

Q.F



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-130260

54. TÍTULO

ESPIROBENZAREPINAS SUSTITUIDAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D223/00, 223/14, A61K31/55, 31/015
31/166, A61P9/00, 9/08.

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

DIC. 27. 2005

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 17-01-06

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgica.
Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica.
Lugar de Constitución : Belgica
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3
REPRESENTANTE
APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

Folio 3

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/019460 Fecha 16 de junio de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/037795 A3 Fecha 28 de abril de 2005

6 **TÍTULO (54)** ESPIROBENZAZEPINAS SUSTITUIDAS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 223/00, A61K 31/55, A61P 9/00, 9/08
C07D 223/14, A61K 31/015, 31/166

8 **Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Estados Unidos de América

17 de junio de 2003

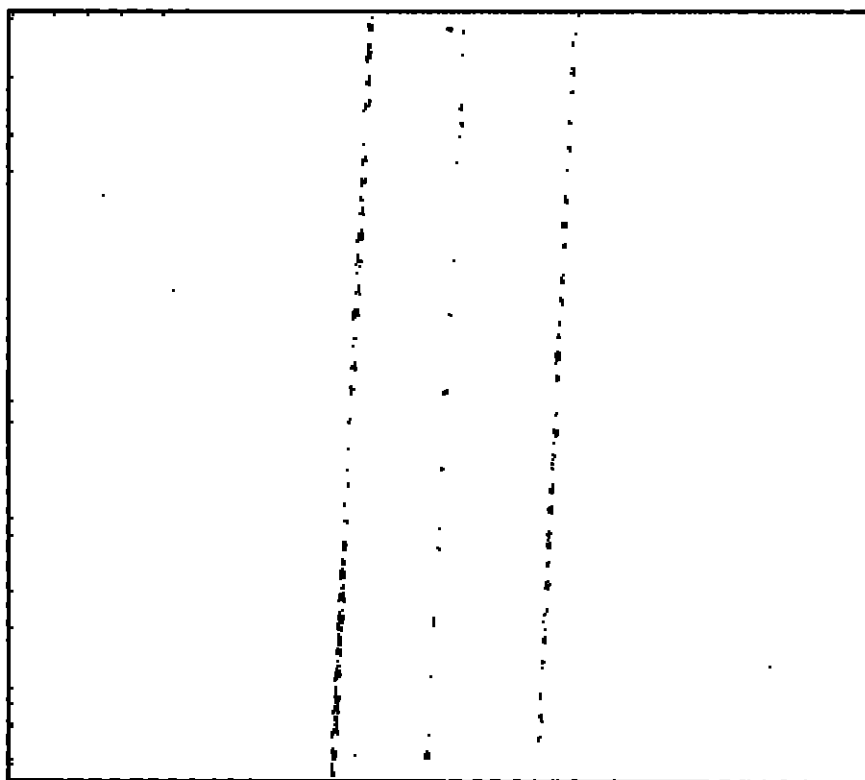
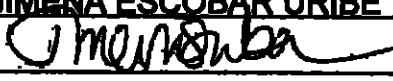
60/479.378

SI ☒ NO ☐

9 **Comprobante de pago No.** 05 - 96.198

Fecha 19 de diciembre de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros " Opinión escrita ".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2917/PCT

2917

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

VIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,198
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05130260 00000000 Folios: 91
Fecha (AMD): 2005-12-27 14:19:02
Trámite : 011 ACT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

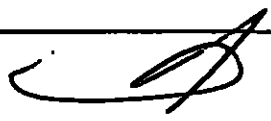
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43138723	19/12/2005	7,825,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **PATEL, Mona**
(201 Tomahawk Court, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América);
- 2.) **RYBCZYNSKI, Philip, J.**
(29 Tuscarora Trail, Branchburg, New Jersey 08876, Estados Unidos de América);
- 3.) **XIANG, Min, Amy**
(29 Forest Avenue, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada "**ESPIROBENZAZEPINAS SUSTITUIDAS**".

Clase: C07D 223/00


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención está dirigida a benzazepinas sustituidas no peptídicas de la fórmula (I), que son útiles como antagonistas de receptor de vasopresina para tratar condiciones asociadas con actividad de receptor de vasopresina tales como aquellas que involucran resistencia vascular incrementada e insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, hiponatremia e hipertensión, entre otras descritas; también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) y métodos para tratar condiciones tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, hiponatremia, vasoespasmo renal, insuficiencia renal, nefropatía diabética, edema cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis o retención de agua.

15

20

JJ

P05/2108F

ESPIROBENZAZEPINAS SUSTITUIDAS

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a espirobenzazepinas sustituidas no peptídicas novedosas útiles como, por ejemplo, antagonistas de receptor de vasopresina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

La vasopresina es una hormona no peptídica que es secretada principalmente desde la glándula pituitaria posterior. La hormona afecta sus acciones a través de los subtipos de receptor vascular V-1 y renal V-2. Las funciones de la vasopresina incluyen contracción del útero, vesícula biliar y

15 músculo liso; estimulación de desdoblamiento de glucógeno en el hígado; inducción de agregación de plaquetas; liberación de corticotropina de la pituitaria anterior y estimulación de reabsorción de agua renal. Como un neurotransmisor dentro del sistema nervioso central (SNC), la vasopresina puede afectar el comportamiento agresivo, comportamiento sexual, la

20 respuesta al estrés, comportamiento social y la memoria. El receptor V-1a media los efectos del sistema nervioso central, contracción de músculo liso y efectos glicogenolíticos hepáticos de la vasopresina, mientras que el receptor V-1 b media los efectos de la pituitaria anterior de la vasopresina. El receptor

V-2, supuestamente encontrado sólo en el riñón, afecta las acciones antidiuréticas de la vasopresina a través de la estimulación de adenilato ciclasa (Liebsch, G et al Neurosci. 1996, 217, 101).

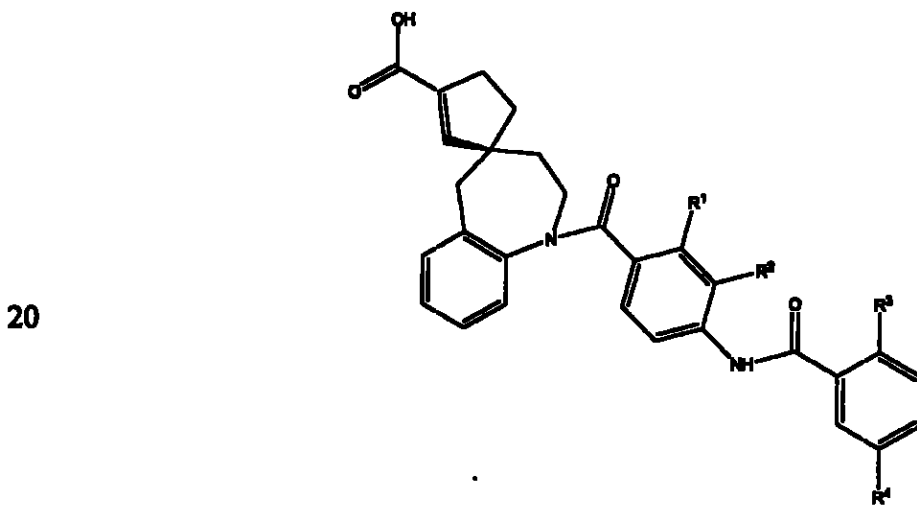
Los niveles elevados de vasopresina en el plasma parecen jugar
5 un papel en la patogénesis de insuficiencia cardiaca congestiva (P. A. Van
Zwieten, *Progr. Pharmacol. Clin. Pharmacol.* 1990, 7, 49). Como un progreso
hacia el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva, los antagonistas de
receptor V-2 de vasopresina no peptídicos han inducido baja acuarenesis de
osmolalidad y han reducida la resistencia periférica en perros conscientes con
10 insuficiencia cardiaca congestiva (H. Ogawa, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3547).
En ciertos estados patológicos, los niveles de vasopresina en el plasma
pueden ser inapropiadamente elevados para una osmolalidad dada, dando así
por resultado retención de agua renal e hiponatremia. La hiponatremia,
asociada con condiciones edematosas (cirrosis, insuficiencia cardiaca
15 congestiva, insuficiencia renal), puede estar acompañada por el síndrome de
secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). El tratamiento de
ratas comprometidas con SIADH con un antagonista de vasopresina V-2 han
corregido su hiponatremia existente (G. Fujisawa, *Kidney Int.* 1993, 44 (1),
19). Debido en parte a las acciones contráctiles de la vasopresina en su
20 receptor V-1 en la vasculatura, los antagonistas de vasopresina V-1 han
reducido también la presión sanguínea como un tratamiento potencial para
hipertensión. Los antagonistas de receptor de vasopresina conocidos han
incluido YM-087 (Yamanouchi); VPA-985, WAY-140288, y CL-385004

(American Home Products); SR-121463 (Sanofi-Synthelabo); y OPC 31260, OPC 41061, y OPC 21268 (Otsuka).

Por lo tanto, los antagonistas de receptor de vasopresina son útiles como terapéuticos en las condiciones de hipertensión, hiponatremia, 5 insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, insuficiencia renal, nefropatía diabética, edema e isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis, y retención de agua. Condiciones adicionales pueden incluir síndrome nefrótico, lesiones del sistema nervioso central, 10 dismenorrea, agresión, ansiedad y trastornos obsesivo-compulsivos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos representados 15 por la siguiente fórmula I:



en donde uno de R^1 y R^2 es H y el otro es H, NR^5R^6 , alcoxi de C_{1-6} , hidroxí, o halo; en donde cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H o alquilo de C_{1-3} ;

R^3 es cloro;

- 5 R^4 es cloro, fluoro, metoxi o metilo;
o un éster de C_{1-6} , amida de C_{1-6} , o di(alquilo de C_{1-6})amida o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas de receptor de vasopresina que son útiles, en general, en estados de enfermedad
10 de trastornos del oído interno, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, hiponatremia, vasoespasmo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, insuficiencia renal, nefropatía diabética, edema cerebral e isquemia, accidente cerebrovascular, trombosis, retención de agua, agresión, trastornos obsesivo-compulsivos, dismenorrea,
15 síndrome nefrótico, y lesiones del sistema nervioso central.

Preferiblemente, el estado de enfermedad se selecciona de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, e hiponatremia.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica
20 que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos de la fórmula I anteriormente descritos, y una composición farmacéutica hecha mezclando uno o más de los compuestos de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a

un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualesquiera de los compuestos anteriormente descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención además provee métodos para usar un compuesto o
5 composición de la invención. Por ejemplo, una modalidad de la invención es un método para tratar una condición asociada con actividad de receptor de vasopresina, tal como una condición mediada por antagonismo de vasopresina, en un sujeto que necesita el mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los
10 compuestos descritos o las composiciones farmacéuticas descritas.

Otra modalidad de la invención es un método para inhibir el inicio o progresión de una condición asociada con actividad de receptor de vasopresina en el sujeto, que comprende administrar al sujeto una dosis profilácticamente efectiva de la composición farmacéutica de un compuesto de
15 la fórmula I.

Una ilustración adicional de la invención es un método para tratar una condición seleccionada de hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca, hiponatremia, vasoespasmo coronario, isquemia cardiaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, insuficiencia renal, nefropatía
20 diabética, edema cerebral, cerebral isquemia, accidente cerebrovascular, trombosis, y retención de agua en un sujeto que necesita el mismo, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas

anteriormente descritos. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto administrar para tratar cualquiera de estas condiciones es de aproximadamente 0.05 a 1 g por día.

Otras modalidades y características de la invención se describen en la siguiente descripción detallada, ejemplos, y las reivindicaciones anexas.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de espirobenzazepina sustituida no peptídica que son útiles como antagonistas de receptores de vasopresina. Particularmente, estos compuestos de espirobenzazepina sustituida inhiben la unión de vasopresina a receptores V-1a, V-1b, y/o V-2, y preferiblemente receptores V-1a, y V-2. Los compuestos de esta invención también muestran actividad funcional por su capacidad para inhibir movilización de calcio intracelular y acumulación de AMPc inducida por arginina-vasopresina (AVP) en células HEK-293 transfectadas que expresan receptores V-1a y V-2 humanos respectivamente.

Los compuestos de espirobenzazepina sustituida no peptídica de la presente invención son antagonistas de receptor de vasopresina. En una modalidad preferida, los compuestos son oralmente activos. En otra modalidad preferida, los compuestos tienen la capacidad para bloquear la unión de vasopresina a V-1a y V-2 a un mayor grado que a V-1b. Como lo demuestran los resultados de los estudios farmacológicos descritos más

adelante, los compuestos muestran la capacidad para bloquear unión de vasopresina a V-1a y/o V-2 recombinante, y por lo tanto son útiles como terapéuticos o profilácticos contra condiciones tales como agresión, trastornos obsesivo-compulsivos, hipertensión, dismenorrea, hiponatremia, insuficiencia

5 cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, insuficiencia renal, edema, isquemia, accidente cerebrovascular, trombosis, retención de agua, síndrome nefrótico, ansiedad y lesiones del sistema nervioso central.

