

279290

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-089469- -00010-0000

Fecha: 2007-08-22 16:39:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE DIHIDRO-BENZO[b][1,4]DIAZEPIN-2-ONA COMO ANTAGONISTAS I DE mGluR2".-Clase C07D 403/10.- Expediente número 03-089.469.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 25 de Mayo de 2007.

2. MODIFICACIONES:

Me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio de la solicitud presentada:

- REIVINDICACIÓN 1: Se han definido las posibles connotaciones que puede tomar el sustituyente R₃ de la fórmula Markush reclamada cuando es un "heterociclo aromático de 5 miembros" de tal manera que en adelante se lee para la definición de dicho grupo heterociclo, lo siguiente: "en donde dicho heterociclo aromático de 5 miembros se selecciona del grupo que consiste de furano, tiofeno, tiazol, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol y tetrazol", sin alterar las posibilidades de sustitución previamente establecidas, las cuales se encuentran claramente definidas.

Sobre este particular, me permito manifestar que el sustento para dicha modificación puede encontrarse en la página 13, líneas 7-12 de la descripción de la solicitud en estudio.

- REIVINDICACIÓN ORIGINAL 21: La reivindicación original 21 ha sido **eliminada** de la solicitud en estudio.
- REIVINDICACIONES ORIGINALES 22 Y 23: Como consecuencia de la eliminación anteriormente mencionada, las reivindicaciones originales 22 y 23 han sido reenumeradas como nuevas reivindicaciones 21 y 22.



- **REIVINDICACIONES ORIGINALES 24 Y 25:** Las reivindicaciones originales 24 y 25 han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.

Sobre las anteriores modificaciones me permito manifestar a ese Despacho que las mismas no amplían de manera alguna el alcance de la presente invención en concordancia con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3. **OBJECCIÓN DE CLARIDAD:**

De acuerdo con el Concepto Técnico número **0730**, el señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente invención estableciendo lo siguiente: *"con respecto a la connotación que toma el radical R_3 resulta evidente que cuando se habla de grupos heterocíclicos se está haciendo referencia a diversas clases de radicales que provienen de una amplia gama de compuestos...no se discrimina la categoría funcional y química, así como el número y clase de átomos y heteroátomos que conforman el ciclo"*.

Sobre este particular, me permito manifestar que teniendo en cuenta la modificación realizada al capítulo reivindicatorio, se han definido de manera clara e invariante las posibles connotaciones que puede tomar la expresión "heterociclo aromático de cinco miembros" con lo cual se supera la objeción de claridad realizada por el señor Examinador.

4. **OBJECCIÓN DE NO PATENTABILIDAD:**

Por otro lado, el señor Examinador objeta la patentabilidad de las reivindicaciones 21 y 24 por referirse a la actividad terapéutica de los compuestos de la presente invención, y además objeta la patentabilidad de la reivindicación 25 por referirse al uso de los compuestos de la misma, estableciendo que dichas reivindicaciones no pueden ser patentables de acuerdo con la legislación vigente.

Sobre este particular, me permito manifestar que teniendo en cuenta que las reivindicaciones objetadas fueron **eliminadas** del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, se supera la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

5. **OBJECCIÓN DE UNIDAD DE INVENCION:**

Adicionalmente, el señor Examinador objeta la unidad de invención de la presente solicitud presentando los siguientes argumentos:

- *"(...) no todos los compuestos que se obtienen cuando se efectúan las sustituciones... se pueden cobijar bajo la estructura de fórmula (I), característica esencial y concepto inventivo reclamado por el interesado"*.



