilo, o -CO-NH-(CH₂)₂OH; 1,2,3-triazolilo; 1,2,4-triazolilo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁ -C₇); tetrazolilo; o isoxazolilo, que está opcionalmente sustituido por alquilo (C₁ -C₇).

3. Los siguientes compuestos de conformidad con la reivindicación 2:

3-(4-Oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo [b][1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo;

4-(3-Cloro-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

4-(3-Imidazol-1-il-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b][1,4] diazepin-2-il)]-benzonitrilo;

8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-[1,2,4] triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

8-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

8-(4-Fluoro-2-hidroxil-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-tetrazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

8-(2,4-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

8-(2,3-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

Ácido 2-{3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4]diazepin-2-il]-fenil}tiazol-4-carboxílico;

Ácido 2-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4]diazepin-2-il]-fenil}-4-metiltiazol-5-carboxílico(2-hidroxietyl)-amida; y

4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]-8-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;

4. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R₃ es tiofenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, ciano; o piridinilo, opcionalmente sustituido con imidazolilo, ó ciano.

5. Los siguientes compuestos de conformidad con la reivindicación 4:

8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona;

2-[7-(4-fluorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]tiofeno-3-carbonitrilo;

4-(4-Oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)piridin-2-carbonitrilo; y

4-[7-(2,4-Difluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]piridin-2-carbonitrilo.

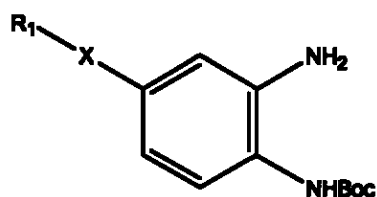
6. Un medicamento que contiene uno o más componentes de cualquiera de las

Reivindicaciones 1 a 5 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

299

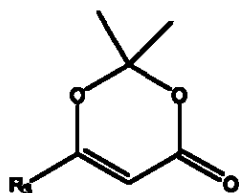
7. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I tal y como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula III:

302



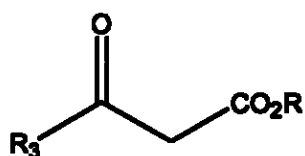
III

con un compuesto de fórmula IV o IVa



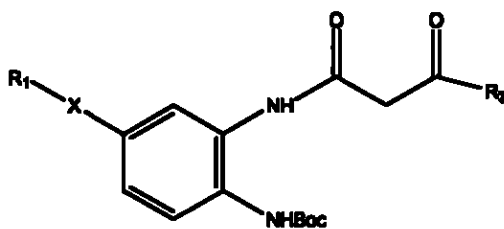
IV

o



IVa

en el que R es etilo o butilo en un solvente inerte en un rango de temperaturas entre 80°C y 160°C, a un compuesto de fórmula II



II

que subsiguientemente es sometido a desprotección del grupo amino y a ciclación con un ácido de Brönsted en un solvente inerte en un intervalo de temperatura entre 0°C y 50 °C, para obtener un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.

300

303

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 1 378 532 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art. 158(3) EPC

- (43) Date of publication:

07.01.2004 Bulletin 2004/02
- (51) Int Cl.7:

C08G 61/12, C07F 9/6568,
C09K 11/06
- (21) Application number:

02701581.7
- (86) International application number:

PCT/JP2002/001774
- (22) Date of filing:

27.02.2002
- (87) International publication number:

WO 2002/072681 (19.09.2002 Gazette 2002/38)

(84) Designated Contracting States: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR (30) Priority: 06.03.2001 JP 2001084202 05.10.2001 JP 2001310029 05.10.2001 JP 2001310030 05.10.2001 JP 2001310031 (71) Applicants: - JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION Kawaguchi-shi, Saitama 332-0012 (JP) - National Institute of Advanced Industrial Science and Technology Tokyo 100-8921 (JP)	(72) Inventors: - MAKIOKA, Yoshikazu Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0048 (JP) - TANAKA, Masato Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0074 (JP) - HAYASHI, Teruyuki Matsudo-shi, Chiba 271-0092 (JP) (74) Representative: Cresswell, Thomas Anthony J.A. KEMP & CO. 14 South Square Gray's Inn London WC1R 5JJ (GB)
--	--

(54) POLYMER CONTAINING 9-OXO-9-PHOSPHAFLUORENE-2,7-DIYL SKELETON IN BACKBONE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

- (57) A polymer containing in the backbone a 9-oxo-9-phosphafluorene-2,7-diyl skeleton or a combination of the skeleton with a vinylene skeleton or arylene skeleton. The polymer is utilizable as, e.g., a component of a luminescent element or electrochromic element.

The polymer is obtained by subjecting a 2,7-dihalo-
- 9-oxo-9-phosphafluorene to polycondensation with de-halogenation, or to reaction with arylenediboric acid and polycondensation, or to polycondensation with an olefin.

EP 1 378 532 A1

301

304

Description

TECHNICAL FIELD

[0001] The present invention relates to a polymer containing in the backbone a 9-oxo-9-phosphaphluorene-2,7-diyl skeleton that is condensed with a phosphorus atom. Precisely, the invention relates to such a polymer that contains in the backbone the skeleton or a combination of the skeleton and a vinylene or arylene skeleton, and to a process for producing the polymer, as well as to use of the polymer for a component of a luminescent element or electrochromic element.

BACKGROUND ART

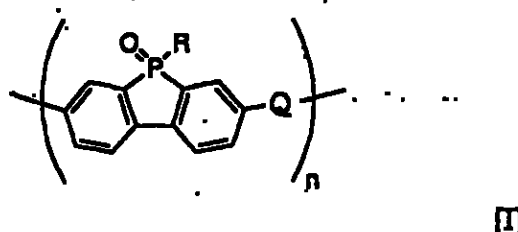
[0002] Methods of producing 9-oxo-9-phosphaphluorene-based chemicals are known in the art. However, a polymer that contains in the backbone a 9-oxo-9-phosphaphluorene-2,7-diyl skeleton or a combination of the skeleton and a vinylene or arylene skeleton, and a process for producing it, as well as the behavior of the polymer for a component of a luminescent element or electrochromic element are unknown. In addition, 2,7-dihalo-9-alkyl-9-oxo-9-phosphaphluorene compounds that are used as the starting monomer for the polymer, and a process for producing them are also unknown.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

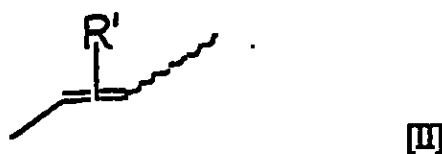
[0003] One object of the present invention is to provide a polymer that contains in the backbone a 9-oxo-9-phosphaphluorene-2,7-diyl skeleton or a combination of the skeleton and a vinylene or arylene skeleton, and to provide a process for producing the polymer. The polymer is utilizable as, for example, a component of a luminescent element or electrochromic element. Another object of the invention is to provide a 2,7-dihalo-9-alkyl-9-oxo-9-phosphaphluorene compound which is used as the starting monomer for the polymer, and a process for producing the compound.