10 **A. Términos**

Los siguientes términos se definen a continuación y por su uso a lo largo de esta descripción.

"Alquilo" incluye hidrocarburos de cadena recta, ramificada o cíclicos opcionalmente sustituidos con por lo menos un hidrógeno removido

15 para formar un grupo radical. Los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilopropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc. El alquilo incluye cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Por ejemplo, alquilo de C₃ incluye n-propilo, isopropilo, y ciclopropilo; alquilo de C₄ incluye n-butilo,

20 isobutilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, y metilociclopropilo.

"Alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena recta, ramificada o cíclico opcionalmente sustituido con un oxígeno terminal enlazando el grupo alquilo al resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,

butoxi, t-butoxi, pentoxi, etc. "Aminoalquilo", "tioalquilo", y "sulfonilalquilo" son análogos a alcoxi, reemplazando el átomo de oxígeno terminal del alcoxi con NH (o NR), S, SO y SO₂, respectivamente.

"Halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo, y
5 preferiblemente fluoro o cloro. Como un sustituyente en un grupo alquilo, con uno o más átomos de halógeno, el halógeno puede proveer grupos mono-, di- y tri-sustituidos tales como trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilolio, difluorometoxi o fluorometilolio.

"Sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables",
10 incluyen sales de carboxilato, sales de adición de aminoácido, ésteres, y amidas que están dentro de una relación razonable de riesgo/beneficio, farmacológicamente efectivas y adecuadas para contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica extraordinaria. Estas sales, ésteres y amidas pueden ser, por ejemplo, sales, ésteres y amidas de
15 alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo, heteroarilo de C₂₋₁₀, o heterocíclicas no aromáticas de C₂₋₁₀. Esteres farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen ésteres de alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo y fenil-alquilo(C₁₋₆). Esteres preferidos incluyen ésteres metílico y etílico. Otros ejemplos incluyen ésteres o amidas de alquilo de C₁₋₈, alquilo
20 de C₁₋₅, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₃. Con respecto a dialquilamidas, cada grupo alquilo se selecciona independientemente.

Sales representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, perclorato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato,

oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, boronato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, metansulfonato, pamoato, salicilato, sacarínico y laurilsulfonato. Estos pueden incluir cationes de metal alcalino y
5 alcalinotérreo tales como sodio, potasio, calcio, y magnesio, zinc, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina tales como tetrametilo amonio, metiloamina, trimetiloamina, y etiloamina. Véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66 : 1-19; "Handbook of Pharmaceutical Salts-Properties, Selection, y Use" P.
10 Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth-Eds., Wiley-VCH Publishers, Zurich, Suiza que se incorporan aquí por referencia.

Amidas farmacéuticamente aceptable representativas de la invención incluyen aquellas derivadas de amoniaco, alquilaminas de C₁₋₈ primarias y di(alquilo de C₁₋₈)aminas secundarias. Las dialquilamidas tienen
15 dos grupos alquilo que se pueden seleccionar independientemente (v.gr., metilopropilamida). Las aminas secundarias incluyen porciones de anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 ó 6 miembros tales como morfolinilo que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas se derivan de amoniaco,
20 alquilaminas primarias de C₁₋₃, y di(alquilo de C₁₋₂)aminas.

"Paciente" o "sujeto" incluye mamíferos tales como humanos y animales (perros, gatos, caballos, ratas, conejos, ratones, primates no humanos) que necesitan observación, experimentación, tratamiento o

prevención en conexión con la enfermedad o condición pertinente. Preferiblemente, el paciente o sujeto es un humano.

"Composición" incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas así como cualquier
5 producto que resulte de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" (o "cantidad profilácticamente efectiva") significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en
10 un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico, que incluye alivio (o prevención, o retraso o inhibición de inicio) de los síntomas de la condición o trastorno que está siendo tratado.

"Cantidad profilácticamente efectiva" significa aquella cantidad
15 de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico, que incluye prevención, o retraso o inhibición de inicio de los síntomas de la condición o o trastorno que está siendo tratado.

20 Con respecto a los diversos radicales en esta descripción y en las reivindicaciones, se hacen tres observaciones generales. La primera observación se refiere a la valencia. Como con todos los radicales hidrocarburo, ya sean saturados, insaturados o aromáticos, y ya sea o no

cíclicos, de cadena recta o ramificada, y también de manera similar con todos los radicales heterocíclicos, cada radical incluye radicales sustituidos de ese tipo y radicales monovalentes, bivalentes y multivalentes como lo indica el contexto de las reivindicaciones. El contexto indicará que el sustituyente es un
5 radical alquileo o hidrocarburo con por lo menos dos átomos de hidrógeno removidos (bivalentes) o más átomos de hidrógeno removidos (multivalentes).

Segundo, por radicales o fragmentos de estructura, como se define aquí, se entiende que incluyen radicales o fragmentos de estructura sustituidos. Los hidrocarburos incluyen radicales monovalentes que contienen
10 carbono e hidrógeno tales como alquilo alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo (ya sea aromáticos o insaturados), así como radicales divalentes (o multivalentes) correspondientes tales como alquileo, alquenileno, fenileno, etc. Los heterocarburos incluyen radicales monovalentes y divalentes (o multivalentes) que contienen carbono, opcionalmente
15 hidrógeno, y por lo menos un heteroátomo. Ejemplos de hidrocarburos monovalentes incluyen acilo, aciloxi, alcoxiacilo, heterociclilo, heteroarilo, aroilo, benzoilo, dialquilamino, hidroxialquilo, etc. Usando "alquilo" como un ejemplo, por "alquilo" se debe entender que incluye alquilo sustituido que tiene una o más sustituciones, tales como entre 1 y 5, 1 y 3, ó 2 y 4 sustituyentes.
20 Los sustituyentes pueden ser los mismos (dihidroxi, dimetilo), similar (clorofluoro), o diferentes (clorobencil- o aminometil-sustituidos). Ejemplos de alquilo sustituido incluyen halogenoalquilo (tales como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo, y 3-

iodociclopentilo), hidroxialquilo (tales como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, aminoalquilo (tales como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, y 2-aminopropil), nitroalquilo, alquilalquilo, etc. Un grupo di
5 seleccionados, para formar, por ejemplo, metilopropilamino y isopropilmetiloamino, además de grupos dialquilamino que tienen dos de los mismos grupos alquilo tales como dimetilamino o dietilamino.

De conformidad con una modalidad, los hidrógenos en los anillos en la fórmula I que no son asignados (v.gr., no son R^1 , R^2 , R^3 o R^4) no son
10 sustituidos.

Tercero, sólo se pretenden compuestos estables.

B. Compuestos

La presente invención se refiere a benzazepinas sustituidas de la
15 fórmula I en la sección de Breve Descripción de la Invención que tienen actividad farmacéutica, tales como antagonistas de $V1a/V2$. Ejemplos de compuestos incluyen aquellos en donde: (a) R^2 es amino; (b) R^1 o R^2 (o preferiblemente R^2) es un alcoxi de C_{1-6} , o un alcoxi de C_{1-5} , o un alcoxi de C_{1-4} o un alcoxi de C_{1-3} ; (c) R^1 o, preferiblemente, R^2 es metoxi, etoxi, propoxi,
20 isopropoxi, ciclopropoxi, butoxi, isobutoxi, ciclobutoxi, ciclopropilmetoxi o t-butoxi; (d) R^2 es metoxi o etoxi; (e) R^4 es fluoro, cloro o metilo; (f) R^4 es fluoro o cloro; (g) R^4 es fluoro; (h) R^2 es metoxi, etoxi o isopropoxi y R^4 es fluoro, cloro o metilo; (i) R^2 es metoxi o etoxi y R^4 es fluoro, cloro o metilo; (j) R^2 es

metoxi o etoxi y R^4 es fluoro o cloro; (k) R^2 es metoxi o etoxi y R^4 es fluoro o metilo; (l) R^2 es metoxi o etoxi y R^4 es fluoro; (m) el compuesto es un compuesto de fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; (n) el compuesto es un compuesto de la fórmula I, o una sal
 5 farmacéuticamente aceptable del mismo; (o) los compuestos de la fórmula I no son adicionalmente sustituidos; (p) cualquier grupo alquilo o alquileo del compuesto puede ser sustituido con halógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, amino, o ciano; (q) R^2 es H, hidroxilo, amino, alcoxi de C_{1-4} , o halógeno; (r) R^1 es H; (s) en donde (q) y (r) se aplican; (t) en donde pueden ocurrir sustituciones en el
 10 carboxilo; (u) sólo en R^2 y R^4 ; (v) sólo en el anillo de espiro de 5 miembros; (x) en donde (t) y (u) se aplican; (y) en donde (t), (u) y (v) se aplican; (z) R^1 o R^2 (o preferiblemente R^2) es amino, metilamino, etilamino, n-propilamino, ciclopropilamino, o isopropilamino; (aa) R^1 o, preferiblemente, R^2 es dimetilamino, metiloetilamino, metilo (n-o iso-propil)amino, dietilamino, etil(iso- o
 15 n-propil)amino, o dipropilamino (bb) R^2 es metilamino, dimetilamino, o etilamino; (cc) o combinaciones de dos, tres o cuatro de cualquiera de los anteriores (a) a (bb).

Los compuestos de la invención pueden incluir además aquellos en donde R^4 también puede ser H, o en donde R^3 también puede ser fluoro,
 20 bromo, metilo, amino, metilamino, dimetilamino, halometilo, hidroxilo, metilotio (CH_3S-), ciclopropilo o metoxi.

Ejemplos de compuestos preferidos incluyen:

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoyl-3-metoxi-4-aminobenzoyl)-4-aza-3'-

(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

(*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-etoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-

(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

(*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-isopropoxi-4-aminobenzoil)-4-

5 aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

(*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-

(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

(*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-

[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

10 (*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-

(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

(*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-

(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

(*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-2-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-

15 (carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

(*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-2-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-

(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

(*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-2-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-

(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

20 (*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-2-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-

(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

(*R*)-4-(2-Cloro-5-metilobenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-

3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

- (*R*)-4-(2-Cloro-5-metilbenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- (*R*)-4-(2-Cloro-5-metilbenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- 5 (*R*)-4-(2-Cloro-5-metilbenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- (*R*)-4-(2-Cloro-5-metilbenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- (*R*)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-10 3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- (*R*)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- (*R*)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- 15 (*R*)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- (*R*)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- (*R*)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- 20 (*R*)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno
- (*R*)-4-(2,5-Diclorobenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-

[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno

(*R*)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-

(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; y

(*R*)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-

5 (carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno.

Muy preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de los compuestos objetivo del ejemplo 6 y ejemplo 7; o el compuesto es el compuesto objetivo del ejemplo 7; o muy preferiblemente aún, el compuesto de la invención es el compuesto objetivo del ejemplo 6.

10 La invención se refiere, entre otras cosas, al descubrimiento de que un 2-clorofenilo terminal con una sustitución adicional en la posición 5 parece ser especialmente ventajosa para actividad de V-1a/V-2 dual, en comparación con, por ejemplo, un 2-clorofenilo monosustituido, o un 2-metilo, 5-fluoro-fenilo sustituido. Preferiblemente, el compuesto es selectivo, con
15 buena biodisponibilidad y baja toxicidad hepatobiliar.

La invención también se refiere al descubrimiento de que el anillo de espiro preferiblemente tiene una configuración (*R*), como se requiere por la fórmula I.

En donde los compuestos de conformidad con esta invención
20 tienen por lo menos un centro estereogénico, por consiguiente pueden existir como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros estereogénicos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se debe entender que todos esos isómeros y mezclas de los mismos son abarcados

dentro del alcance de la presente invención. Sin embargo, la fórmula I especifica la geometría del carbono del espiro (R) y sólo se contempla (R) para la modalidad preferida de la invención.

5 **Compuestos relacionados**

La invención provee los compuestos descritos y estrechamente relacionados, formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos, formas tales como sales, ésteres, amidas, ácidos, hidratos o solvatos de los mismos; formas cubiertas o protegidas; y mezclas racémicas,
10 o formas enantioméricamente u ópticamente puras. Los compuestos relacionados también incluyen compuestos de la invención que han sido modificados para ser detectables, v.gr., isotópicamente marcados con ^{18}F para usarse como una sonda en tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT).

15 La invención también incluye compuestos descritos que tienen uno o más grupos funcionales (v.gr., hidroxilo, amino o carboxilo) cubiertos por un grupo protector. Véase, v.gr., Greene y Wuts, Protective Groups en Organic Synthesis, 3a. ed., (1999) John Wiley & Sons, NY. Algunos de éstos compuestos cubiertos o protegidos son farmacéuticamente aceptables; otros
20 serán útiles como intermediarios. Los intermediarios sintéticos y procedimientos descritos aquí, y modificaciones menores de los mismos, también están dentro del alcance de la invención.

Grupos protectores de hidroxilo

La protección para el grupo hidroxilo incluye éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos, éteres etílicos sustituidos, éteres bencílicos sustituidos, y éteres silílicos.

5

Eteres metílicos sustituidos

Ejemplos de éteres metílicos sustituidos incluyen metoximetilo, metiltiometilo, t-butiltiometilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, t-butoximetilo.