- *"En la evaluación de claridad ya se había objetado la inclusión de términos tan amplios como "heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente sustituido" que no permite señalar como único concepto inventivo a la estructura química de fórmula (I)".*
- *"(...) si se evalúan las connotaciones definidas para los radicales R_2 , R' y R'' se hace evidente que se contempla una variedad de posibilidades que no fueron suficientemente descritas en la solicitud...(existe) una falta de aptitud de la fórmula en comento para cobijar todas las posibilidades reclamadas en la solicitud".*

Tras lo cual concluye estableciendo lo siguiente: *"se recomienda al interesado definir el concepto inventivo que manifiestan los compuestos en atención a las características estructurales esenciales y definitivas que hacen a los compuestos nuevos, inventivos y suficientemente definidos con respecto al estado de la técnica".*

Sobre este particular, me permito manifestar que contrario a lo que afirma el señor Examinador, todos los compuestos reclamados por la solicitud en estudio, sí se encuentran cobijados por la Fórmula I, toda vez que tras realizar todas las posibles sustituciones, se puede verificar que la fórmula en mención sí constituye una parte considerable de todos los compuestos de la invención, por lo cual los mismos, sí están cobijados bajo un mismo concepto común.

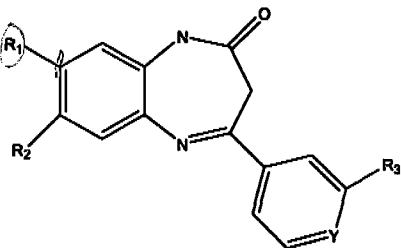
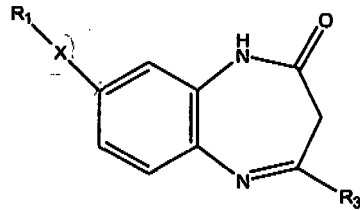
Adicionalmente, me permito señalar que teniendo en cuenta la modificación realizada al capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, mediante la cual se define claramente la expresión *"heterociclo aromático de 5 miembros"*, en adelante se observa que todos los sustituyentes de la formula Markush se encuentran claramente definidos, y ya no pueden ser vistos como amplios, por lo cual **la estructura química de fórmula (I) reivindicada por la presente solicitud, sí puede ser señalada como el único concepto inventivo** que se pretende proteger dentro de la presente invención. ✓

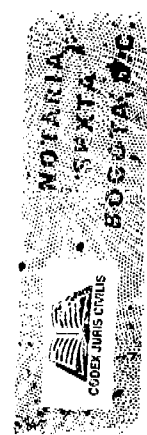
Por último, me permito manifestar que la descripción de la presente solicitud **sí contempla** todas las posibles connotaciones que pueden tomar los sustituyentes R_2 , R' y R'' , por lo cual carece de todo sentido la afirmación del señor Examinador en conexión con la aptitud de la fórmula Markush reivindicada para cobijar todas las moléculas que conforman la solicitud, pues en vista de que la fórmula Markush en mención sí constituye una porción considerable de todas las moléculas enseñadas por la presente solicitud, **si es posible agrupar y relacionar todos los compuestos de la presente invención mediante la fórmula (I)** reclamada por la solicitud en estudio, a lo que se suma el hecho de que los compuestos han sido definidos mediante unas características esenciales claras y definitivas, con lo que es posible diferenciarlos de aquello existente en el estado de la técnica.

En consecuencia, teniendo en cuenta la modificación realizada al capítulo reivindicatorio dirigida a definir de manera clara y precisa la expresión "heterociclo aromático de 5 miembros", así como el hecho de que los sustituyentes de la fórmula Markush reclamada se encuentren perfectamente definidos y sustentados en la descripción, y además que la fórmula (I) reclamada sí constituye una fracción considerable e importante de las moléculas de la solicitud en estudio, permitiendo de esta manera que los compuestos de la presente invención estén cubiertos por una misma fórmula común, se entiende superada la objeción de unidad de invención realizada por el señor Examinador.

6. **OBJECIÓN DE NOVEDAD:**

Por último, el señor Examinador objeta la novedad de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento **CO 00-077.374 (D1)**, afirmando que "la característica esencial reclamada por la solicitud en estudio en la cláusula (1) se encuentra ampliamente divulgada en la publicación en comento", tras lo cual presenta las estructuras reivindicadas por los dos documentos comparados, esto es, la presente solicitud y el documento **D1** y realiza una comparación de sus sustituyentes, la cual puede ser resumida mediante la siguiente tabla:

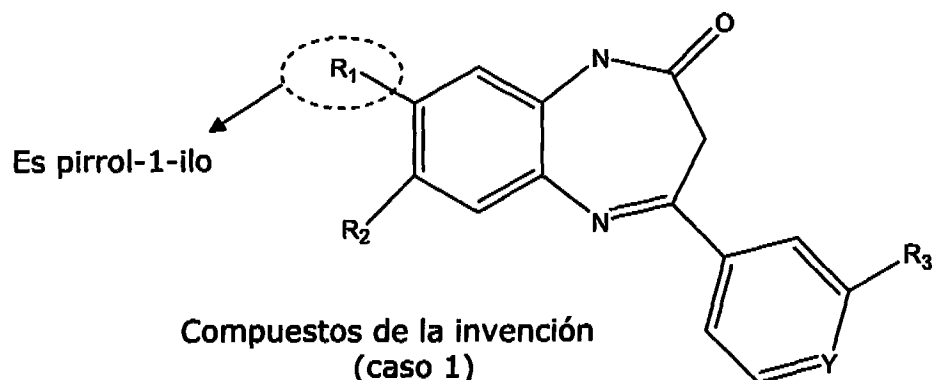
SOLICITUD EN ESTUDIO	DOCUMENTO D1
	
"R ₁ corresponde a ciano, fluoro-alquilo inferior , alcoxilo inferior, flúor alcoxilo inferior o pirrol-1-ilo el cual está sin sustituir o sustituido"	"R ₁ corresponde a hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo inferior, halo-alquilo inferior alcoxí-carbonilo, cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido con oxígeno, benzoilo... o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido con oxo, benciloxi, benzoilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo o acetilo"
"R ₂ corresponde a hidrógeno si R ₁ es pirrol-1-ilo"	"X corresponde a un enlace sencillo o un grupo etinodiilo"
"R ₃ es halógeno , alquilo inferior, flúor-alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano , -(CH ₂) _n -C(O)-OR", -(CH ₂) _n -C(O)-NR'R""	"R ₃ corresponde a fenilo , pridina , tiofenilo o tiazolilo que están opcionalmente sustituidos con halógeno , ciano, nitro, azido, hidroxilo"



Finalmente, concluye el señor Examinador: "como la característica esencial de la cláusula (1) ya se encontraba divulgada en el estado de la técnica a la fecha de presentación de la solicitud en estudio y es idéntica a la reclamada en el pliego reivindicatorio, existe afectación del requisito de **NOVEDAD**".

Sobre este particular, me permito manifestar que el señor Examinador incurre en un error al intentar desvirtuar la novedad de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento **D1**, toda vez que tal como me permitiré presentar a continuación, la **fórmula reclamada por la presente solicitud no había sido, de ninguna manera, revelada en el estado de la técnica.**

En efecto, los compuestos reclamados por la presente solicitud difieren de los compuestos enseñados por el documento **D1** precisamente en el sustituyente R_1 (que para las dos moléculas comparadas se encuentra ubicado en la misma posición), puesto que en los compuestos de la presente invención, tal como lo ha reconocido el señor Examinador, se contempla la posibilidad de que ese sustituyente sea un grupo pirrol-1-ilo; lo cual **no ocurre con los compuestos del documento D1**, toda vez que aunque X sí puede ser un enlace sencillo y R_1 puede ser un "anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones", en la página 9 de la descripción de la referencia citada (ver copia anexa) se ha establecido que dicho anillo "abarca tiofeno, furano, tiazol, piridina, piridina parcialmente hidratada, por ejemplo 2-piridona, piridina parcialmente hidrogenada, por ejemplo tetrahidropiridina, heterociclos aromáticos de 5 eslabones que contengan hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N, abarcando imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1,2-oxazol-3-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, tetrazol-5-ilo", pero **nunca un grupo pirrol-1-ilo**. De esta manera, es claro y evidente que la afirmación realizada por el señor Examinador carece de sustento toda vez que la materia reclamada por la presente solicitud no es idéntica a aquello existente en el estado de la técnica, tal como puede apreciarse en la siguiente gráfica:

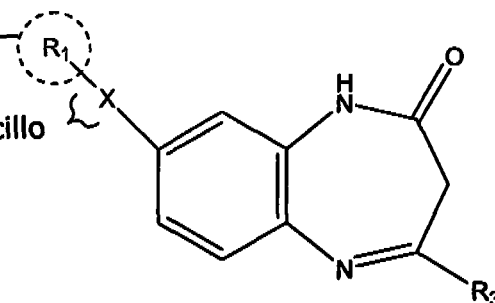


Expresión para el q
implica un
anillo heterocíclico
indiscriminado, de su
naturaleza

284295

No puede ser pirrol-1-ilo

Puede ser enlace sencillo



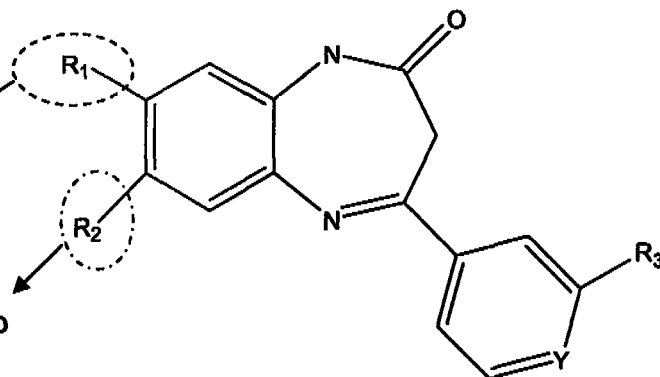
Compuestos de **D1**
(caso 1)

Con base en lo anterior, queda demostrado que las moléculas comparadas **no pueden, de ninguna manera, ser consideradas iguales**, y en consecuencia no es posible desvirtuar la novedad de la presente solicitud por cuenta de las enseñanzas del documento **D1** ya el documento del arte previo citado por el señor Examinador no enseña absolutamente todas las características de la presente invención.

Adicionalmente, me permito señalar que los compuestos de la presente invención difieren de aquellos enseñados por el documento **D1**, en el hecho de que para la presente invención no solo se ha definido de manera más precisa una de las posibles connotaciones que puede tomar el sustituyente R_1 , estableciendo que éste no puede ser cualquier grupo haloalquilo sino específicamente fluoroalquilo, y que además en la molécula reclamada por la presente invención R_2 es H únicamente cuando R_1 es pirrol-1-ilo; es decir, que en este caso R_2 no es H lo cual constituye otra diferencia de la presente invención con la materia objeto revelada en el documento del arte previo citado, tal como se enseña en la siguiente gráfica:

es específicamente
fluoroalquilo

no es Hidrógeno

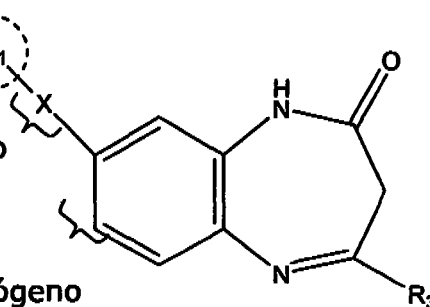


Compuestos de la invención
(caso 2)

éste es el
género próximo
q' implica dentro
de la especie
fluoro-alquilo

puede ser cualquier
haloalquilo

puede ser enlace sencillo



este carbono está sustituido con hidrógeno

Compuestos de **D1** (caso 2)



De esta manera, resulta indiscutible que las moléculas comparadas no son iguales, por lo cual es claro que la referencia citada por el señor Examinador no afecta la novedad de la solicitud en estudio.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas del **Manual Andino de Patentes**, que en su aparte "Análisis de la Novedad" establece que *"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹ (resaltado fuera de texto).

De acuerdo con lo anterior, atentamente me permito manifestar, que **D1 no resulta relevante para desvirtuar la novedad de la materia objeto de la presente invención**, en vista de que es claro que **no revela de manera explícita los compuestos de la presente invención**, es decir, **no enseña todas y cada una de las características fundamentales** de la presente invención.

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

De este modo, es claro que **solo cuando todas las características de la invención estén contenidas en una anterioridad** y no exista ninguna diferencia (así sea banal) entre la invención y aquello enseñado por el estado de la técnica, es posible hablar de una falta de novedad para la invención; siendo de esta manera evidente que **la presente solicitud sí es novedosa frente a todo aquello comprendido por el estado de la técnica**.