BEST MODES OF CARRYING OUT THE INVENTION

[0004] The invention relates to a polymer that contains in the backbone a 9-oxo-9-phosphaphluorene-2,7-diyl skeleton and a vinylene skeleton of the following general formula [I], to a process for producing the polymer, and to a luminescent element or an electrochromic element that contain the polymer.



[wherein -Q- represents a single bond, -Ar- (Ar is an arylene group), or a vinylene group of the following general formula [II]:

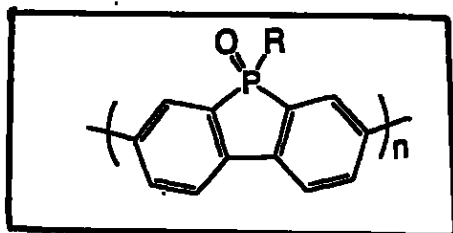


(In which R' represents a hydrogen atom, an optionally-substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl group, a cyano group, or an alkoxycarbonyl group, and it may bond to any carbon of the olefin chain in the formula); R represents a hydrogen atom, or an optionally-substituted alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, cycloalkyloxy, aralkyloxy or aryloxy group; and n indicates an integer of from 3 to 30000).

[0005] Formula [I] where -Q- is a single bond represents a polymer that contains in the backbone a 9-oxo-9-phos-

31

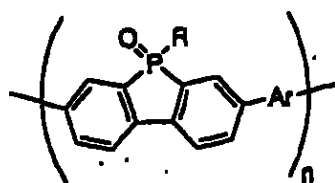
phthaluorene-2,7-diyl skeleton of the following general formula [III]:



[III]

(wherein R and n have the same meanings as above).

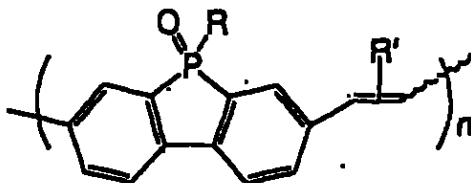
[0006] Formula [I] where -Q- is -Ar- represents a polymer that contains in the backbone a 9-oxo-9-phosphaphthaluorene-2,7-diyl skeleton and an arylene skeleton of the following general formula [IV]:



[IV]

(wherein Ar and n have the same meanings as above).

[0007] Formula [I] where -Q- is a vinyene group of formula [II] represents a polymer that contains in the backbone a 9-oxo-9-phosphaphthaluorene-2,7-diyl skeleton and a vinyene skeleton of the following general formula [V]:



[V]

(wherein R, R' and n have the same meanings as above).

[0008] In formulae [I], [III], [IV] and [V], R represents a hydrogen atom, or an optionally-substituted alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, cycloalkyloxy, aralkyloxy or aryloxy group.

[0009] The alkyl group of the optionally-substituted alkyl group for R may be a linear or branched alkyl group preferably having from 1 to 20, more preferably from 1 to 15 carbon atoms. Its examples are methyl, ethyl, n- or iso-propyl, n-, iso- sec- or tert-butyl, n-, iso-, sec-, tert- or neo-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, 2-octyl and n-nonyl groups.

[0010] The cycloalkyl group of the optionally-substituted cycloalkyl group for R preferably has from 5 to 18, more preferably from 5 to 10 carbon atoms. Its examples are cyclopentyl, cyclohexyl, cyclooctyl and cyclododecyl groups.

[0011] The aralkyl group of the optionally-substituted aralkyl group for R preferably has from 7 to 13, more preferably from 7 to 11 carbon atoms. Its examples are benzyl, phenethyl and naphthylmethyl groups.

[0012] The aryl group of the optionally-substituted aryl group for R preferably has from 6 to 18, more preferably from 6 to 14 carbon atoms. Its examples are phenyl, naphthyl, tolyl and xylyl groups.

[0013] The alkoxy group of the optionally-substituted alkoxy group for R preferably has from 1 to 20, more preferably from 1 to 15 carbon atoms. Its examples are methoxy, ethoxy, n- or iso-propoxy, n-, iso-, sec- or tert-butoxy, n-, iso-, sec-, tert- or neo-pentyloxy, n-hexyloxy, n-heptyloxy, n-octyloxy and 2-octyloxy groups.

[0014] The cycloalkyloxy group of the optionally-substituted cycloalkyloxy group for R preferably has from 5 to 18, more preferably from 5 to 10 carbon atoms. Its examples are cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cyclooctyloxy and cyclododecyloxy groups.

[0015] The aralkyloxy group of the optionally-substituted aralkyloxy group for R preferably has from 7 to 13, more preferably from 7 to 11 carbon atoms. Its examples are benzyloxy, phenethyloxy and naphthylmethyloxy groups.

[0016] The aryloxy group of the optionally-substituted aryloxy group for R preferably has from 6 to 18, more preferably from 6 to 14 carbon atoms. Its examples are phenoxy, 1- or 2-naphthyloxy, tolyloxy and xylyloxy groups.

[0017] The substituent for these alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, cycloalkyloxy, aralkyloxy and aryloxy groups

303
306

United States Patent [19]

Schultz et al.

Best Available Copy

[11]

4,260,702

[45]

Apr. 7, 1981

[54] POLYMERS CONTAINING CYCLIC ETHER UNITS JOINED THROUGH 2,6-DIYL LINKAGES

[75] Inventors: William J. Schultz; Samuel Smith, both of St. Paul, Minn.

[73] Assignee: Minnesota Mining and Manufacturing Company, St. Paul, Minn.

[21] Appl. No.: 97,138

[22] Filed: Nov. 26, 1979

[51] Int. Cl.³ C08G 61/08; C08G 59/14

[52] U.S. Cl. 525/334; 260/345.2; 260/345.9 R; 525/332; 525/387; 528/417

[58] Field of Search 525/332, 334, 387; 528/417; 260/345.2, 345.9

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

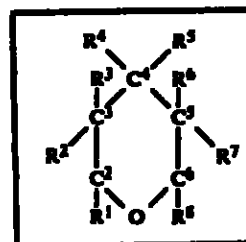
3,436,377	4/1969	Dittmann et al.	525/334 X
3,884,893	5/1975	Kolb	525/387 X
4,051,199	9/1977	Udipi et al.	525/332 X

Primary Examiner—Earl A. Nielsen

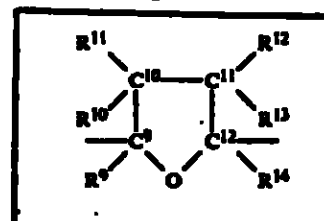
Attorney, Agent, or Firm—Cruzan Alexander; Donald M. Sell; James V. Lilly