10

Eteres etílicos sustituidos

Ejemplos de éteres etílicos sustituidos incluyen 1-etoxietilo, 1-metilo-1-metoxietilo, 1-metilo-1-benciloxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo y bencilo.

15

Eteres bencílicos sustituidos

Ejemplos de éteres bencílicos sustituidos incluyen p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, p-halogenobencilo, 2, 6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, difenilmetilo.

20

Esteres

Además de los éteres, un grupo hidroxilo puede ser protegido como un éster. Ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato,

acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, phenoxiacetato, p-clorophenoxiacetato, benzoato.

Sulfonatos

5 Ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metansulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato.

Grupos protectores de amino

La protección para el grupo amino incluye carbamatos, amidas y
10 grupos protectores de -NH especiales.

Ejemplos de carbamatos incluyen carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos de digestión asistida, carbamatos de digestión fotolítica, derivados de tipo urea, y carbamatos diversos.

15 Carbamatos

Ejemplos de carbamatos de metilo y etilo incluyen metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, y 4-metoxifenacilo.

Etilo sustituido

20 Ejemplos de carbamatos de etilo sustituido incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo, t-butilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromobencilo, p-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo y difenilmetilo.

Digestión fotolítica

Ejemplos de digestión fotolítica incluyen m-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, y fenil(o-nitrofenil)metilo.

5

Amidas

Ejemplos de amidas incluyen N-formilo, N-acetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamida, N-benzoilo, N-p-fenilbenzoilo, y ftaloilo.

10

Protección para el grupo carbonilo

Acetales y cetales cíclicos

Ejemplos de acetales y cetales cíclicos incluyen 1,3-dioxanos y 5-metiloen-1,3-dioxano.

15

Protección para el grupo carboxilo

Esteres

Esteres de metilo sustituidos

Ejemplos de ésteres de metilo sustituidos incluyen 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metilotiometilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilosilil)etoximetilo, benciloximetilo, fenacilo, p-bromofenacilo, α-metilofenacilo, y p-metoxifenacilo. Ejemplos de ésteres también incluyen ésteres alquílicos de cadena recta o ramificada tales como ter-butilo, etilo,

20

propilo, isopropilo y butilo.

Esteres bencílicos sustituidos

Ejemplos de ésteres bencílicos sustituidos incluyen trifenilmetilo, difenilmetilo, 9-antrilmetilo, 2,4,6-trimetilobencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, piperonilo, 4-picolilo y p-P-bencilo.

Esteres silílicos

Ejemplos de ésteres silílicos incluyen trimetilosililo, trietilosililo, t-butildimetilosililo, i-propildimetilosililo, fenildimetilosililo y di-t-butilmetilosililo.

C. Métodos de síntesis

La invención provee métodos para hacer los compuestos descritos de conformidad con métodos de síntesis orgánica tradicionales así como métodos de síntesis de matriz o combinatorios. Los esquemas 1-3 describen vías de síntesis sugeridas. Usando estos esquemas, los siguientes lineamientos, y los ejemplos, un experto en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado que estén dentro de la invención. Una guía general referente a la síntesis se provee en la siguiente sección; ejemplos específicos con protocolos experimentales detallados se proveen en la sección E Ejemplos. Información de antecedentes también se puede encontrar en el documento WO 02/02531 A1, publicado el 10 de enero

de 2002, e incorporado aquí por referencia.

Un experto en la técnica reconocerá que la síntesis de los compuestos de la presente invención se puede facilitar comprando un intermediario o compuestos intermediarios protegidos descritos en cualquiera de los esquemas que aquí se describen. Un experto en la técnica reconocerá además que durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en "Protective Groups en Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Estos grupos protectores pueden ser removidos en una etapa conveniente usando métodos conocidos en la técnica. Ejemplos de las vías de síntesis descritas incluyen ejemplos de síntesis 1 a 16. Compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos ejemplos pueden ser, y en muchos casos, haber sido, hechos de conformidad con vías similares. Los compuestos descritos son útiles en investigación básica y como agentes farmacéuticos como se describe en la siguiente sección.

La preparación del compuesto 7 se basó en química elucidada en el documento WO 02/02531 A1 y se describe brevemente como sigue. 3-Bencil-3-formilmetilciclohexeno (comercialmente disponible o preparado siguiendo el esquema 1 en la patente de E.U.A. No. 5,753,715) se oxidó al ácido correspondiente. La ciclización intramolecular del ácido dio 3-oxo-[5,5]-

espiro-[4,5]-benzoundec-2'-eno. El reordenamiento de Beckmann de la cetona a través de oxima dio las lactamas regioisoméricas que se separaron por cromatografía en columna para dar 4-aza-3-oxo-[6,5]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno. La lactama se redujo para proveer la benzazepina
5 análoga. La benzazepina puede ser protegida como el tosilato usando cloruro de tosilo y un depurador de ácido tal como piridina o trietilamina en solvente tal como diclorometano o dicloroetano. La ozonólisis puede proveer 3'-formilespirobenzazepina. La oxidación del grupo formilo al ácido carboxílico mediante tratamiento con agentes oxidantes conocidos tales como dicromato
10 de piridinio en dimetiloformamida es seguida por la remoción del grupo tosilato mediante tratamiento con ácido mineral tal como ácidos clorhídrico o bromhídrico. La ciclización selectiva de sal de ácido alcanforsulfónico puede proveer ácido (R)-espirobenzazepincarboxílico que puede ser convertido en el ejemplo 1 al éster etílico correspondiente a través de esterificación de Fischer.
15 Los compuestos de esta invención en donde R^1 o R^2 es H, halógeno o alcoxi, se pueden hacer por la química mostrada en el esquema de reacción 1. Un ácido carboxílico de la fórmula general 1 se puede comprar o sintetizar por métodos descritos en la literatura, después proteger mediante conversión a un éster de la fórmula general 2 mediante tratamiento con, por
20 ejemplo, un agente alquilante tal como sulfato de dimetilo y una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como acetona a una temperatura entre ambiente y reflujo. Alternativamente, el éster de la fórmula general 2 puede ser sintetizado con metanol y un ácido mineral tal como ácido

clorhídrico o sulfúrico a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C. El grupo nitro en a compuesto de la fórmula general 2 puede ser reducido bajo las condiciones apropiadas a la amina correspondiente de la fórmula general 3, con condiciones tales como

5 hidrogenación catalítica en un solvente tal como acetato de etilo, metanol o etanol, un catalizador tal como paladio sobre carbón, e hidrógeno gaseoso bajo 1 a 20 atmósferas de presión, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C. La amina de la fórmula general 3 es convertida a la amida correspondiente de la fórmula general 5 con un cloruro

10 de benzoilo apropiadamente sustituido de la fórmula general 4 y una base orgánica tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C. El cloruro de benzoilo de la fórmula general 4 puede ser comprado o sintetizado por métodos de la literatura como el cloruro ácido,

15 o como el ácido carboxílico correspondiente, después convertido al cloruro ácido mediante tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo ya sea en forma neta o en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C. El éster de la fórmula general 5 puede ser

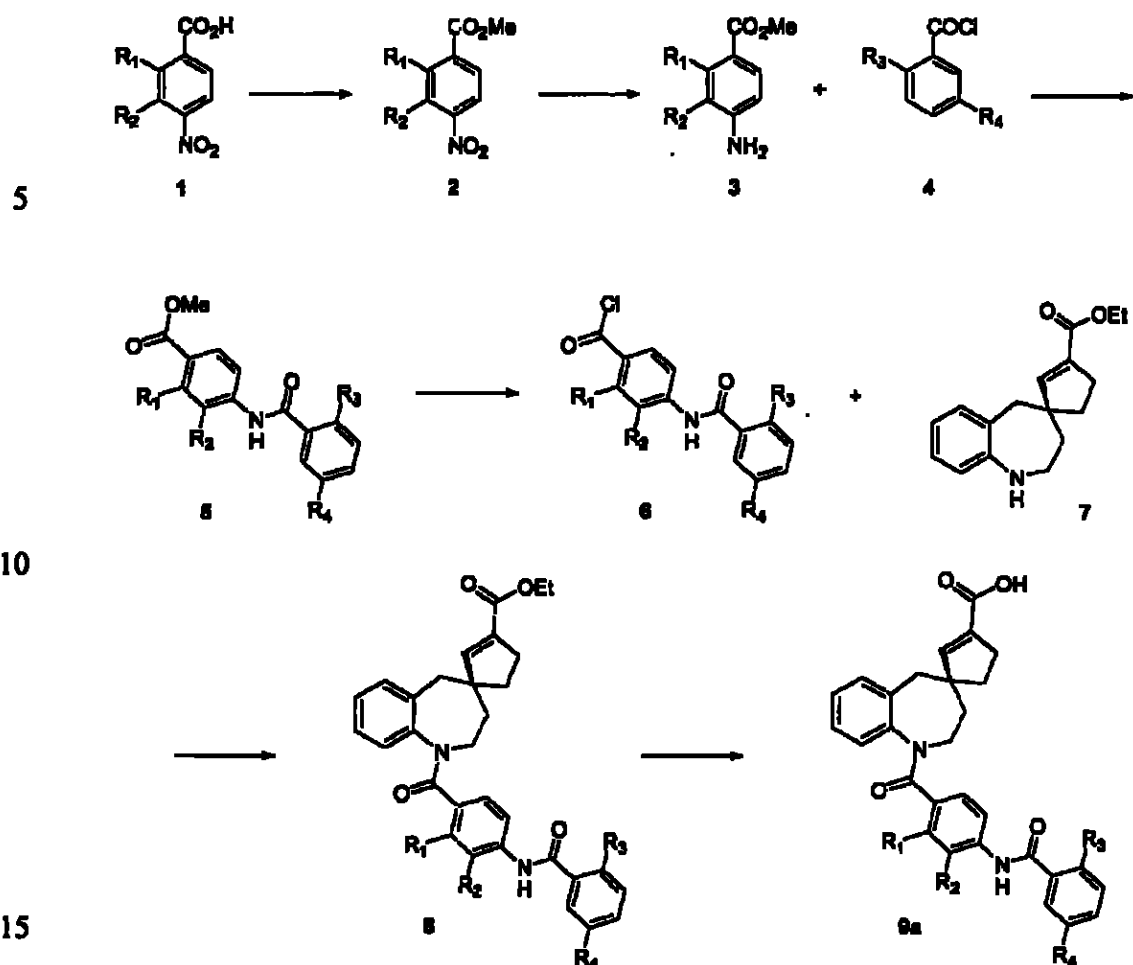
20 convertido al cloruro ácido de la fórmula general 6 en dos pasos. Primero, el éster puede ser saponificado al ácido carboxílico con a base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en agua y un solvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, etanol, o alguna combinación de

solventes, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 80°C. Segundo, el ácido carboxílico es convertido a un cloruro ácido de la fórmula general 6 mediante tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo ya sea en forma neta o en un

5 solvente tal como diclorometano o dicloroetano, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C. El cloruro ácido obtenido se trata con compuesto 7 en una base orgánica ligera tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C, para dar a compuesto de la

10 fórmula general 8. Los productos de la fórmula general 9a se obtienen de compuestos de la fórmula general 8 por saponificación con a base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en agua y un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, dioxano, etanol o alguna combinación de solventes, a temperaturas que varían de temperatura

15 ambiente a aproximadamente 80°C. El tratamiento acuoso con un mineral ácido tal como ácido clorhídrico da el producto final de la fórmula general 9a.