Por otro lado, me permito llamar la atención al hecho de que aún cuando el señor Examinador haya basado su argumentación en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado para el documento **D1** (que contenía la expresión más general "anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones") la cual no se encuentra en el capítulo reivindicatorio que

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

² Ibid, página 66.

*) la publicación
contenida en el
estado de la
técnica

finalmente fue concedido (en el cual se establece que cuando X es un enlace sencillo R_1 puede ser un "anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones, que comprende tiofenilo, furanilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido con oxo, benciloxi, metasulfonilo, bencenosulfonilo, o acetilo" -ver copia anexa resaltada-), es claro que el documento del arte previo citado sigue careciendo de relevancia para ser usado en la evaluación de la novedad de la presente solicitud toda vez que como fue demostrado en el presente escrito, en la descripción de dicha referencia **no se encuentra el grupo pirrol-1-ilo como una connotación posible para el sustituyente R_1** , razón por la cual es claro que el documento citado no puede, en ninguna de sus formas (esto es como solicitud originalmente presentada o concedida), afectar la Novedad de la presente solicitud ya que ninguna de dichas formas enseña de manera explícita la presente invención con todas sus características técnicas.

En conclusión, teniendo en cuenta que se demostró que entre los compuestos del arte previo citado y los contemplados por la presente invención sí existen diferencias, esto es, que el documento **D1 no enseña explícitamente todas las características técnicas esenciales de los compuestos de la presente invención**, es claro que ese documento resulta irrelevante para realizar la evaluación de la novedad de la presente solicitud y por lo tanto **debe reconocerse la novedad de la misma frente a las enseñanzas del documento D1**.

7. CONCLUSIÓN:

Para finalizar, en primer lugar me permito manifestar que habiendo eliminado del alcance de la presente solicitud, las reivindicaciones relacionadas con materia no patentable de acuerdo a la legislación vigente, se han superado las objeciones realizadas a este respecto.

Por otra parte, habiendo definido claramente las posibles connotaciones que puede tomar el grupo "heterociclo aromático de 5 miembros", con lo cual es posible que cualquier persona medianamente versada en la materia comprenda cuál es el alcance de la invención, se supera la objeción de claridad realizada por el señor Examinador.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que la anterior definición contribuye a que la fórmula Markush reivindicada en la presente invención sí permita cobijar todos los compuestos de la solicitud en estudio bajo un concepto común inventivo, a lo que se suma el hecho de que dicha fórmula sí constituye una parte importante de la molécula, incluso después de realizar todas las sustituciones posibles, se supera la objeción de unidad de invención realizada por el señor Examinador.

Por último, habiendo demostrado que entre los compuestos de la presente invención y aquellos enseñados por el documento **D1** existen diferencias que no son nada banales y



que la referencia citada no revela todas las características técnicas esenciales de los compuestos de la solicitud en estudio, puede afirmarse de manera incontrovertible que dicha referencia no puede ser considerada relevante para intentar desvirtuar la novedad de la presente invención, con lo cual se supera la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

8. Anexos me permito presentar:

- (i) Recibo número 07 - 59,139 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, **que reemplaza el originalmente presentado** en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (iii) Copia resaltada de la página 9 de la descripción del documento **D1** y del inicio de la reivindicación 1 tal como fue concedida.

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

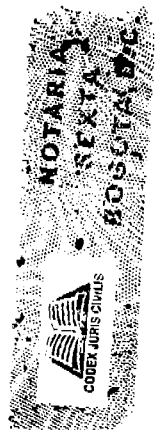
Señor Superintendente,

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mí JUAN MANUEL BOTENO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*

quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
39690713
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 constancia se firma esta diligencia

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215



Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

[Circular stamp: SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.]