[57] ABSTRACT

Polymers that have a number average molecular weight of at least 1000 and that contains at least 5% by weight of segments that contain at least two consecutively recurring cyclic ether units wherein at least one of said tetrahydropyran 2,6-diyl unit of the formula

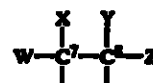


and wherein the remainder of said cyclic ether units are selected from said tetrahydropyran 2,6-diyl units and tetrahydrofuran 2,5-diyl units of the formula



wherein

R¹, R⁴, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ are each selected from hydrogen and lower alkyl groups; R² and R⁷ are each selected from hydrogen, lower alkyl groups and aryl groups; R⁴ and R⁵ are each selected from hydrogen, lower alkyl groups, aryl groups and halo; and R³ and R⁶ are selected from hydrogen, lower alkyl groups and aryl groups or combine to form a divalent linking moiety having the formula



wherein C⁷ and C⁸ are joined to the C³ and C⁵ positions respectively of said cyclic ether units; W, X, Y and Z are each monovalent groups or W and Z are each monovalent groups and X and Y combine to form a divalent linking moiety, that bridges between C⁷ and C⁸.

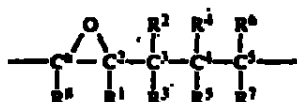
18 Claims, No Drawings

of reagents, e.g., LiAlH_4 , resulting in cleavage of the polymer chain. By controlling the ratio of ozone to monomer units in the polymer, the molecular weight can be effectively controlled.

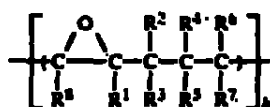
The polymers have theoretical number average molecular weights of at least 1000. The number average molecular weight may, however, be substantially higher (e.g., 2,000,000 or more). Homopolymers of Formula I units generally have a calculated number average degree of polymerization of about 12-25,000 with respect to all recurring units).

The copolymers may be block or graft copolymers that contain segments of the Formula I units. The segments of Formula I units preferably appear therein in the main polymer backbones. Both the homopolymers and the copolymers normally contain small amounts of defect structures due to the nature of the process for their preparation. Such defect structures include the addition products of fragments of materials used as ring expansion initiators, solvent fragments, etc.

Epoxidation of the polymer precursor is normally performed so as to convert substantially all main chain olefin groups into oxirane groups. When such conversion is quantitative, all Formula VII units are converted to



The Formula IX units are joined to each other in head-to-tail fashion to provide segments of the formula

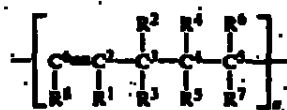


wherein b is at least three and equals the number of times that each Formula X unit recurs in a B segment. The segment length b of the B segments is preferably the same as the segment length a of the A segments.

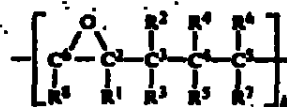
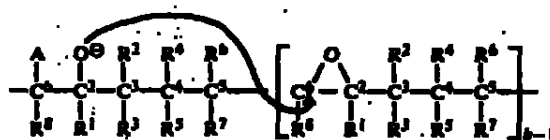
Epoxidation is generally carried out by the reaction of the precursor polymer with a peracid (e.g., peracetic acid). Typically, the reaction is carried out at about 30°C . and at atmospheric pressure using a slight excess of the peracid. After the reaction has been completed, the polymer is recovered from the reaction mixture by, for example, precipitation. The precipitate is then typically purified and dried.

After epoxidation, the precursor is subjected to a ring expansion reaction to provide the polymers of the invention. In this step, an appreciable fraction of the oxirane groups in the B segments is converted to Formula I units. It is a particularly significant aspect of the invention that polymers containing B segments having the requisite structural features discussed previously can be made to undergo an intramolecular (more specifically, an intra-segmental) chain reaction in which a large fraction of the oxirane groups within the B segments are converted to ring-expanded, recurring tetrahydropyran-2,6-diyl units. The hypothesized course of the reaction is as follows:

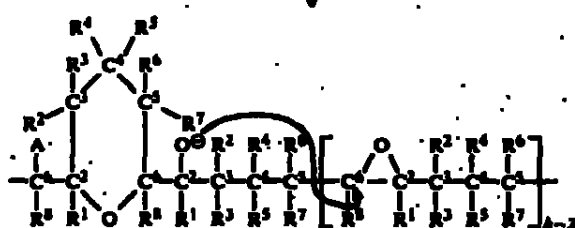
10



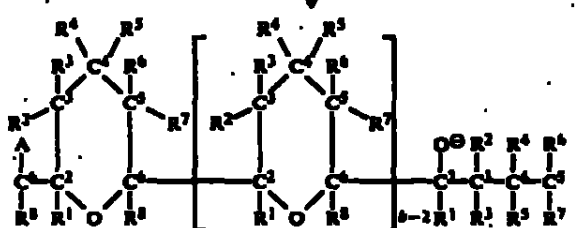
Epoxidation

Nucleophilic Initiation by $\text{A}^\ominus$ 

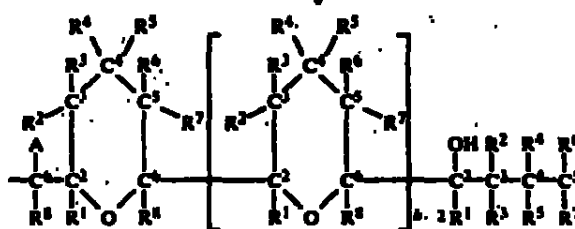
Ring Expansion



Chain Propagation



Chain Termination



It appears that the initiation step proceeds via the cleavage of a randomly situated oxirane ring located within a B segment to generate a reactive ionic intermediate. This intermediate then reacts with an adjacent oxirane ring to start an intramolecular chain propaga-

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

2020/
Bogotá, D.C.,

D ctor
Gustavo Tamayo
Apoderado
F. HOFFMANN – LA ROCHE A.G.