ESQUEMA 1

Los compuestos de esta invención en donde R^1 o R^2 es H, halógeno, o alcoxi, también se pueden hacer mediante la química mostrada en el esquema 2. Un ácido carboxílico de la fórmula general 1 se puede comprar o sintetizar por métodos descritos en la literatura, después convertir

20 al cloruro ácido correspondiente de la fórmula general 10 mediante tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo ya sea en forma neta o en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano, a

temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C. El compuesto de la fórmula general 10 se puede tratar con compuesto 7 y una base orgánica tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas que varían de temperatura ambiente a

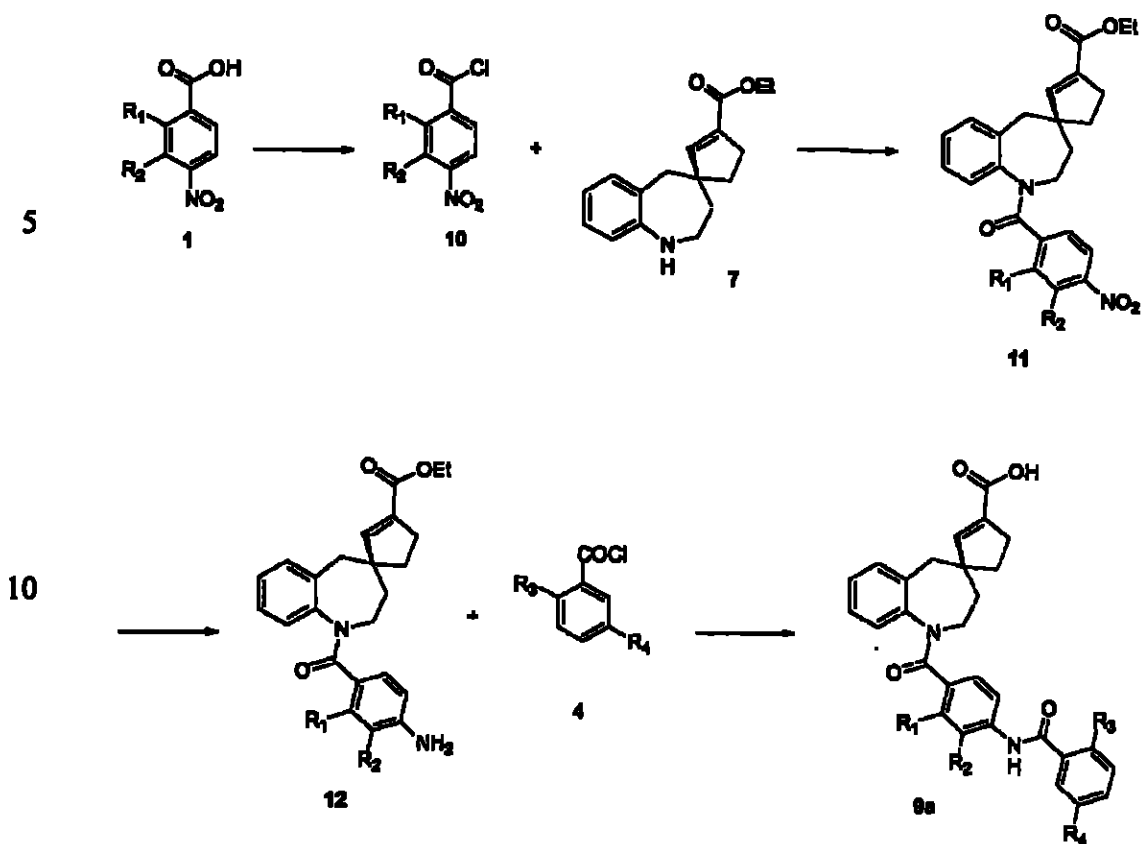
5 aproximadamente 60°C, para dar a compuesto de la fórmula general 11. El grupo nitro en los compuestos de la fórmula general 11 puede ser reducido a una amina de la fórmula general 12, con un reactivos tales como cloruro de estaño (II) en un solvente alcohólico, tal como metanol, etanol, propanol y similares, con la advertencia de que cuando R^2 es un alcóxido, el producto de

10 reacción puede ser una mezcla del alcóxido original y el alcóxido del solvente alcohólico. Un compuesto de la fórmula general 12 puede ser convertido al producto de la fórmula general 9a en dos pasos. Primero, la amina puede ser convertida a la amida correspondiente mediante tratamiento con un cloruro ácido de la fórmula general 4 (de la descripción del esquema 1) y una base

15 orgánica tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C. El intermediario formado se puede tratar con a base, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio en agua y un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, dioxano, etanol, o alguna

20 combinación de solventes, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 80°C. El tratamiento acuoso con un mineral ácido tal como ácido clorhídrico da el producto final de la fórmula general 9a.

ESQUEMA 2

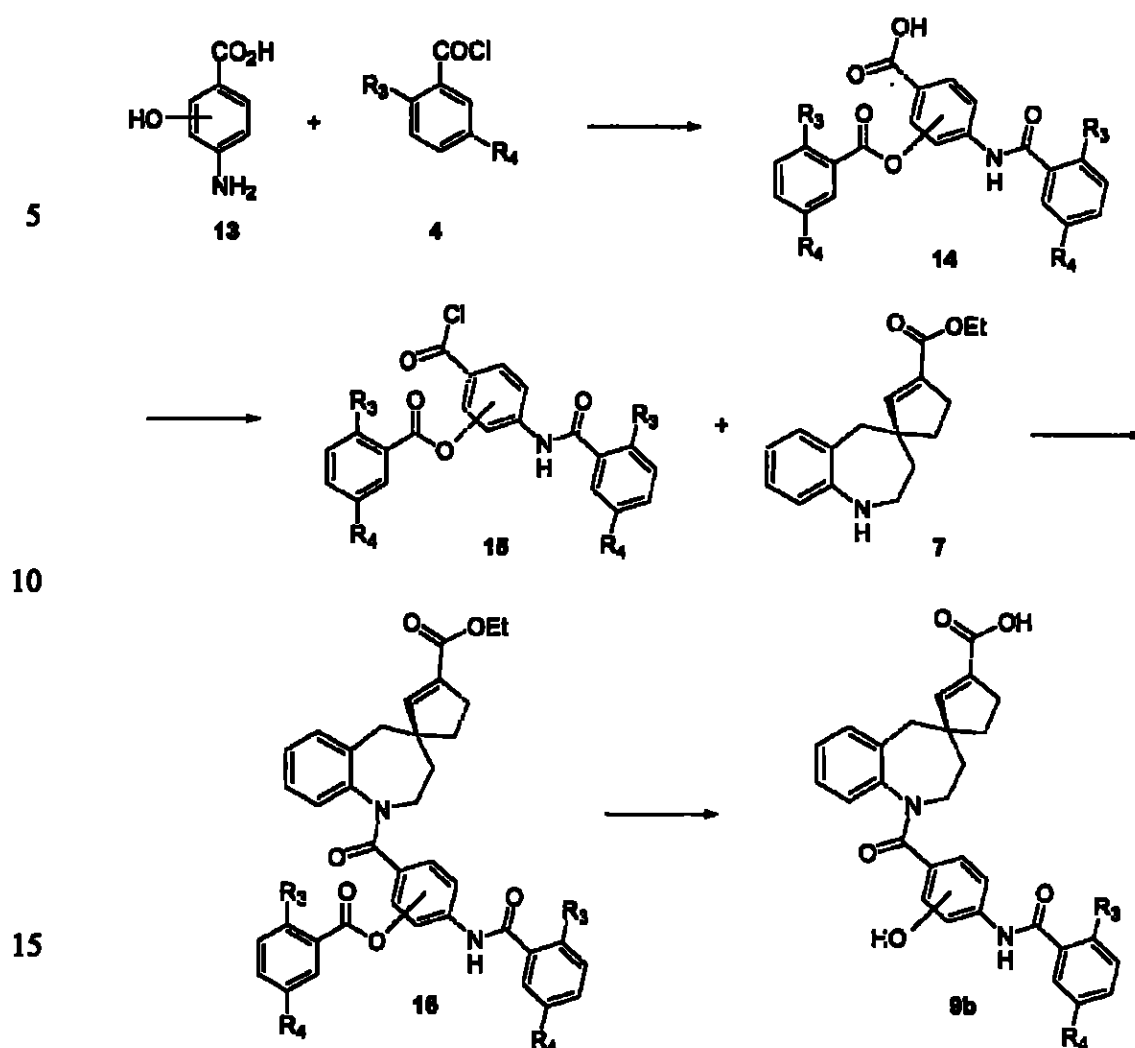


Los compuestos de esta invención en donde R¹ o R² son hidroxilo se podrían hacer mediante la química delineada en el esquema 3. Un ácido de la fórmula general 13 se podría tratar con un cloruro ácido de la fórmula general 4 (de la descripción en el esquema 1) y una base orgánica tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C, para dar a compuesto de la fórmula general 14. Un compuesto de la fórmula general 15 se podría obtener mediante tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo ya sea en forma neta o en un solvente tal

como diclorometano o dicloroetano, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C. Un compuesto de la fórmula general 15 se podría tratar con compuesto 7 y una base orgánica tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas que varían

5 de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C, para dar a compuesto de la fórmula general 16. Los productos de la fórmula general 9b se podrían obtener a partir de los compuestos de la fórmula general 16 por saponificación con a base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en agua y un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, dioxano,

10 etanol o alguna combinación de solventes, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 80°C. El tratamiento acuoso con un mineral ácido tal como ácido clorhídrico daría el producto final de la fórmula general 9b.

ESQUEMA 3

Los compuestos de esta invención en donde R^1 o R^2 es amino o amino sustituido se podrían hacer mediante la química delineada en el

20 esquema 4. Los compuestos de la fórmula general 17 han sido reportados en la literatura y podrían ser convertidos a compuestos de la fórmula general 18 mediante tratamiento con metanol y una cantidad catalítica de un mineral ácido tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico a temperaturas que varían de

temperatura ambiente a aproximadamente 60°C. Los compuestos de la fórmula general 19 entonces podrían obtenerse mediante tratamiento con hidrazina acuosa al 50-100% a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 80°C. Los compuestos de la fórmula general 19

5 entonces podrían ser convertidos a compuestos de la fórmula general 20 con un reactivo tal como (BOC)₂O a ambiente temperatura. La reducción a compuestos de la fórmula general 21 se podría lograr mediante la hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón y hidrógeno gaseoso a presiones de 1 a 20 atmósferas en un solvente tal como metanol,

10 etanol, acetato de etilo y similares a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 50°C. Los compuestos de la fórmula general 21 podrían ser acilados con compuestos de la fórmula general 4 (de la descripción en el esquema 1) y una base orgánica tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas que varían de

15 temperatura ambiente a aproximadamente 60°C, para dar a compuesto de la fórmula general 22. La saponificación a compuestos de la fórmula general 23 se podría lograr con a base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en agua y un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, dioxano, etanol o alguna combinación de solventes, a

20 temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 80°C. El acoplamiento de compuestos de la fórmula general 23 con el compuesto 7 para dar compuestos de la fórmula general 24 se podría llevar a cabo con un reactivo de acoplamiento de carbodiimida tal como DCC o EDC en un

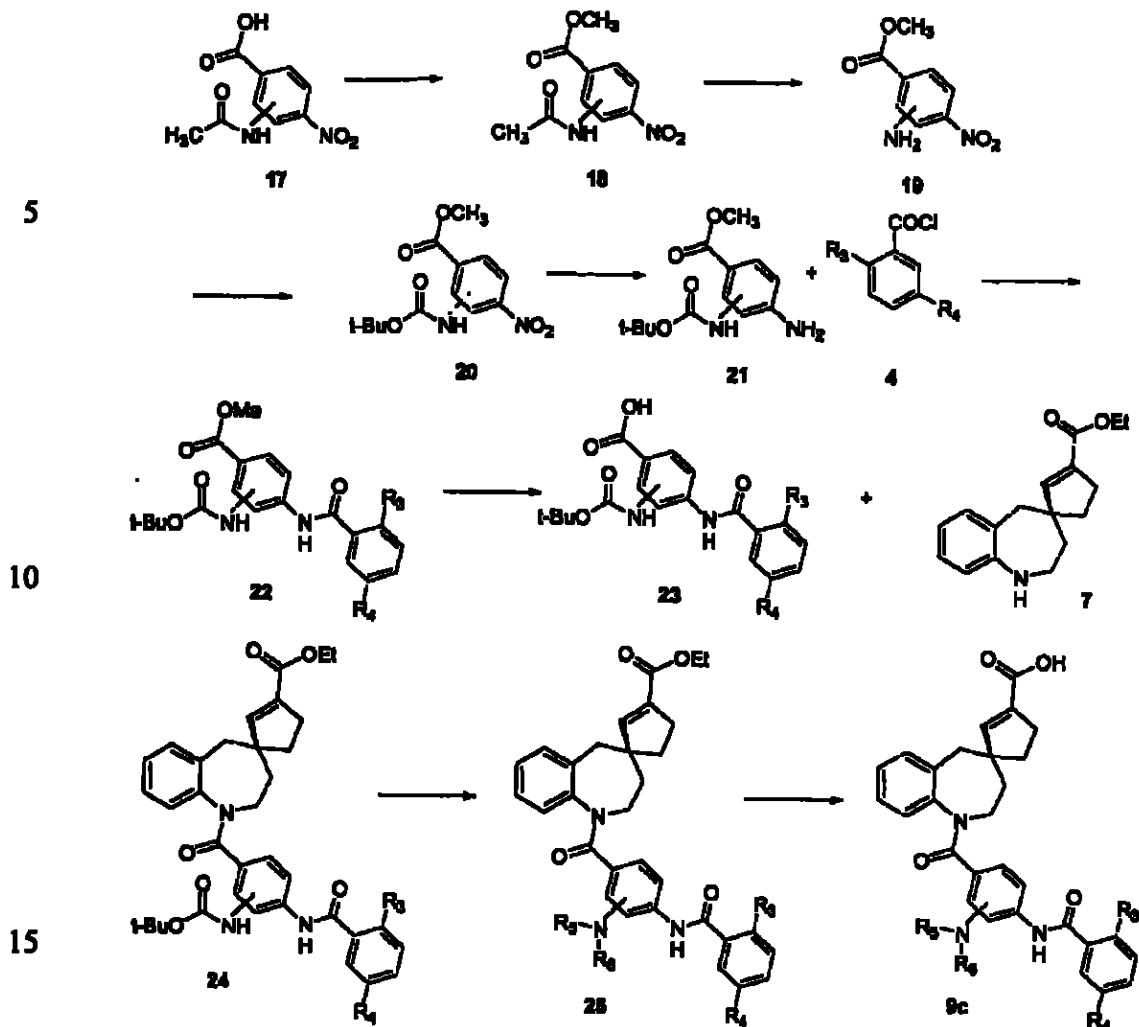
solvente tal como diclorometano, dicloroetano o benceno a temperaturas que varían de temperatura ambiente to 40°C. Los compuestos de la fórmula general 25 en donde R^5 y R^6 son H se podrían obtener a partir de compuestos de la fórmula general 24 mediante tratamiento con un mineral ácido tal como

5 ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en un solvente metanol, etanol, acetato de etilo y similares a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 40°C. Los compuestos de la fórmula general 25 en donde R^5 y R^6 are metilo, etilo, o propilo se podrían obtener mediante tratamiento de compuestos de la fórmula general 24 como antes seguido por aminación

10 reductiva bajo condiciones que favorecen la monoalquilación o dialquilación, con formaldehído, acetaldehído, o propionaldehído, después un agente reductor tal como cianoborhidruro de sodio en un solvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano y similares a temperaturas de 0°C a aproximadamente 40°C. Los productos de la fórmula general 9c se podrían

15 obtener a partir de los compuestos de la fórmula general 25 por saponificación con a base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en agua y un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, dioxano, etanol o alguna combinación de solventes, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 80°C. El tratamiento acuoso con un

20 mineral ácido tal como ácido clorhídrico daría el producto final de la fórmula general 9c.