03-089.469

288
299

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-089469-00010-0000

Fecha: 2007-08-22 16:39:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 59,139
FECHA : JULIO 23 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55092746	23/07/2007	6,730,000.00

***** CONCEPTO *****

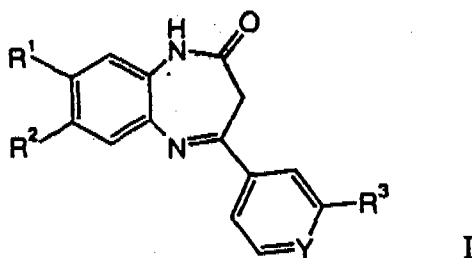
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE NOBILIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

289
300REIVINDICACIONES

- (1.) Compuestos de fórmula general



en donde

R^1 es ciano,

- 10 fluor-alquilo inferior,
alcoxilo inferior,
fluor-alcoxilo inferior

- o es pirrol-1-ilo, el cual está sin substituir o substituido con uno a tres substituyentes seleccionados del grupo formado por flúor, cloro, ciano, fenilo opcionalmente substituido con halógeno, $-(CH_2)_{1-4}$ -hidroxilo, fluor-alquilo inferior, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -alcoxilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)O-R''$, $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$, hidroxialcoxilo inferior, y $-(CH_2)_n-CONR'R''$;

- 20 R^2 es hidrógeno, si R^1 es pirrol-1-ilo opcionalmente substituido, como se ha definido más arriba, o es halógeno,
hidroxilo,
alquilo inferior,
25 fluor-alquilo inferior,
alcoxilo inferior,
hidroximetilo,
hidroxietoxilo,

290
301

- alcoxilo inferior-(etoxilo)_n (n = 1 a 4),
alcoximetilo inferior,
cianometoxilo,
morfolin-4-ilo,
5 tiomorfolin-4-ilo,
1-oxotiomorfolin-4-ilo,
1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo,
4-oxo-piperidin-1-ilo,
4-alcoxi-piperidin-1-ilo,
10 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,
4-hidroxietoxi-piperidin-1-ilo,
4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo,
alcoxicarbonilo,
2-dialquilamino-etilsulfanilo,
15 N,N-bis alquilamino inferior alquilo inferior,
carbamoilmetilo,
alquilsulfonilo,
alcoxicarbonilo inferior-alquilo inferior,
alquilcarboxi-alquilo inferior,
20 carboxi-alquilo inferior,
alcoxicarbonilmetilsulfanilo,
carboximetilsulfanilo,
1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo,
carboxi-alcoxilo inferior,
25 ciano-alquilo inferior,
2,3-dihidroxi-alcoxilo inferior,
carbamoilmetoxilo,
2-oxo-[1,3]-dioxolan-4-il-alcoxilo inferior,

291
302

N-(2-hidroxi-alquilo inferior)-N-alquilamino inferior,
hidroxicarbamoil-alcoxilo inferior,

2,2-dimetil-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5c]-pirrol-5-ilo,

alcoxilo inferior-carbamoilo-alcoxilo inferior,

5 3R-hidroxi-pirrolidin-1-ilo,

3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-ilo,

2-oxo-oxazolidin-3-ilo,

alquilo inferior-carbamoilmetoxi, ó

aminocarbamoil-alcoxilo inferior:

10 Y es $-\text{CH}=\text{O}=\text{N}-$;

R³ es halógeno,

alquilo inferior,

fluor-alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

15 ciano,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{OR}''$,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$,

o es un heterociclo aromático de cinco miembros en donde
dicho heterociclo aromático de 5 miembros se selecciona del

20 grupo que consiste de furano, tiofeno, tiazol, pirrol,

imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, oxadiazol,

tiadiazol y tetrazol; el cual puede estar substituido con

halógeno, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxilo inferior,

ciano, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{OR}''$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$,

25 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}''$, hidroxilo, alcoxilo

inferior, alquiltio inferior, o con alquilo inferior el

cual está opcionalmente substituido con fluor, hidroxilo,

alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo;

R' es hidrógeno,

30 alquilo inferior,

242
303

cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
fluor-alquilo inferior ó
2-alcoxilo inferior alquilo inferior;

R" es hidrógeno,

- 5 alquilo inferior,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
fluor-alquilo inferior,
2-alcoxilo inferior alquilo inferior,
- (CH₂)₂₋₄-di-alquilamino inferior,
10 - (CH₂)₂₋₄-morfolinilo,
- (CH₂)₂₋₄-pirrolidinilo,
- (CH₂)₂₋₄-piperidinilo, ó
3-hidroxi-alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

15 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde R¹ es trifluorometilo.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2,
en donde R² es morfolino.