Oficio N° 06915

REFERENCIA	Radicación	00 77374
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	006

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 77374, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

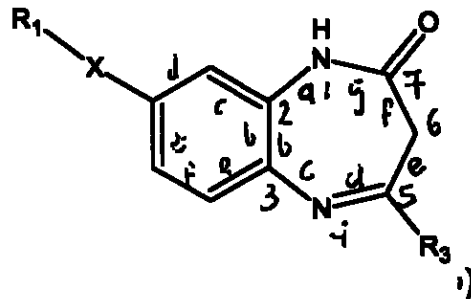
- El resumen de la solicitud en los folios 5 a 7 y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 8 a 29.
- Los ejemplos que ilustran la invención y que se encuentran en los folios 30 a 189.
- Las cláusulas 1 a 12 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 190 a 196.
- El primer examen de forma No. 1928 que se encuentra en los folios 203 a 205.
- El memorial de respuesta de fecha 19/12/2000 allegado a esta Dependencia con motivo del primer examen de forma realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 206 a 267.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad Europea EP099120519 de 15/10/1999 en los folios 224 a 267, junto con la traducción correspondiente en los folios 209 a 223.
- La solicitud de examen de patentabilidad que se encuentra en los folios 270 a 273 junto con el pago de la tasa correspondiente.
- El memorial de fecha 31/08/2004 mediante el cual se informa el cambio de apoderado para todos los asuntos de propiedad industrial de la sociedad F. HOFFMANN – LA ROCHE AG, que se encuentra en los folios 274 y 280.
- El memorial de fecha 20/12/2005 mediante el cual se solicita a la División de Nuevas Creaciones se pronuncie sobre la solicitud, que se encuentra en el folio 287.
- El primer examen técnico de fondo No. 246, efectuado en virtud del artículo 45 de la Decisión 486 que se encuentra en los folios 282 a 286.
- La respuesta al requerimiento técnico de fondo No. 246, allegada mediante memorial de fecha 25/05/2006, que se encuentra en los folios 288 a 307.
- El nuevo capítulo reivindicatorio allegado con motivo del requerimiento técnico No. 246 que cuenta con siete cláusulas en los folios 299 a 302.

2. OBJETO DE LA INVENCION

La solicitud hace referencia a "**Derivados aromáticos y heteroaromáticos de benzo[b][1,4]diazepin-2-onas**".

• Reivindicaciones 1 a 5:

Se reivindican los compuestos de fórmula general (I):



En particular aquellos de fórmula química:

3-(4-oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo
 4-(3-cloro-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo
 8-(4-fluoro-feniletinil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
 8-(4-fluoro-feniletinil)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

2) Fusión en radical

Entre otros...

Además se reivindican aquellos compuestos que responden a la fórmula (I) pero que además cuentan con los siguientes sustituyentes: R₃ es tiofenilo, opcionalmente sustituido con halógeno clavo; o piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno o ciano y de esta forma se especifican compuestos como:

8-(4-fluoro-feniletinil)-4-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
 2-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-tiofeno-3-carbonitrilo
 4-(4-oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo
 4-[7-(2,4-difluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridin-2-carbonitrilo

• Reivindicación 6:

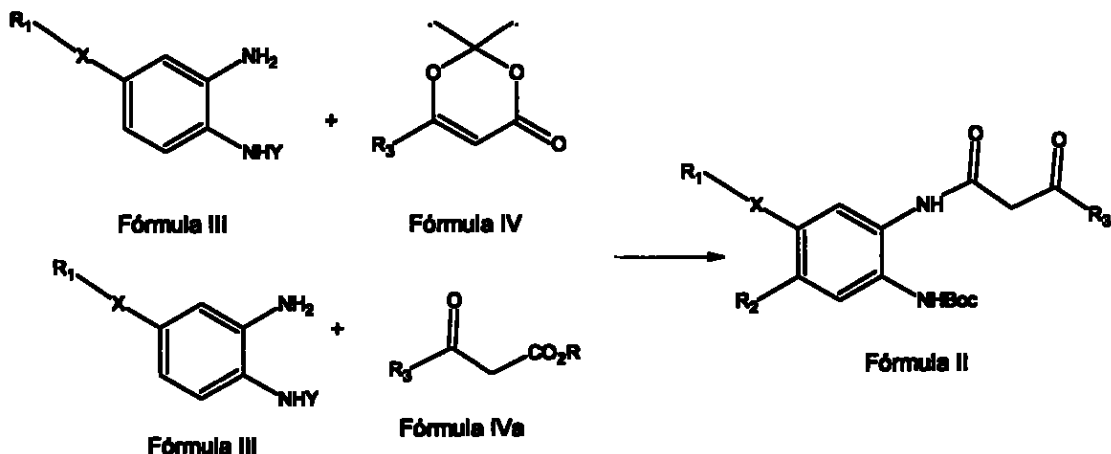
Se reivindica un medicamento que contiene uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

• Reivindicación 7:

Se reivindica un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende:

Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) o (IVa) para obtener un compuesto de fórmula (II), en el que R es etilo o butilo en un solvente inerte en un rango de temperaturas entre 80°C y 160°C. El compuesto es

sometido luego a desprotección del grupo amino y a ciclación con ácido Brønsted en un solvente inerte en un intervalo de temperatura entre 0°C y 50°C, para obtener un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

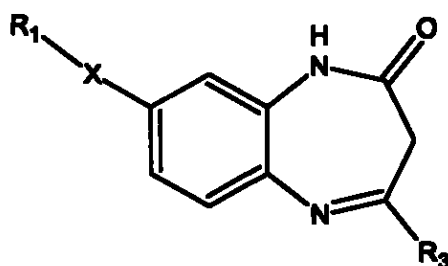


Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/₅₈₁₃ de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

3.1 Al tenor de la fórmula (I) reivindicada en la cláusula independiente 1 es claro que se reclama protección para benzo[b][1,5]diazepin-2-onas:



Sin embargo, cuando se estudian las cláusulas 3 y 5, que contemplan modalidades particulares de la invención:

3-(4-oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo
 4-(3-cloro-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo
 8-(4-fluoro-feniletinil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
 8-(4-fluoro-feniletinil)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Se hace evidente que se trata de un núcleo de benzodiazepin-2-onas de tipo [1,4] que no se encuentra en relación estrecha con el concepto inventivo definido entorno a la fórmula (I) y que eventualmente afectaría no sólo el atributo de claridad con el que se debe presentar el capítulo reivindicatorio, sino la unidad de invención de la solicitud.

En este punto es importante aclarar que la Oficina, después de una revisión cuidadosa de los ejemplos citados por la invención, sugirió el título de la misma como: **Derivados aromáticos y heteroaromáticos de benzo[b][1,4]diazepin-2-**

onas; no obstante, sólo hasta después de realizar la revisión del estado de la técnica y cotejarlo con la materia reivindicada – fórmula (I) -, hecho que no se podía efectuar en el marco del primer examen técnico de fondo dadas las no conformidades señaladas en el mismo, se estableció la falta de sustento y suficiencia de la fórmula (I) de tipo benzo[b][1,5] diazepin-2-onas, al determinarse que la mayoría de los compuestos de la invención responden al núcleo benzo[b][1,4] diazepin-2-onas y no al de la fórmula (I).

Es por ello que se recomienda modificar el título de la invención, de acuerdo con la materia que realmente se está definiendo, de tal suerte que sea posible establecer las posiciones de enlace y los grupos particulares que hacen que los compuestos sean nuevos con respecto al estado del arte, de tal suerte que sea posible identificar el salto cualitativo en la regla técnica, precisando si se trata realmente de Derivados aromáticos y heteroaromáticos de benzo[b][1,4]diazepin-2-onas o como se infiere de la fórmula (I) Derivados aromáticos y heteroaromáticos de benzo[b][1,5]diazepin-2-onas.