ESQUEMA 4**D. Uso y formulaciones**

Los compuestos de la fórmula I son útiles en el tratamiento de

20 condiciones tales como hipertensión, hiponatremia, insuficiencia cardiaca congestiva/insuficiencia cardiaca, vasoespasmo coronario, isquemia cardiaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, insuficiencia renal, nefropatía diabética, edema cerebral, cerebral isquemia, accidente cerebrovascular, trombosis, y

retención de agua. La utilidad se puede investigar de conformidad con los procedimientos conocidos en la técnica, tales como aquellos descritos aquí como ejemplos biológicos 1-3 más adelante. La presente invención, por lo tanto, provee un método para tratar cualquiera de las condiciones
5 anteriormente descritas en un sujeto que necesita el mismo, dicho método comprende administrar un compuesto de la fórmula I en una cantidad farmacéuticamente efectiva. El compuesto se puede administrar a un paciente por cualquier vía de administración convencional incluyendo, pero sin limitarse a, intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral.

10 La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprende uno o más compuestos, tales como dos, tres o cuatro, de esta invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta
15 invención, uno o más compuestos de la fórmula I o, por ejemplo, una sal de los mismos, como un ingrediente(s) activo(s), se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de conformidad con técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. La forma del vehículo depende del tipo de administración, v.gr., oral o parenteral, tal como intramuscular. En la
20 preparación de las composiciones en forma de dosis oral, se puede utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Por lo tanto, para preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones, vehículos adecuados y aditivos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes,

agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, capletas, cápsulas de gel y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores y similares. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso generalmente se utilizan vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con azúcar o revestidas con capa entérica mediante técnicas estándares. Para parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como añadir solubilidad o para conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden utilizar vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por dosis unitaria, v.gr., tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para suministrar una dosis efectiva como se describió antes. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por dosis unitaria, v.gr., tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0.1 mg a 1 g de agente(s) activo(s). Ejemplos no limitantes incluyen dosis de 0.2 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.2 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, y 500 mg. Las dosis, sin embargo, se pueden variar dependiendo del

requerimiento de los pacientes, la severidad de la condición que está siendo tratada y el compuesto que está siendo utilizado. El uso de ya sea administración diaria o dosificación post-periódica se puede emplear.

Preferiblemente, estas composiciones están en forma de dosis unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aspersiones de aerosol o líquidas dosificadas, gotas, ampolletas, dispositivos de autoinyector o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede preentar en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, se puede adaptar para proveer una preparación de deposición para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el principal ingrediente activo se mezcla con un vehículo farmacéutico, v.gr. ingredientes de tableteo convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, v.gr. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente a lo largo de la composición de modo que la composición

puede ser fácilmente subdividida en formas de dosis igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida es después subdividida en formas de dosis unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene de 0.1 a aproximadamente 1000 mg o más del

5 ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de las composiciones descritas se pueden revestir o de otra manera combinar para proveer una forma de dosis que dé la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interno y uno de dosis externo, este último estando en forma de una envoltura

10 sobre el primero. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o sea retardado en su liberación. Una variedad de materiales se pueden usar para dichas capas entéricas o revestimientos, dichos materiales incluyendo un número de ácidos

15 poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención se pueden incorporar para administración oral o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente

20 saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados

para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

En donde los procedimientos para la preparación de los
5 compuestos de conformidad con la invención dan origen a una mezcla de
estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas
convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se
pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se
pueden preparar ya sea mediante síntesis enantioespecífica o
10 enantioselectiva, o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, se
resueltos en sus enantiómeros componentes por técnicas estándares, tales
como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal. Los
compuestos también pueden ser resueltos por formación de ésteres
diastereoméricos o amidas, seguido por separación cromatográfica y
15 remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden ser
resueltos usando una columna de CLAR estereogénica.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se
pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis total diaria se puede
administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día, una vez a la
20 semana, cada dos semanas o una vez al mes. Además, los compuestos para
la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el
uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches de la piel
transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser

administrada en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosis, desde luego, será más bien continua que intermitente a lo largo del régimen de dosis.

Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o
5 cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Más aún, cuando se desee o cuando sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes; lubricantes, agentes
dispersantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados
10 incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y
similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa,
15 agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas pueden estar en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente saborizados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las
20 preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados se utilizan cuando se desea la administración intravenosa.

El compuesto de la presente invención también se puede administrar en forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como

vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden
5 suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármaco objetivo. Dichos vehículos pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano,
10 polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidafenol o polilisina de óxido de polietileno sustituida con residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido
15 polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrelazados o anfifáticos de hidrogeles.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de conformidad con los
20 regímenes de dosis establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de trastornos de resistencia vascular.

Las dosis óptimas que han de ser administradas pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el

compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que está siendo tratado, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán por resultado la necesidad de ajustar las dosis.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan.

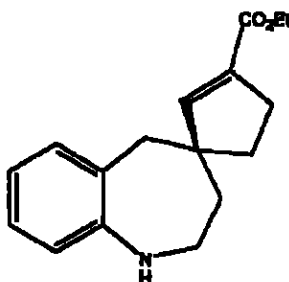
EJEMPLOS

10

EJEMPLO 1

(R)-3-Carboetoxi-4-aza-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (7)

15



A una solución de ácido (*R*)-espirobenzazepinocarboxílico (4 g, 16.5 mmoles) en etanol (200 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (3.35 g, 33 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo recogido en diclorometano (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (200 ml) seguido por NaCl saturado (200 ml) y los extractos de diclorometano resultantes se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se

concentraron bajo vacío. La cromatografía (SiO_2 , eluyente de 25% de acetato de etilo-hexanos) dio 4.25 g de 7 como un aceite claro (4.47 g teórico, 95% de rendimiento).

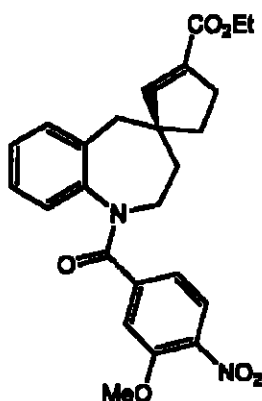
^1H RMN (CDCl_3) δ 7.0 (m, 2H), 6.8 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 1.8 (m, 4H).

EM (ES) m/z 272 (MH) $^+$.

EJEMPLO 2

10 (R)-4-(3-Metoxi-4-nitrobenzoi)-4-aza-3'-(carboetoxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (26)

15



A una solución del éster 7 (4.2 g, 15 mmoles) y trietilamina (6 g, 60 mmoles) en diclorometano (200 ml) a 0°C se añadió cloruro de 4-nitro-3-metoxibenzoilo (6.6 g, 30.7 mmoles) y la mezcla resultante se dejó agitar durante 2 hr con calentamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vació en hidróxido de sodio 1N frío y se extrajo con diclorometano (2x200 ml). Los extractos de diclorometano combinados se lavaron con NaCl,

se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío para dar 5.2 g de 26 como un aceite claro (6.7 g teórico, 77% de rendimiento).

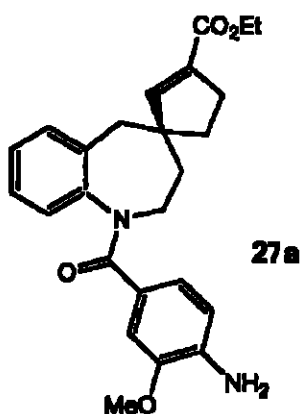
EM (ES) m/z 451 (MH)⁺.

5

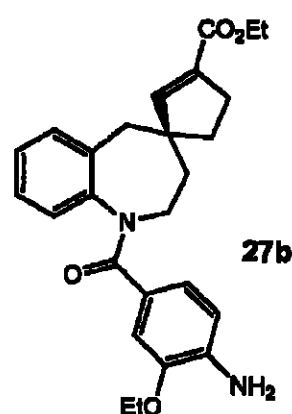
EJEMPLO 3

(R)-4-(3-Metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboetoxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (27a) y (R)-4-(3-etoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboetoxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (27b)

10



15



A una solución de 26 (5.2 g, 11.5 mmoles) en etanol (200 ml) se añadió SnCl₂ (7.7 g, 38 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a reflujo durante 16 hr. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. La cromatografía (SiO₂, eluyente de 50% de acetato de etilo-hexanos) dio 1.5 g de 27a como un sólido blanquecino [EM (ES) m/z 421 (MH)⁺] y 1 g de un sólido amarillo de 27b. [EM

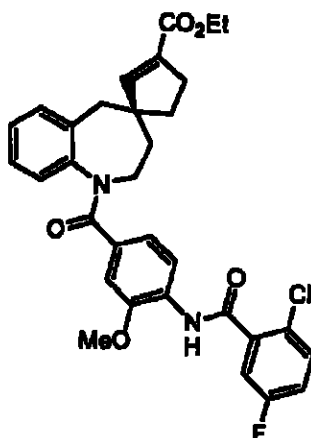
(ES) m/z 435 (MH)⁺].

EJEMPLO 4

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3-(carboetoxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (28)

5

10

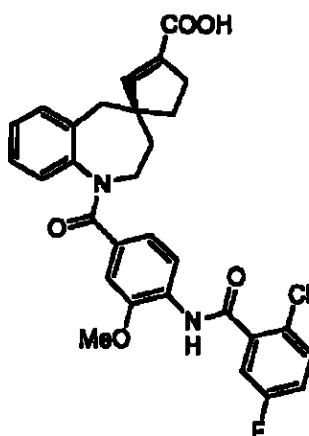


A una solución de 27a (4.16 g, 9.9 mmoles) y trietilamina (5.5 ml, 39.6 mmoles) en diclorometano (400 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de 2-cloro-5-fluorobenzoil (2.85 g, 14.85 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar durante 16 hr. La mezcla de reacción se vació en NaOH 1N (200 ml) y se extrajo con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. La cromatografía (SiO₂, eluyente de 50% de acetato de etilo-hexanos) dio 2.26 g de 28 como una espuma blanca (5.70 g teórico, 40% de rendimiento).

EM (ES) m/z 577 (MH)⁺.

EJEMPL 5**(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoi-3-metoxi-4-aminobenzoi)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (29)**

5



10

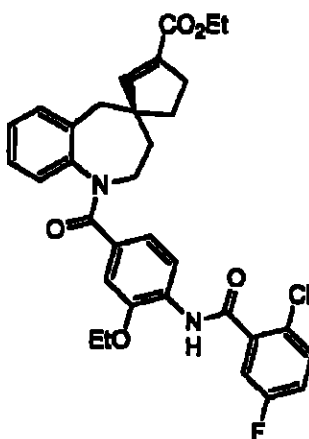
A una solución del éter etílico 28 (2.26 g, 3.92 mmoles) en tetrahidrofurano (75 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio (1.2 g, 28.6 mmoles) en agua (50 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar 24 hr. La mezcla de reacción se vació en HCl 1N (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío para dar 1.75 g de 29 como un sólido amarillo pálido (2.15 g teórico, 81% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ 8.7 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.7 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 2.7 (m, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

EM (ES) m/z 549 (MH)⁺.

EJEMPLO 6**(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-etoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboetoxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (30)**

5



10

A una solución de 27b (434 mg, 1 mmoles) y trietilamina (0.56 ml, 4 mmoles) en diclorometano (50 ml) a 0°C se añadió cloruro de 2-cloro-5-fluorobenzoil (229 mg, 1.5 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar durante 2 hr con calentamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vació en NaOH 1N y se extrajo con diclorometano (2x200 ml). Los extractos de diclorometano combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para dar 500 mg de 30 como un sólido blanco (591 mg teórico, 85% de rendimiento).