20 4. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2
y 3, en donde los compuestos se seleccionan del grupo for-
mado por:

4-(8-morfolin-4-il-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-
3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

25 4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-
8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-
8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

293
304

4-[3-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-morfo-
lin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

4-[3-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)-fenil]-7-morfo-
5 lin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^2 es tiomorfolino.

10 (6.) Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 5, en donde los compuestos se seleccionan del grupo formado por:

4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-tiomorfolin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

15 4-(4-oxo-8-tiomorfolin-4-il-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo.

(7.) Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^2 es alcoxilo inferior.

20 (8.) Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 7, en donde los compuestos se seleccionan del grupo formado por:

7-metoxi-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidrobenczo[b][1,4]diazepin-2-ona,

25 7-metoxi-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-

fenil]-7-etoxi-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]
diazepin-2-ona,

7-etoxi-4-(3-{5-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-
[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-8-trifluormetil-1,3-dihidro-
5 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-etoxi-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

7-metoxi-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

10 9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2,
en donde R² es alquilo inferior o halógeno.

10. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2
y 9, en donde los compuestos se seleccionan del grupo for-
mado por:

15 4-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-ben-
zo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

7-cloro-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-tri-
fluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-cloro-4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-
20 1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]di-
azepin-2-ona,

4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-
fenil]-7-metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]
diazepin-2-ona,

25 7-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-tri-
fluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-cloro-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

295
306

7-cloro-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-8-trifluormetil-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-cloro-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

5 7-metil-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-(3-imidazol-1-il-fenil)-7-metil-8-trifluormetil-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-metil-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
10 metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-7-
metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-
ona, y

4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-metil-8-
15 trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde R¹ es pirrol-1-ilo sin substituir.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11,
en donde R² es hidrógeno, halógeno, alcoxi-etoxilo infe-
20 rior o alcoxilo inferior.

13. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones
11 y 12, en donde los compuestos se seleccionan del grupo
formado por:

4-(3-yodo-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b]
25 [1,4]diazepin-2-ona,

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

4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-

29/6 307

il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

4-(3-oxazol-2-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-
5 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

Ester etílico del ácido 5-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico,

4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

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

14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es pirrol-1-ilo substituido.

15 15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R^2 es hidrógeno o alcoxilo inferior.

16. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 14 y 15, en donde los compuestos se seleccionan del grupo formado por:

20 4-(2-cloro-fenil)-1-[2-(3-ciano-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo,

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

25 3-[7-(2-terc-butil-pirrol-1-il)-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo.

17. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es ciano.

297308

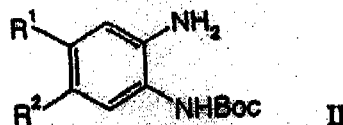
18. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es morfolino o tiomorfolino.

19) Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es ciano o un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente substituido.

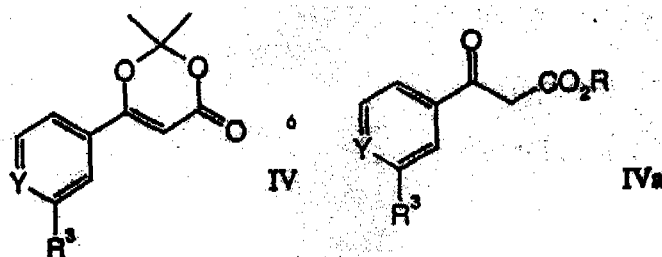
20. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

21. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I como se han definido en la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula II



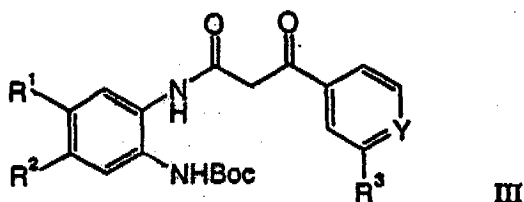
con un compuesto de fórmula IV ó IVa



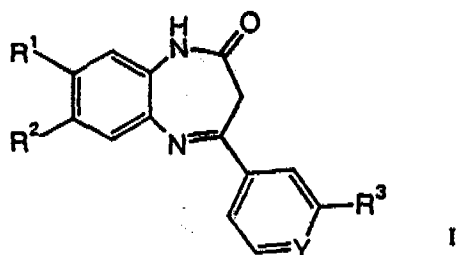
en donde R es alquilo inferior, de preferencia etilo