3.2 Ahora bien, si el núcleo central corresponde al concepto Inventivo de la solicitud, es claro que sustituciones tan diversas como las que se definen para R₁, el cual fluctúa entre *halógeno, alquilo, cicloalquilo, benzolilo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₇), alcoxilo, halo – alcoxilo o clano, estirenilo, naftilo, bifenilo, benzofuranilo, o anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones, que comprende tiofenilo, furanilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido con oxo, benziloxi, metasulfonilo, bencenosulfonilo o acetilo*, indeterminan el objeto central, más porque no existe relación estrecha entre los ejemplos de la invención que se reivindican en las cláusulas 3 y 5 y porque son estructuralmente diversos los grupos que pueden seleccionarse como sustituyentes.

Lo anterior se deriva del hecho que no es lo mismo tener un sustituyente de tipo halógeno a tener en la misma posición un sustituyente de tipo aromático: fenilo, naftilo o bifenilo, o heteroaromático como: tiofenilo, furanilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, como bien se señaló en el examen técnico de fondo No. 246. Ahora si se tiene en cuenta que el núcleo es de tipo benzo[b][1,5]diazepin-2-onas, pues la aclaración que hace el interesado frente al alcance de las sustituciones no está acorde con el núcleo ya que los ejemplos citados como base para la definición del alcance de los grupos citados para R₁, X y R₃ presenta núcleo de tipo benzo[b][1,4]diazepin-2-onas.

Igual situación ocurre con los radicales X y R₃, que fluctúan entre *etinodilo y un enlace sencillo* para el primero, y entre *fenilo, piridinilo, tiofenilo, tiazolilo, opcionalmente sustituidos con halógeno, amino, clano, nitro, hidroxilo, carboxilo, morfolin-4-carbonilo, carbamilo, tiocarbamilo, N-hidroxicarbamilo, , trimetilsilil-etinilo, o de alquinilo (C₂-C₇), alcoxilo (C₁-C₇), haloalquilo (C₁-C₇), N-hidroxiamidina, alquilsulfonamida (C₁-C₇), 4-alquilo (C₁-C₇)-piperazin-1-carbonilo, aminoalquilcarbonilo (C₁-C₇) ó un heterociclo aromático de 5 eslabones que comprende imidazolilo, isoxazolilo, entre otros...* para R₃.

En consecuencia, subsisten los impedimentos para el estudio de fondo de la solicitud y sólo en la medida que se rectifiquen las no conformidades y ambigüedades señaladas por esta Dependencia, podrá realizarse el examen definitivo a la solicitud.

4. EVALUACIÓN DE LA UNIDAD DE INVENCION

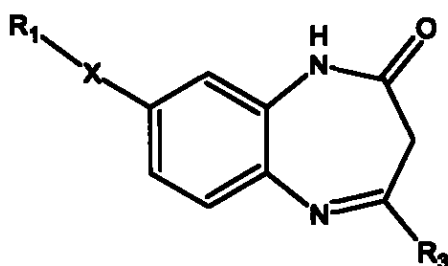
El art. 25 de la decisión 486 establece que "La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera

que conformen un único concepto inventivo”

Siendo que el núcleo de fórmula (I) – anillo de **benzo[b][1,5]diazepin-2-onas** - no es nuevo ni inventivo, porque se conoce ampliamente de su existencia, la fórmula (I) no puede considerarse definitoria de los compuestos de la invención.

Así las cosas, si las diferencias con la materia contemplada en el estado de la técnica radican en la inclusión de grupos particulares en las posiciones 4 y 8 del anillo condensado de **benzo[b][1,5]diazepin-2-onas**, es importante que se vuelva a definir el objeto real de la invención incluyendo los grupos que realmente constituyen el aporte al estado de la técnica.

Ahora bien, si el núcleo es el que define los compuestos de la invención no se entiende por qué las modalidades preferidas de la invención no se relacionan estrechamente con el concepto inventivo definido. Si el núcleo que define los compuestos de la invención es:



Es decir **benzo[b][1,5]diazepin-2-onas**, existe una falta evidente de unidad de invención, porque la característica común inventiva que define la misma no está acorde con los compuestos, a saber:

3-(4-oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo
 4-(3-cloro-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo
 8-(4-fluoro-feniletinil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
 8-(4-fluoro-feniletinil)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Entre otros...

Y particularmente con:

8-(4-fluoro-feniletinil)-4-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
 2-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-tiofeno-3-carbonitrilo
 4-(4-oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo
 4-[7-(2,4-difluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridin-2-carbonitrilo

Los cuales aunque cuentan con el núcleo de benzodiazepin-2-onas no pueden considerarse, en el sentido estricto, como tal porque los sustituyentes de tipo heterocíclico señalan jerarquías diferentes entre los compuestos reivindicados y hacen pensar que el núcleo de fórmula (I) presenta problemas para definir con claridad todos los compuestos de la invención, es decir que falta en el núcleo de fórmula (I), especificar las diferencias y particularidades con respecto al estado de la técnica para que cuente con los atributos suficientes para cobijar todos los compuestos de la invención.

Es importante resaltar que la falta de determinación del núcleo central – es decir del concepto común inventivo – permite que cualquier compuesto con núcleo benzo[b][1,5]diazepin-2-ona e incluso cualquiera con núcleo benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, dado el alcance de las modalidades preferidas de la invención, pueda afectar los requisitos de patentabilidad de la misma. Además esta Dependencia quiere ser enfática en el hecho de que no todos los compuestos de la invención corresponden al núcleo de tipo [1,5] y en este sentido la fórmula (I) no es ni química ni estructuralmente definitoria, en sentido estricto, de los compuestos reclamados.

Por esta razón, se requiere al interesado para que observando la literatura¹ que se anexa al presente concepto técnico, determine cómo se numeran los compuestos de la invención y el núcleo central de fórmula (I), todo lo anterior en atención a las reglas establecidas internacionalmente por la IUPAC para compuestos químicos, a fin de que sea posible subsanar las no conformidades señaladas por esta Dependencia.

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.

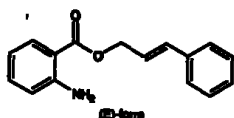
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 29 JUN. 2006

CONCEPTO TÉCNICO Número 0969	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
--	--

¹ The Merck Index. Twelfth edition. Merck Research Laboratories. 1996.
ACHESON R. M. "Química Heterocíclica". Primera edición en Español. Publicaciones Cultural S.A. Mexico. 1976.



(E)-form

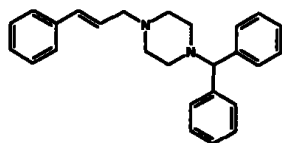
Crystals, mp 61-61.5°.