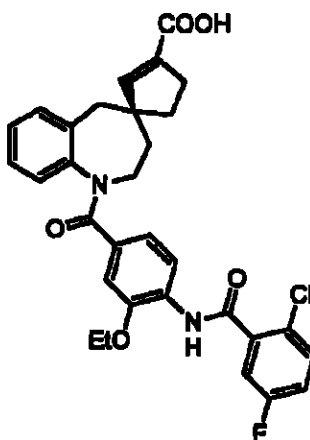
20

EM (ES) m/z 591 (M)⁺.

EJEMPLO 7**(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoyl-3-etoxi-4-aminobenzoyl)-4-aza-3'-carboxi-
[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (31)**

5

10



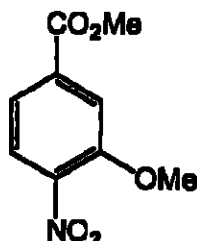
A una solución del éster etílico 30 (400 mg, 0.68 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio (64.5 mg, 2.7 mmoles) en agua (25 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar 16 hr. La mezcla de reacción se vació en HCl 1N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío para dar 300 mg de 31 como un sólido ceroso (381 mg teórico, 79% de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3) δ 8.95 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.15-2.9 (m, 1H), 2.8-2.6 (m, 3H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.8-1.5 (m, 2H).

EM (ES) m/z 563 (MH) $^+$.

EJEMPLO 8**Ester metílico de ácido 3-metoxi-4-nitro-benzolco (32)**

5



Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 5 l, equipado con un agitador superior y un embudo de adición de 250 ml se cargó con ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico (122 g, 0.66 moles), acetona (grado reactivo, 1.5 l) y

10 K_2CO_3 en polvo (185 g). A esta suspensión agitada se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (127 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida a aproximadamente la mitad del volumen (aprox. 750 ml), se transfirió a un vaso de precipitado de 3 l y se añadió agua (1 l) con agitación. El producto

15 precipitado se recogió por filtración y se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título 32 como un sólido cristalino blanco.

Pf. 87-88°C.

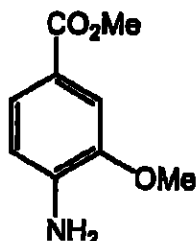
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.77 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H).

20

EM (ES) m/z 212.1 (MH) $^+$.

EJEMPLO 9**Ester metílico de ácido 4-amino-3-metoxi-benzolco (33)**

5



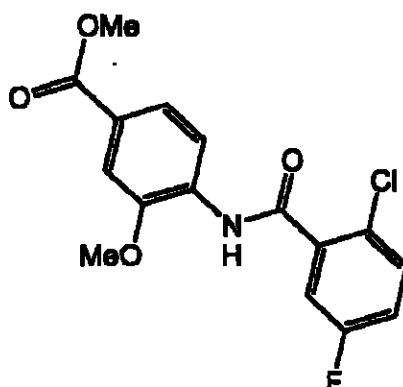
Una botella de hidrogenación de alta presión de Parr de 2 l (grado vidrio 5.62 kg/cm²) se cargó con Pd/C (10 % en peso sobre carbón, 5 g), acetato de etilo (800 ml) y 32 (120.5 g, 0.57 moles). La mezcla de reacción se cargó con H₂ (2.1 kg/cm²) en un aparato de Parr. La carga de H₂ se continuó cuidadosamente varias veces hasta que la presión se mantuvo constante. Esto llevó aproximadamente 3 hr. La reacción se agitó durante 0.5 hr adicionales. Después de la hidrogenación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo para disolver algo del producto precipitado y se hizo pasar directamente a través de una almohadilla corta de Celite, y se lavó con acetato de etilo. El solvente se evaporó para dar éster metílico de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico 33 como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.55 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H).

EM (ES) m/z 182.1 (MH)⁺.

EJEMPLO 10**Ester metílico de ácido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxibenzoico (34)**

5



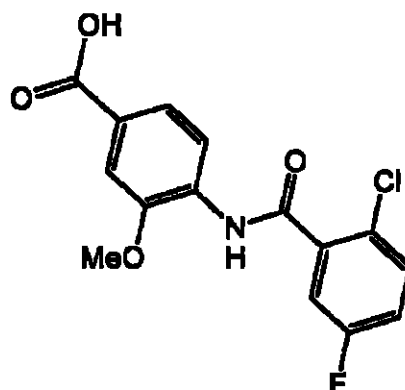
10 Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 3 l seco, equipado con un termómetro y embudo de adición se cargó con una solución de 33 (96 g, 0.53 moles, 1.0 equiv.) y Et₃N (88 ml, 0.64 moles, 1.2 equiv.) en diclorometano (1.2 l). La solución se enfrió a 0°C mediante un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-5-fluoro-benzoilo (110 g, 0.57 moles, 1.05 equiv.) durante 40 minutos a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1.5 hr adicional. La capa orgánica se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar éster metílico de ácido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxibenzoico 34 como un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.84 (s, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.20- 7.13 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H).

EM (ES) m/z 338.0 (MH)⁺.

EJEMPLO 11**Acido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxibenzoico (35)**

5



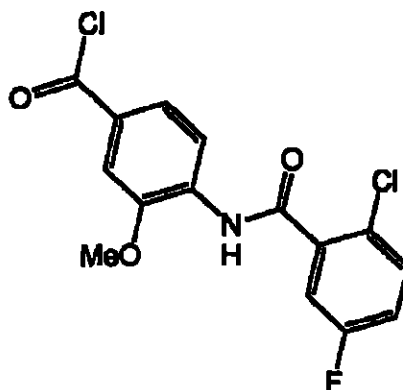
LiOH (14.1 g, 0.59 mol, 1.1 equiv.) disuelto en H₂O (200 ml) se
añadió gota a gota durante 45 minutos a una solución de 34 (180 g, 0.53
moles, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (1800 ml) a temperatura ambiente. La
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. El
solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en agua
(aprox. 3 l). El sólido insoluble se filtró. Bajo agitación vigorosa, la solución de
filtrado acuosa se acidificó con solución acuosa concentrada de HCl (37%)
hasta un pH < 2. El precipitado sólido blanco resultante se filtró y se lavó con
agua. La torta de filtro húmeda se transfirió después a un matraz y se secó en
un evaporador giratorio bajo vacío a 50°C durante la noche para dar ácido 4-
(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxibenzoico 35 como un polvo blanco
fino seco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.90 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H),
8.22 (d, 1 H), 7.65-7.45 (m, 4 H), 7.45-7.30 (m, 1 H), 3.88 (s, 1 H).

EM (ES) m/z 322.0 (MH)⁺.

EJEMPLO 12**Cloruro de 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxibenzoilo (36)**

5



35 (152 g, 0.45 moles, 1 equiv.) se suspendió en diclorometano
 10 (1.5 l) y se añadió dimetiloformamida (1 ml). Se añadió gota a gota cloruro de
 oxalilo (71.6 g, 0.56 moles, 1.2 equiv.) durante 30 minutos a 0°C. Después de
 la adición, el baño frío se removió y la mezcla de reacción se agitó
 adicionalmente a temperatura ambiente durante 3.5 hr. El solvente y cualquier
 cloruro de oxalilo sin reaccionar se evaporaron para dar un sólido blanco, que
 15 se secó posteriormente en un evaporador giratorio bajo vacío a 40°C durante
 la noche para dar cloruro de 4-(2-cloro-5-fluorobenzoylamino)-3-
 metoxibenzoilo 36 seco como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.97 (s, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 7.91
 (dd, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.21-7.15 (m, 1 H), 3.99
 20 (s, 3 H).

EM (ES) m/z 339.9 (MH)⁺.

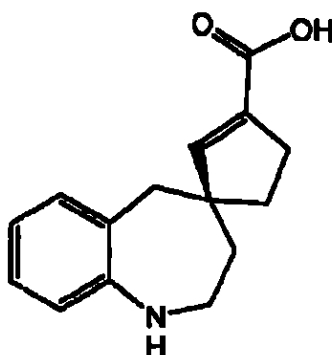
De una manera análoga al procedimiento delineado en el
 ejemplo 12, ácido 4-(2-cloro-5-fluorobenzoylamino)-3-metoxi-benzoico se

suspendió en dicloroetano y se hizo reaccionar para dar el cloruro de 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxibenzoilo como un sólido blanco.

EJEMPLO 13

5 Acido (R)-1,2,3,5-tetrahydro-espiro [4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopentén]-3'-carboxílico (37)

10



En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 5 l, equipado con un agitador de bomba de aire, metanosulfonato de ácido (4R)-2,3,4,5-tetrahydrobenzazepin-4-espiro-3'-ciclopent-1'-eno-carboxílico-(1R,4S)-7,7-dimetilo-2-oxo-biciclo[2.2.1]heptano (500 g, 1.05 moles) se suspendió en agua (2 l) para dar una mezcla de reacción con un pH de aproximadamente 3-4. con un embudo de adición, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ se añadió lentamente a la mezcla hasta un pH de 6. Después se añadió diclorometano (1 l) y la mezcla de suspensión se agitó durante 1 hr. Cualquier material de partida restante en la mezcla se filtró después. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para

15

20

dar ácido (4*R*)-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico (37) como un sólido gris oscuro. Para el material de partida restante, el procedimiento se repitió nuevamente hasta que todas las sales se convirtieron completamente a ácido libre. Todo el ácido (4*R*)-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico crudo se combinó, se suspendió en acetato de etilo/hexanos (1:1) agitando durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró para dar ácido (4*R*)-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico 37 como un sólido gris en 88% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.09-7.01 (m, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.82 (dd, 2H), 2.71- 2.54 (m, 2H), 1.92-1.68 (m, 4H).

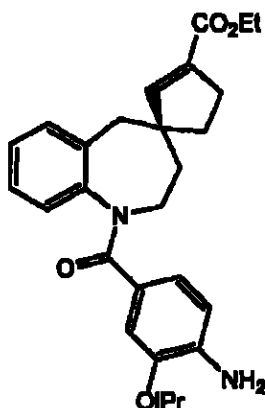
EM (ES) m/z 244.1 (MH)⁺.

15

EJEMPLO 14

(*R*)-4-(3-Isopropoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboetoxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (38)

20



A una solución de compuesto nitro 7 (200 mg, 0.34 mmoles) en isopropanol (50 ml) se añadió SnCl_2 (128 mg, 0.68 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a reflujo durante 16 hr. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. La cromatografía (SiO_2 , eluyente de acetato de etilo) dio 56 mg de 38 como un sólido blanquecino (190 mg teórico, 30% de rendimiento).

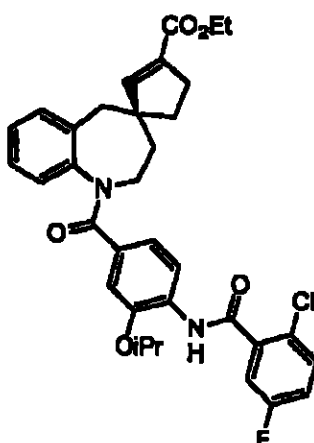
EM (ES) m/z 449 (MH)⁺.

10

EJEMPLO 15

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzol-3-isopropoxi-4-aminobenzol)-4-aza-3'-(carbometoxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (39)

15



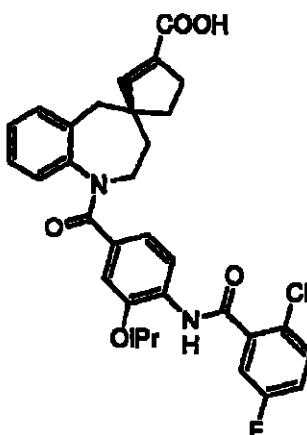
20

A una solución de 38 (50 mg, 0.12 mmoles) y trietilamina (0.08 ml, 0.6 mmoles) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de 2-cloro-5-fluorobenzilo (39 mg, 0.23 mmoles) y la mezcla de

reacción resultante se dejó agitar durante 16 hr. La mezcla de reacción se vació en NaOH 1N (50 ml) y se extrajo con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. La cromatografía (SiO₂, 5 eluyente de 50% de acetato de etilo-hexanos) dio 80 mg de 39 como una espuma blanca tomada en el siguiente paso sin purificación adicional.

EJEMPLO 16

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoi)-3-Isopropoxi-4-aminobenzoi)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno (40)



A una solución del éster etílico 39 (80 mg, 0.15 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio (18 mg, 0.75 mmoles) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar 24 hr. La mezcla de reacción se vació en HCl 1N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentraron bajo vacío para dar 51 mg de 40 como un sólido amarillo pálido (64 mg teórico, 80% de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3) δ 8.7 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.7 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.7 (m, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.3 (d, 3H), 1.1 (d, 3H).

EM (ES) m/z 577 (MH) $^+$.