298
301

o terc-butilo, para dar un compuesto de fórmula III

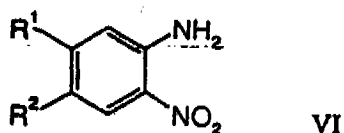


el cual a continuación se somete a una desprotección del grupo amino y una ciclación, para obtener un compuesto de fórmula I

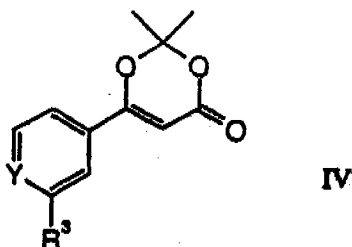


en donde R¹, R², R³ e Y son como se ha descrito más arriba, ó

b) reacción de un compuesto de fórmula VI:

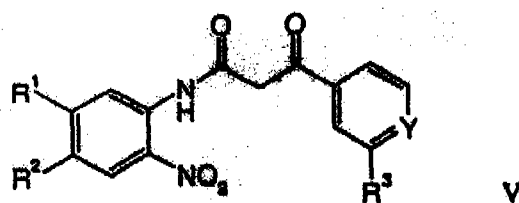


con un compuesto de fórmula IV

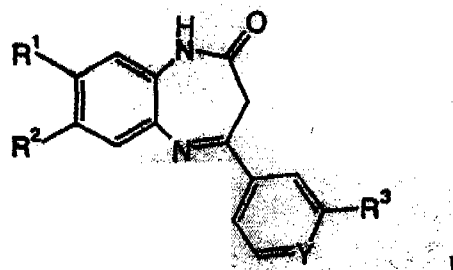


para obtener un compuesto de fórmula V

299/310



el cual a continuación se somete a una reducción del
 5 grupo nitro y una ciclación, para obtener un compuesto de
 fórmula I



10 en donde R¹, R², R³ e Y son como se ha descrito más
 arriba, y si se desea,

convirtiendo el compuesto obtenido en una sal de
 adición ácida farmacéuticamente aceptable.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
 15 reivindicaciones 1 a 19, siempre que esté preparado por un
 procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación
 21, ó por un método equivalente.

descripción designa residuos hidrocarbonados cíclicos saturados de 3-5 átomos de carbono, preferentemente de 3 átomos de carbono, como el ciclopropilo.

El término "alcoxilo inferior" designa un residuo alquilo inferior, en el sentido de la anterior definición, unido vía un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" abarca fluor, cloro, bromo y yodo.

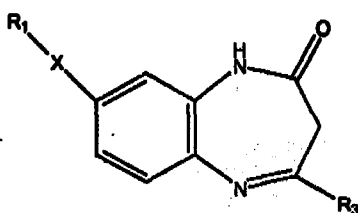
La expresión "anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones" abarca tiofeno, furano, tiazol, piridina, piridina parcialmente hidratada, por ejemplo 2-piridona, piridina parcialmente hidrogenada, por ejemplo tetrahidropiridina, heterociclos aromáticos de 5 eslabones que contengan hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N, abarcando imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo; pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo; 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo; 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1,2-oxazol-3-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-2-ilo; 1,2,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo; 1,2,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo; tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, tetrazol-5-ilo;

Los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden fabricarse de acuerdo con los siguientes métodos:

Reivindicaciones

00-77374.

1. Compuestos de fórmula general I



En donde

X es un enlace sencillo o un grupo etinodiilo, 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 sea un grupo etinodiilo,

R₁ es alquilo (C₁ -C₇), opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo (C₃ -C₅), opcionalmente sustituido con hidroxilo; cicloalquenilo (C₃ -C₅), opcionalmente sustituido con oxo, alquenilo (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, dihidropirranilo opcionalmente sustituido con metanosulfonilo, acetilo, ter-butoxicarbonilo ó ter-butil carbonilo.

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,