Use: Flavoring agent in food; fragrance in soaps and perfumes.

2364. Cinnamyl Cinnamate. 3-Phenyl-2-propenoic acid 3-phenyl-2-propenyl ester; cinnamic acid cinnamyl ester; cinnyl cinnamate; styracin. $C_{18}H_{16}O_2$; mol wt 264.32. C 81.79%, H 6.10%, O 12.11%. $C_6H_5CH=CHCOOCH_2CH=CHC_6H_5$. From buds of *Populus balsamifera* L. *Silvestris* Cass. *Canal*, *Bull. Soc. Chim. France* 3, 192 (1936); from *Laurus scindens* Buch.-Ham., *Lavangulata* Buisson, *Deshpande, J. Indian Chem. Soc.* 27, 379 (1950). Synthesis of trans-cinnamyl trans-cinnamate: Kleman *et al.*, *Tetrahedron* 20, 571 (1964).

trans-trans-Form, needles from abs ethanol, mp 44°. uv max (95% ethanol): 216, 223 nm ($\log \epsilon$ 3.45, 3.25). Practically insol in water. 1 g dissolves in 22 ml cold, 3 ml boiling alcohol, 3 ml ether.

2365. Cinnarizine. 1-(Diphenylmethyl)-4-(3-phenyl-2-propenyl)piperazine; 1-cinnamyl-4-diphenylmethylpiperazine; N-benzhydryl-N'-trans-cinnamylpiperazine; 1-trans-cinnamyl-4-diphenylmethylpiperazine; 1-cinnamyl-4-benzhydryl-piperazine; 1-diphenylmethyl-4-trans-cinnamylpiperazine; cinnarizine 316-MD; Aplectan; Aplexal; Apotomin; Artate; Carcin; Cinnabolan; Corpar; Cinnapazine; Cinnazyn; Cinnacet; Cinnagor; Corathiaz; Demapil; Dimitron; Eglen; Folcodal; Gigantem; Glanil; Hiltactan; Isertol; Katomeran; Labyrin; Midronal; Mitronal; Olamin; Procassine; Sedatromin; Sepan; Siptazin; Spedonazine; Stuperon; Stutigin; Tolozan. $C_{24}H_{26}N_2$; mol wt 368.52. C 84.74%, H 7.66%, N 7.60%. Calcium channel blocker with anti-allergic and anti-vasoconstricting activity. Prepn: Janssen, U.S. pat. 2,882,271 (1959, Janssen). Pharmacology: Van Nueten, Janssen, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 204, 37 (1973). Metabolism: Soudijn, van Wijngaarden, *Lijf Sci.* 7, 231 (1968). Clinical study in treatment of intermittent claudication: J. H. Barber *et al.*, *Pharmatherapeutics* 2, 401 (1980). Assessment of calcium antagonist effects: M. Spedding, *Arch. Pharmacol.* 318, 234 (1982). HPLC determn in blood and plasma: M. Puttemans *et al.*, *J. Liq. Chromatog.* 7, 2237 (1984). Comparison of clinical pharmacokinetics with other antihistamines: D. M. Paton, D. R. Webster, *Clin. Pharmacol.* 10, 477-497 (1983).



Hydrochloride, $C_{24}H_{26}N_2 \cdot HCl$, mp 192° (dec). Soly in water: 2 mg/100 ml.

Mixture with vitamin B₆ Emulsion.

Therap Cat: Antihistamine, Vasodilator (peripheral, cerebral).

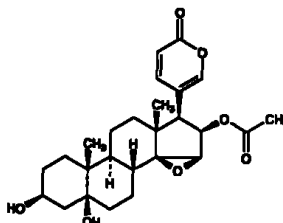
2366. Cinnoline. 1,2-Benzodiazine; benzocyclopentadiene; 1,2-diazocyclopentadiene; cinnoline. $C_7H_6N_2$; mol wt 130.14. C 73.83%, H 4.63%, N 21.52%. First prepd by reduction of 4-chlorocinnoline Buch. *Reis.* 20, 321, 524 (1897). Synthesis from methyl anthranilate: Jacobs *et al.*



Pale yellow clusters of crystals from ligroin, mp 38°; also reported as mp 40-41° (Morley). Solvated needles from ether (contg 1 mol ether), mp 24-25°. bp₁₀ 114°. uv spectrum: Hearn *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1951, 3318. Geranium-like odor. *Pobonosa*? Bitter taste resembling the taste of quinine. Must be kept under nitrogen. On exposure to air it has a tendency to liquefy and turn green. Strong base; *ibid.* 1949, 1356. Freely sol in the usual solvents.

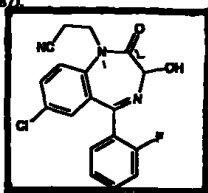
Hydrochloride, $C_7H_6N_2 \cdot HCl$, brownish needles from alcohol + ether, mp 156-160°. Volatilizes around 100° on slow heating. Freely sol in water, alcohol.

2367. Cissabufotalin. (3S,5S,15S,16S)-16-(Acetyloxy)-14,15-epoxy-3,5-dihydroxybufa-20,22-dienolide 14,15B-epoxy-30,5,16B-trihydroxy-50-bufa-20,22-dienolide 16-acetate. $C_{32}H_{44}O_9$; mol wt 538.53. C 68.10%, H 7.47%, O 24.42%. Isolated from the Chinese drug *Chen Su* which is prepd from Chinese toads (*Bufo asiaticus* = *Bufo gargarizans* Cantor). Isoln: Kotaka, Kuwada, *C.A.* 31, 7063² (1937); Ruckstuhl, Meyer, *Helv. Chim. Acta* 40, 1270 (1957). Structure: Bernoulli *et al.*, *ibid.* 45, 240 (1962).



Octahedrons from acetone, mp 259-262°. [α]_D²⁵ +11°. uv max: 295 nm ($\log \epsilon$ 3.72).

2368. Cinnazepam. 7-Chloro-5-(2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-methyl-1H-1,4-benzodiazepine-1-propanenitrile; 1-(2-cyanoethyl)-7-chloro-3-hydroxy-5-(2'-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one; OX-375; Gerodorm. $C_{21}H_{17}ClFN_2O$; mol wt 357.77. C 60.43%, H 3.66%, Cl 9.91%, F 5.31%, N 11.74%, O 8.94%. Prepn: L. H. Schlegel, Ger. pat. 2,950,233; *ibid.*, U.S. pat. 4,368,313 (1980, 1983 both to Gerot). Benzodiazepine receptor affinity: W. Sieghart, A. Schuster, *Biochem. Pharmacol.* 33, 4033 (1984). Polarographic and HPLC analyses: H. Oeschliger *et al.*, *Arch. Pharm.* 325, 65 (1992). Clinical pharmacokinetics: J. Grünberger *et al.*, *Adv. Ther.* 4, 84 (1987). Clinical evaluation in insomnia: B. Salez *et al.*, *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 7, 407 (1987).