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

10

(A) Prueba de unión *in vitro*

El regulador de pH de prueba es 50 mM de Tris-Cl, 5 mM de MgCl_2 , 0.1% de BSA (pH 7.5) que contiene 5 $\mu\text{g/ml}$ de aprotinin, leupeptin, pepstatin, 50 $\mu\text{g/ml}$ de bacitracin, y 1 mM de Pefabloc (clorhidrato de fluoruro de 4-(2-aminoetilo)bencenesulfonilo, fabricado por Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN y distribuido por Boehringer Mannheim). La H3 vasopresina es 3H-arginina-8-vasopresina (NEN Life Sciences, Boston, MA; 68.5 Ci/mmol, concentración final en la prueba es 0.65-0.75 nM). Dentro de los pozos de placas de polipropileno de fondo redondo de 96 pozos se añade regulador de pH, compuesto de prueba, membrana (que contiene receptor V1a o V2 humano), y H3 vasopresina. Las placas de reacción se dejan asentar a temperatura ambiente durante una hora. Las muestras se filtran a través de placas Unifilter GF/C (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA)

prerremojadas en 0.3 polietileneimina. Las placas se lavan 5 veces con solución salina fisiológica fría que contiene 0.05% de Tween 20. Después de secarse, la parte inferior de las placas de filtro se sellan y 0.025 ml de Microscint-20 (Packard Instrument Co, Meriden, CT) se añade a cada filtro. La parte superior de la placa se sella, y la placa se cuenta. La unión no específica se determina mediante la adición de 1.25 μ M de arginina-8-vasopresina en esos pozos. El % de inhibición se calcula como sigue:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - 100 \times \frac{\text{respuesta pico después del fármaco}}{\text{respuesta pico antes del fármaco}}$$

10

(B) Actividad funcional de receptor V1a de Vasopresina

El receptor V1a es un receptor acoplado a proteína G, que bajo activación dispara un incremento en movilización de calcio intracelular. Para evaluar los compuestos para su actividad funcional de receptor V1a, células HEK-293 fueron transfectadas con el receptor V1a humano (células V1a-HEK). Se hicieron crecer células HEK-293 en DMEM (Medio de Eagle modificado de Dulbecco) complementado con 10% de FBS y glutamina. Las células HEK se hicieron pasar cada dos semanas por tripsinización y se sembraron en placas de 96 pozos a 33,000 células por pozo. Células HEK-293 fueron transfectadas con ADN de receptor V1a humano usando reactivo de DMRIE-C de Life Technologies (Carlsbad, CA). Se generaron líneas estables seleccionando células que crecieron en medio de cultivo que contenía geneticina. Después de crecer en placas de 96 pozos negros

Packard Clear-View durante 4-6 días, se cargaron células V1a-HEK con el colorante de fluorescencia sensible al calcio, FLUO-3 AM. Cambios en movilización de calcio intracelular se midieron cuantificando fluorescencia intracelular usando FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader (lector de
5 placas de formación de imagen fluorométrico); Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los compuestos de prueba primero se añadieron a las células y los cambios resultantes en fluorescencia se midieron para detectar actividad agonística de receptor. Cinco minutos más tarde, las células fueron desafiadas con vasopresina para probar los compuestos para su actividad
10 antagonística. Los antagonistas de receptor inhiben la capacidad de la vasopresina para estimular incrementos en fluorescencia intracelular. Se calcularon las CI_{50} .

EJEMPLO BIOLOGICO 2

15

Actividad funcional de receptor V2 de Vasopresina

El receptor V2 también es un receptor acoplado a proteína G, que cuando es activado induce un incremento en recambio de AMPc. El antagonismo contra el receptor V2 se determina midiendo la acumulación de
20 AMPc en células HEK-293 transfectadas que expresan el receptor V-2 humano (células V2-HEK). Los compuestos se prueban para su capacidad para bloquear los efectos estimuladores de la vasopresina sobre la acumulación de AMPc. El contenido de AMPc de la célula se mide por

radioinmunoensayo usando placas instantáneas NEN.

EJEMPLO BIOLOGICO 3

5 Reversión de hipertensión inducida por vasopresina en ratas

La actividad anti-hipertensiva de un compuesto se puede evaluar usando un modelo anestesiado de hipertensión inducida por vasopresina. Ratas normotensivas Long Evans machos, de entre 350 y 450 g de peso corporal pueden ser anestesiadas con pentobarbital (35 mg/kg, ip) y
10 mantenerse a lo largo del procedimiento con una infusión i.p. de 10 mg/kg/hr. La arginina-vasopresina (AVP) puede ser infundida a 30 ng/kg/min, i.v., para inducir un estado hipertensivo estable (aprox. 50 mm Hg de incremento en la media de la presión sanguínea arterial). Los compuestos de interés se pueden administrar de una manera de dosis ascendente y la reducción máxima en la
15 media de la presión sanguínea arterial se puede registrar. Una ED₅₀ se puede determinar a partir de la porción lineal de la relación de dosis-respuesta para cada animal.

EJEMPLO BIOLOGICO 4

20

Se cree que varios modelos animales simulan varios componentes de nefropatía diabética en humanos, en particular, el modelo inducido por estreptozotocina de diabetes de tipo 1 en ratas, el modelo de

ratón genético db/db de diabetes de tipo 2 y el modelo de nefrectomía 5/6 de insuficiencia renal en ratas. JNJ-17158063 se evaluará inicialmente en el modelo diabético de estreptozotocina administrando el compuesto a 1, 3 ó 10 mg/kg/día durante 12 semanas y monitoreando varios puntos finales durante el estudio que son indicativos de enfermedad renal diabética, incluyendo niveles de albúmina en la orina, niveles de creatinina en el suero y niveles de varias citocinas en la orina reducidos. Al final del estudio, cambios morfológicos en el riñón serán evaluados histológicamente para comparación con riñones normales. Estudios similares se realizarán en los otros dos modelos para confirmar actividad.

EJEMPLO BIOLOGICO 5

Los niveles de arginina-vasopresina (AVP) son elevados drásticamente siguiendo accidente cerebrovascular isquémico y lesión de la cabeza y contribuyen a la respuesta inflamatoria del tejido. Se ha mostrado que las antagonistas de receptor de AVP bloquean el desarrollo de edema cerebral después de lesión cerebral traumática y accidente cerebrovascular isquémico regulando el transporte de agua y electrolitos a través del endotelio cerebrovascular (mediante la inhibición de receptor V1a endotelial) y promoviendo diuresis (mediante los receptores V2 renales). Acciones neuroprotectoras adicionales de antagonistas de receptor de AVP pueden ser mediadas por inhibición de receptores V1a neuronales. Por lo tanto, los

compuestos de esta invención pueden ser útiles en accidente cerebrovascular isquémico y lesión cerebral traumática. Los antagonistas de V1a/V2 pueden reducir la respuesta inflamatoria de post-isquemia y reducir el volumen de infarto de tejido cerebral después de accidente cerebrovascular isquémico.

- 5 Puesto que muchas de las acciones neuroprotectoras y anti-edema de antagonistas de receptor de AVP son mediadas al nivel del endotelio cerebrovascular o riñón, no es esencial que los compuestos principales crucen la barrera hematoencefalica. Sin embargo, como se indicó anteriormente, la penetración del SNC puede añadir beneficio al limitar las acciones de AVP a
- 10 receptores V1a neuronales.

Las propiedades farmacocinéticas de un compuesto se pueden determinar a fin de optimizar la vida media en el plasma y el régimen de dosis óptimo. Esto incluye evaluación de la capacidad de estos compuestos para cruzar la barrera hematoencefalica, y medición directa de concentraciones de

15 fármaco y vida media en tejido cerebral. Las propiedades neuroprotectoras y anti-edema de estos compuestos se pueden determinar con un modelo de roedor de accidente cerebrovascular embólico. En este modelo, una alícuota de la sangre del animal es removida y refrigerada durante la noche para permitir que se forme un coágulo rico en trombina. Este coágulo se coloca

20 después quirúrgicamente en el origen de la arteria cerebral media y se deja en ese lugar durante 2-4 hr para producir isquemia cerebral prolongada. En este punto, el coágulo se puede dejar en el lugar permanentemente o el coágulo puede ser lisado usando administración intravenosa de activador de

plasminógeno de tejido recombinante (rt-PA) para permitir reperusión. Los antagonistas de receptor de vasopresina de esta invención se pueden administrar por vía intravenosa en varios tiempos después de la colocación del coágulo y se puede dar como una dosis de bolo, una dosis de bolo
5 seguida por infusión intravenosa continua o una infusión intravenosa continua sola. El compuesto se puede dar en tiempos que varían de dos horas a una semana después del inicio de isquemia para definir la ventana de tratamiento óptima. La dosis intravenosa aguda también puede ser seguida por administración oral del compuesto para determinar la duración de tratamiento
10 óptima.

Los antagonistas de receptor de vasopresina de esta invención pueden ser perfilados en un modelo de roedor de lesión cerebral traumática. Este modelo requiere abrir una ventana craneal para exponer la duramadre. Una pesa medida controlada se deja caer después sobre la dura para inducir
15 lesión. Este modelo es bien caracterizado y produce una pérdida de células neuronales de patrón definido e inflamación.

El edema, inflamación y neuroprotección se pueden determinar usando uno o más de los siguientes enfoques: Los animales pueden ser sacrificados en varios puntos de tiempo después de isquemia, desde 24 hrs
20 hasta cuatro semanas, y el volumen de infarto y edema cerebral se pueden medir usando métodos histológicos e histoquímicos estándares. Los animales también pueden ser sometidos a imagen de MRI de modo que la evolución de infarto y edema se pueden medir dentro del mismo animal. Finalmente, las

mediciones histológicas e histoquímicas de la integridad de la barrera hematocerebral y la infiltración de células inflamatorias (v.gr., monocitos, macrófagos, células microgliales) se pueden realizar y usar para análisis cuantitativos.

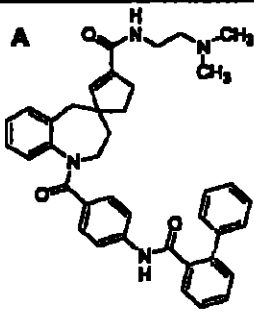
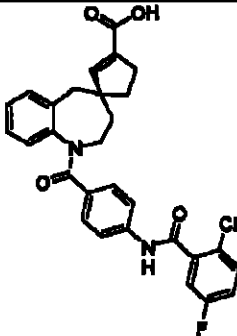
- 5 Finalmente, todos los animales pueden ser evaluados en una serie completa de pruebas de comportamiento para evaluar los efectos de antagonistas de receptor de vasopresina sobre la función neurológica y el comportamiento. Estas evaluaciones del comportamiento pueden incluir una evaluación neurológica global, evaluación de asimetría motora y evaluación de
- 10 integración sensorimotora usando pruebas tales como las pruebas de falla de pie, barra giratoria y equilibrio en viga.

Los datos se muestran a continuación en el cuadro I, en donde los valores son para V1a/V2. La estructura racémica A es 4-(2-fenilbenzoil-4-aminobenzoil)-3'-[2-(N,N-dimetiloaminoetilocarboni)]-4-aza-[6,4]-espiro-[5,6]-

15 benzoundec-2'-eno publicada en el documento WO 02/02531 A1, p. 43, compuesto 9.

71
70

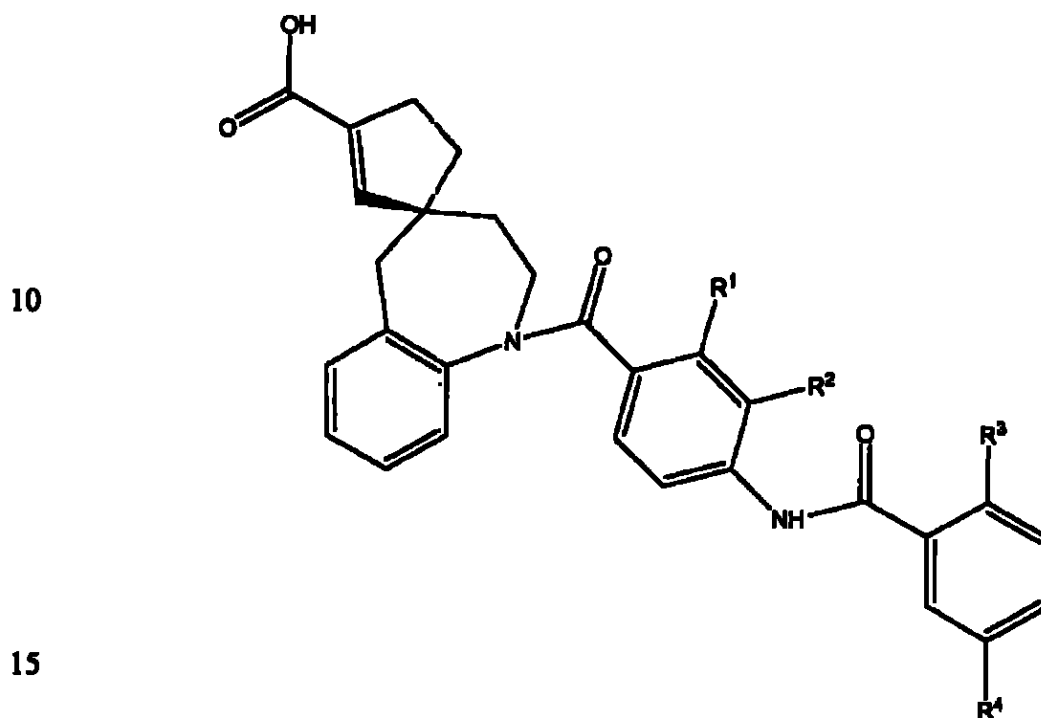
CUADRO I

5			Compuesto 29	Compuesto 31	
	Cl ₅₀ de unión (μM)	0.005/0.011	0.013/0.053	0.005/0.030	0.008/0.071
10	Cl ₅₀ fun- cional (μM)	0.004/—	0.38/0.10	0.038/0.052	0.05/0.15

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos provistos para propósitos de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de la fórmula I



I

en donde uno de R^1 y R^2 es H y el otro es H, NR^5R^6 , alcoxi de C_{1-8} , hidroxilo, o halógeno; en donde cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H o alquilo de C_{1-3} ; R^3 es cloro; R^4 es cloro, fluoro, metoxi o metilo; o un éster de C_{1-8} , amida de C_{1-8} , o di(alquilo de C_{1-8})amida o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque R^2 es amino.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es alcoxi de C_{1-4} .