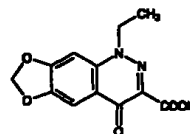


Crystals from ethanol, mp 190°-193°.

Therap Cat: Sedative, hypnotic.

2369. Cinnacrin. 1-Ribof-1,4-dihydro-4-oxo-1,3-diazepine

bacterial analog of cinnamic acid, q.v. Prepn: W. A. White, Ger. pat. 2,808,104; *ibid.*, U.S. pat. 3,669,969 (1970, 1972 both to Lilly). *In vitro* and *in vivo* study: W. E. Wick *et al.*, *Antimicrob. Ag. Chemother.* 4, 415 (1973). Pharmacology: J. J. Savad *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* 4, 451 (1978); K. S. Israel *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.* 18, 491 (1978). Metabolism: R. L. Wolen *et al.* in *Stable Isotopes*, T. A. Ballie, Ed. (Univ. Park Press, Baltimore, 1978) pp 113-125. Clinical studies: S. Collier *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* 3, 579 (1977); S. N. Roux, *J. Urol.* 120, 196 (1978). Toxicity: I. Narayana *et al.*, *Chemotherapy (Tokyo)* 28, Suppl. 4, 406 (1980). *C.A.* 94, 23007 (1981). Pharmacokinetics: M. Ohkawa *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* 8, 447 (1981); R. Barbhalya *et al.*, *Antimicrob. Ag. Chemother.* 21, 472 (1982). Review: J. M. Scavone *et al.*, *Pharmacotherapy* 2, 266-271 (1982). Review of pharmacology and therapeutic efficacy: T. S. Slone *et al.*, *Drugs* 25, 544-569 (1983).

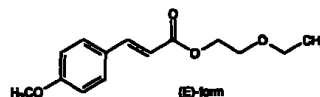


Light tan crystals, mp 261-262° (dec). Sol in most polar organic solvents. LD₅₀ in rats (mg/kg): 4160 orally; 900 i.v. (Narama).

Sodium salt, $C_{12}H_8N_2NaO_3$, white crystalline solid. Sol in aqueous solvents.

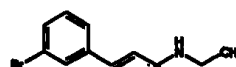
Therap Cat: Antibacterial.

2370. Cinoxate. 3-(4-Methoxyphenyl)-2-propenoic acid 2-ethoxyethyl ester; p-methoxycinnamic acid 2-ethoxyethyl ester; 2-ethoxyethyl p-methoxycinnamate; Give-Tan; Sundan. $C_{16}H_{18}O_4$; mol wt 290.29. C 67.18%, H 7.25%, O 25.57%. Prepn: Brit. pat. 886,411 (1960 to Glaxo).



Viscous liq; bp, 184-187°. May have a slightly yellow tinge. Practically odorless. Solidifies below -25°. d_4^{25} 1.102. n_D^{25} 1.5670. Sapon no. 225.5. Practically insol in water (soly ~0.05%). Soly in glycerol 0.5% in propylene glycol 5.0%. Miscible with alcohols, esters, vegetable oils. Use: Sunscreen agent.

2371. Cinnoride. (E)-3-(3-Bromophenyl)-N-ethyl-2-propenamide; trans-3-bromo-N-ethylcinnamamide; BW-122U; Vomide. $C_{14}H_{13}BrNO$; mol wt 254.13. C 51.99%, H 4.76%, Br 31.44%, N 3.51%, O 6.30%. Cinnamic acid derivative with anti-epileptic activity. Prepn: E. M. Grivsky, Ger. pat. 2,535,599 corresp to U.S. pat. 4,041,071 (1976, 1977 to Burroughs Wellcome). Pharmacology: F. E. Soroko *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.* 33, 741 (1981); G. H. Prohm *et al.*, *Epilepsia* 24, 394 (1983). Pharmacokinetics and metabolism: R. R. Maddox, B. B. Wannamaker, *Curr. Ther. Res.* 32, 165 (1982). Mass spec determn in plasma and urine: R. J. Parchalski *et al.*, *Anal. Chem.* 54, 1466 (1982). Controlled clinical trials: J. W. Allen *et al.*, *Epilepsia* 24, 422 (1983); R. Spilker *et al.*, *Curr. Ther. Res.* 34, 7 (1983).



Crystals from (mg/kg): 660 ± 2

Therap Cat: A

2372. Closte 2(1H)-pantelenon an-3-one; 2-(3-m X-Andron; CPC- wt 252.40. C 76 five nonsteroidal Kasha, PCT Int. C.A. 101, 23037; *idem.*, U.S. pat. 'drogenic and ant al., *Chemotherapy* on inhibition of receptor binding Int. Congr. Chem. Prem. Tokyo, 198 bolism in human 638 (1990). Clis al., *Int. J. Pharm*

Clear, colorless

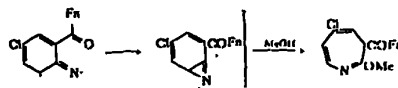
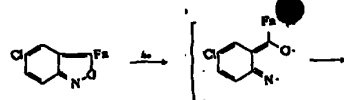
Therap Cat: A

2373. C'prt phenoxy-2-meth propyl(phenyl) nor; Modulim. 4.88%, Cl 24.52; structurally to cl pat. 2,343,606 c both to Sterling. C. Davison *et al.* tion of cholest Atherosclerosis 3 duration of acic Metabolic effects (1979). Teratol Toxicology 12, 1

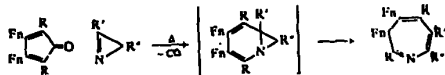
Pale cream sol

Therap Cat: A

2374. C'prt dro-4-oxo-7-(1-pi 3939. $C_{12}H_{15}FN$ 5.73%, N 12.60; bacterial. Prop aldem, U.S. pat. K. Grohs, H. E trum *in vitro*: B ther. 17, 605 (!) determn in blok mung: 8, 485 (! Antimicrob. Ag. C. A. Ramirez e Lancet 1, 819 (



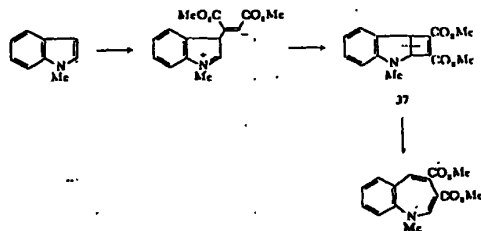
(5) Las aziridinas pueden reaccionar en reacciones de Diels-Alder formando azepinas.³³



(6) Algunos dinitrilos adecuados pueden ciclizarse a azepinas con muy buenos rendimientos.³⁴

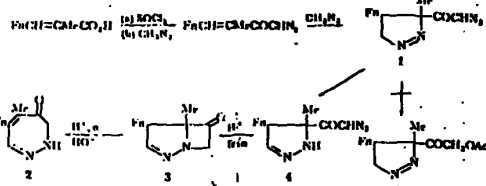


(7) El 1-metilindol y varios de sus derivados producen benzo [h] azepinas por reacción con acetilendicarboxilato de dimetil en acetonitrilo puro. El indol se comporta como una enamina y sufre un ataque electrofílico en la posición 3. A éste le sigue una ciclización al ciclobuteno (37) y apertura del anillo.

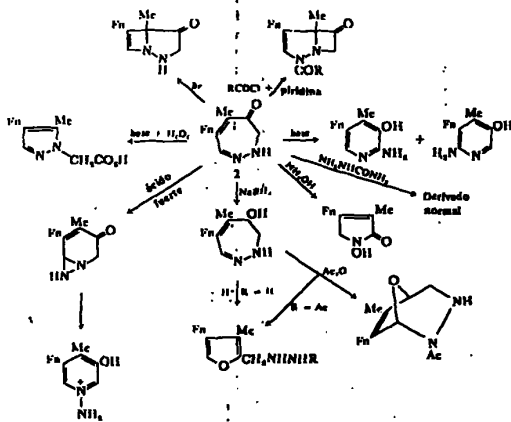


3. DIAZEPINAS

En los últimos años se ha realizado una gran cantidad de trabajos en torno a varias diazepinas, algunas de las cuales sufren transposiciones que pueden calificarse de fascinantes y otras poseen propiedades



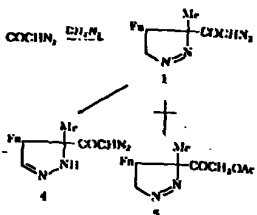
farmacológicas valiosas. Ejemplo de estas transposiciones lo proporciona la 6,7-dihidro-5-metil-4-fenildiazepin-6-ona (2), que se obtuvo con un 80% de rendimiento, en lugar de la acetoxiacetona esperada



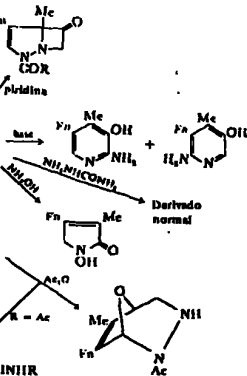
La
todo q
sus der
38°C a
do dep
cin de
177-aze
como
esta di
éter ci
mieml
oxepin
Alder
llevar
duce
magn
cación

Química Heterocíclica
R. M. Acheson
Primera edición en Español
Publicaciones Cultural S.A.
1976.
México.

ido una gran cantidad de trabajo de las cuales sufren transposiciones y otras poseen propiedades

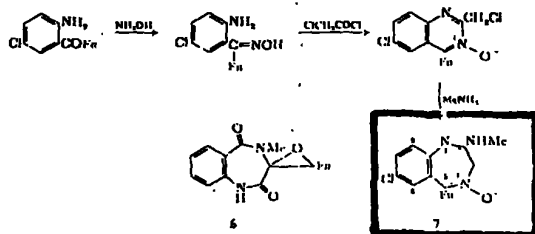


estas transposiciones lo proporcionalizan (2), que se obtiene a partir de la acetoxiacetona esperada



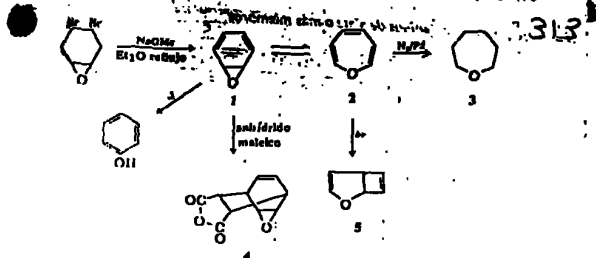
(5), a partir de 1 por tratamiento con ácido acético caliente. Los compuestos intermediarios 4 y 3 pueden aislarse si se emplean las condiciones correctas. En el diagrama anterior se muestran algunas de las transposiciones y reacciones de esta diazepina.²⁶ Ya se han descrito los mecanismos que explican todas esas transformaciones.

El valioso agente tranquilizador llamado Librium, es el 1,4-diazepin-4-óxido (7) y se ha sintetizado como se indica; también lleva a cabo un buen número de transposiciones. El producto obtenido de hongos llamado ciclopentina (6) es un derivado de la 1,3-diazepina y ya ha sido sintetizado.²⁷

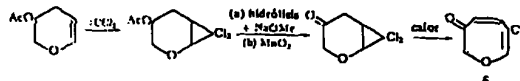


4. OXEPINA

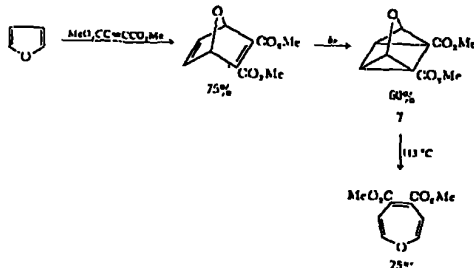
La primera síntesis de la oxepina se realizó en 1964 por un método que también ha sido utilizado para la preparación de algunos de sus derivados. La oxepina es un líquido de color naranja de p. eb. 38°C a 30 mm. El espectro de resonancia magnética nuclear del líquido depende de la temperatura y su interpretación muestra la presencia de cantidades comparables de oxirano (1) y oxepina (2).²⁸ Las 1,1-diazepinas no sufren una ciclización disrotatoria en forma tan fácil como las correspondientes aziridinas; no se conocen las razones para esta diferencia. La hidrogenación de la oxepina produce el conocido éter cíclico (3), con lo que se establece la estructura de anillo de siete miembros. El calentamiento a 70°C isomeriza la oxepina a fenol. La oxepina reacciona con anhídrido maleico en una reacción de Diels-Alder produciendo (4), y todas las reacciones de cicloadición parecen llevarse a cabo con el tautómero óxido de areno (1). La fotólisis produce una ciclización cuantitativa a 5.²⁹ El espectro de resonancia magnética nuclear de la 3-cloro-6-oxoxepina 6 no da ninguna indicación de la presencia de un enol y el compuesto es muy sensible tan-



to a los ácidos como a las bases.³⁰ Por lo tanto, no hay duda de que el carácter aromático de las oxepinas, si es que existe, es muy pequeño.



Las oxepinas pueden también ser sintetizadas³¹ a partir de furanos, con formación intermedia de oxacuatriciclanos (7), por una ruta similar a la utilizada para las azepinas (p. 471).



Los óxidos de areno (véase 1) son intermediarios en la hidroxilación de muchos compuestos aromáticos de plantas y animales, pero hasta la fecha aún no existe evidencia que indique que las oxepinas correspondientes (véase 2) tienen una significación bioquímica.³²