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque R^2 es metoxi, etoxi, propoxi, isopopoxi, butoxi, isobutoxi o t-butoxi.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R^2 es metoxi o etoxi.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque R^4 es fluoro, cloro o metilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^4 es fluoro o cloro.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^4 es fluoro.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6,
15 caracterizado además porque R^2 es metoxi, etoxi o isopropoxi.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque R^1 es metoxi o etoxi.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7,
20 caracterizado además porque R^2 es metoxi o etoxi.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es seleccionado de: (R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-

- benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-etoxi-4-aminobenzoil)-4-
 aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-
 fluorobenzoil-3-isopropoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-
 [5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-hidroxi-4-
 5 aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-
 (2-Cloro-5-fluorobenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-
 benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-
 aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-
 fluorobenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-
 10 benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-2-cloro-4-aminobenzoil)-4-
 aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-
 fluorobenzoil-2-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-
 benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-2-hidroxi-4-aminobenzoil)-
 4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-
 15 fluorobenzoil-2-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-
 benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-metilobenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-
 4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-
 metilobenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-
 benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-metilobenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-
 20 (carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-metilobenzoil-
 3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-
 eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-metilobenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-
 [6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-metoxi-

- 4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2,5-Diclorobenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; (*R*)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; y (*R*)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es seleccionado del compuesto 6 y el compuesto 7.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la fórmula del compuesto 7.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la fórmula del compuesto 6.

16.- Una composición farmacéutica que comprende un

compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque dicho compuesto se
5 selecciona de la reivindicación 5, 8, 9, 10, 13, 14 ó 15.

18.- Un método para tratar a un sujeto que padece de una condición asociada con actividad de receptor de vasopresina, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1.

10 19.- Un método para inhibir en un sujeto el inicio o progresión de una condición asociada con actividad de receptor de vasopresina, que comprende administrar al sujeto una dosis profilácticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1.

20.- El método de conformidad con la reivindicación 18 ó 19,
15 caracterizado además porque dicha condición se selecciona de trastornos del oído interno, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, insuficiencia renal, nefropatía diabética, hiponatremia, edema cerebral, cerebral isquemia, accidente cerebrovascular, trombosis,
20 retención de agua, agresión, trastornos obsesivo-compulsivos, dismenorrea, síndrome nefrótico, ansiedad y lesiones del sistema nervioso central.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque dicha condición es insuficiencia cardíaca

congestiva, o insuficiencia cardiaca.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque dicha condición es hiponatremia.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 20,
5 caracterizado además porque dicha condición es hipertensión.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque dicho compuesto se selecciona de la reivindicación 5, 8, 9, 10, 13, 14 ó 15.

25.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica
10 que comprende mezclar cualesquiera de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ORT-5002PCT

1/4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	ORT-5002PCT
I	Title of invention	SUBSTITUTED SPIROBENZAZEPINES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-6	Address:	Turnhoutseweg 30 Beerse B2340 Belgium Belgium
II-8	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-9	Telephone No.	732-524-2976
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	PATEL, Mona
III-1-6	Address:	201 Tomahawk Court Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-1-8	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
II-2-1	This person is:	US only
II-2-2	Applicant for	US only
II-2-4	Name (LAST, First)	RYBCEYNSKI, Philip, J.
II-2-5	Address:	29 Tuscarora Trail Branchburg, New Jersey 08876 United States of America
II-2-6	State of nationality	US
II-2-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-2-1	This person is:	US only
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	XIANG, Min, Amy
III-2-5	Address:	29 Forest Avenue Bridgewater, New Jersey 08807 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address:	JOHNSON & JOHNSON 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2976
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	WOODROW, Hal, B. (32,501); SHEN, Evelyn, D. (39,834)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

79
78

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	17 June 2003 (17.06.2003)	
VI-1-2	Number	60/479,378	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-3	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	52	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	63	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

81
80

ORT-5002PCT

4/4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Hal Bunt Woodrow
X-1-1	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
X-1-2	Name of signatory	Hal B. Woodrow
X-1-3	Capacity	Proxy Holder

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-6	Applicant's or agent's file reference	ORT-5002PCT
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (USD)
12-1	Transmitted fee T	⇒ 300
12-3-1	Search fee S	⇒ 1920
12-3-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) H	1134
12-4	Remaining sheets	33
12-5	Additional amount (X)	12
12-6	Total additional amount	396
12-7	(1 + 2 =) I	1530
12-12	EASY Filing reduction R	-81
12-13	Total international filing fee (I-R)	⇒ 1449
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (X)	20
12-16	Total priority document fee: P	⇒ 20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	⇒ 3689
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750
12-22	Date	16 June 2004 (16.06.2004)
12-23	Name and signature	Hal B. Woodrow Hal Brent Woodrow

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number-
WO 2005/037795 A2

(51) International Patent Classification²: C07D 223/00

(21) International Application Number:
PCT/US2004/019460

(22) International Filing Date: 16 June 2004 (16.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60479,378 17 June 2003 (17.06.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PATEL, Mona
[US/US]; 201 Tomahawk Court, Belle Mead, NJ 08502
(US). RYBCZYNSKI, Philip, J. [US/US]; 29 Tumacaron
Trail, Branchburg, NJ 08876 (US). XIANG, Min, Amy
[US/US]; 29 Forest Avenue, Bridgewater, NJ 08807 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson,
1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/037795 A2

(54) Title: SUBSTITUTED SPIROBENZAZEPINES

(57) Abstract: The invention is directed to nonpeptide substituted benzazepines of Formula (I), which are useful as vasopressin receptor antagonists for treating conditions associated with vasopressin receptor activity such as those involving increased vascular resistance and cardiac insufficiency, including congestive heart failure, hyponatremia, and hypertension, among others disclosed. Pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I) and methods of treating conditions such as hypertension, congestive heart failure, cardiac insufficiency, coronary vasospasm, cardiac ischemia, liver cirrhosis, hyponatremia, renal vasospasm, renal failure, diabetic nephropathy, cerebral edema, cerebral ischemia, stroke, thrombosis, or water retention are also disclosed.

84
83

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/037795 A3

(51) International Patent Classification: C07D 223/00,
A61K 31/35, A61P 9/00

(21) International Application Number:
PCT/US2004/019460

(22) International Filing Date: 16 June 2004 (16.06.2004)

(23) Filing Language: English

(24) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60479,378 17 June 2003 (17.06.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Boerse (BE).

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicants (for US only): PATEL, Mona
[US/US]; 201 Tomahawk Court, Belle Mead, NJ 08502
(US). RYBCZYNSKI, Philip, J. [US/US]; 29 Tuscon
Trail, Branchburg, NJ 08876 (US). XIANG, Min, Amy
[US/US]; 29 Forest Avenue, Bridgewater, NJ 08807 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson,
1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CG, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
28 July 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED SPIROBENZAZEPINES

(57) Abstract: The invention is directed to nonpeptide substituted benzazepines of Formula (I), which are useful as vasopressin receptor antagonists for treating conditions associated with vasopressin receptor activity such as those involving increased vascular resistance and cardiac insufficiency, including congestive heart failure, hyponatremia, and hypertension, among others disclosed. Pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I) and methods of treating conditions such as hypertension, con-
gestive heart failure, cardiac insufficiency, coronary vasospasm, cardiac ischemia, liver cirrhosis, hyponatremia, renal vasospasm, renal failure, diabetic nephropathy, cerebral edema, cerebral ischemia, stroke, thrombosis, or water retention are also disclosed.

WO 2005/037795 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. nat. Application No.
PCT/US2004/019460

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D223/32 A61K31/55 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/02531 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC) 10 January 2002 (2002-01-10) cited in the application page 70, compound no. 7; page 76, compound no. 143; page 82, compound no. 175; page 91, compound no. 219; claims 1,19-24; examples 50,51	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of part C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 2005

Date of mailing of the international search report

24/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 8016 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/019460

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 18-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

87
86

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/US2004/019460

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202531 A	10-01-2002	AU 7178001 A	14-01-2002
		BR 0112372 A	22-07-2003
		CA 2413945 A1	10-01-2002
		CN 1449386 A	15-10-2003
		EP 1307430 A1	07-05-2003
		HU 0301590 A2	29-09-2003
		JP 2004502677 T	29-01-2004
		NO 20030028 A	03-03-2003
		NZ 523450 A	26-11-2004
		WO 0202531 A1	10-01-2002
		US 2003045517 A1	06-03-2003
		ZA 200300972 A	04-05-2004



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
RD. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NUMBER	FILING DATE	GRP ART UNIT	FIL FEE RECD	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLAIMS	IND CLAIMS
60/479,378	06/17/2003		160	ORT-5002			

CONFIRMATION NO. 1453

000027777
AUDLEY A. CIAMPORCERO JR.
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED

JUL 1 6 2003

FILING RECEIPT



OC000000010478428

J&J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed: 07/11/2003

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-748-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Mona Patal, Belle Mead, NJ;
Philip J. Ryczynski, Branchburg, NJ;
Min Amy Xiang, Bridgewater, NJ;

If Required, Foreign Filing License Granted: 07/11/2003

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Substituted spirobenzazepines

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

89
88

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

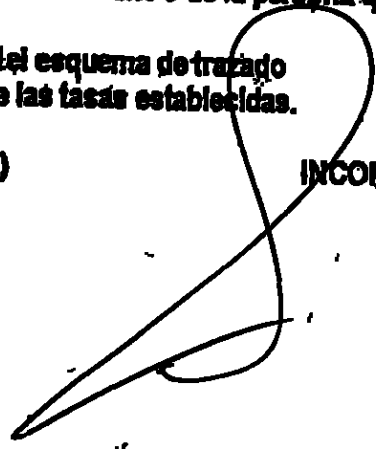
92
89

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	☒
- Descripción de la invención.	()	☒
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	☒
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	☒
COMPLETA (x)	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:



Nº 7 154
KT 93
90

PROTOCOLO

Tomo 306

SOLICITANTE: JANSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO: BEERSE, BELGICA

APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE 5346
IGNACIO ESCOBAR URIBE 267

FOLIOS: DEL No. 88986 AL 88991

FECHA DE PRESENTACION: 09 DE ENERO DE 1997
No. RADICACION 97 000535

REPRESENTANTE LEGAL: LOS MISMOS

FACULTAD DE DESISTIR: SI

FACULTAD DE SUSTITUIR: SI

FECHA DE OTORGAMIENTO: 08 DE NOVIEMBRE DE 1996

ESCOBAR & PATIN

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 970005

Fecha (RD): 1997-01-12

Trámite: 001

Dependencia: 2012

Folios: 6

198 SOLICITUD

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS**

E. S. D.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, vecina de Bogotá, identificada como aparece al pie de mi firma, solicito a usted se sirva ordenar a quien corresponda, se PROTOCOLICE el poder de la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., domiciliada en Beerse, Bélgica, del cual acompaño fotocopia debidamente autenticada.

Señor Superintendente,

Jimena Escobar Uribe

JIMENA ESCOBAR URIBE.-

C.C. # 39.779.452, Usaquén

T.P. # 68.228.

tn.-

880986

SIGNATURE

FIRMA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 OF. 305 - P.O. Box 94948

Tel: (571) 6162051 - 6162061 - 6162062

Fax (571) 6161888

NO 800987 92

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

Dirk Wante.

acting on behalf of and representing
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
domiciled in
BEERSE, BELGIUM
hereby appoint

JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciled in Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial engravings and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as actions dealing with commercial engravings and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant variety's rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Dirk Wante, Proxy Holder

Signed at Beerse (Belgium)

on 8 November 1996

SIGNATURE

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

Dirk Wante.

obrando a nombre y representación de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
con domicilio en
BEERSE, BELGICA

nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, indicaciones de origen, topografías de los circuitos integrados, secretos industriales, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualquier clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtention de variedades vegetales.

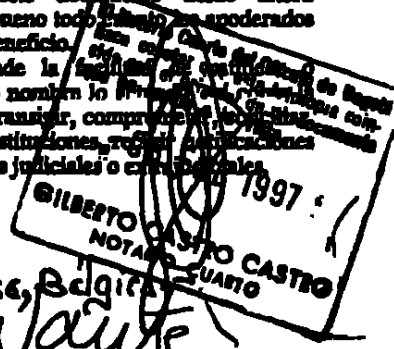
A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley, renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo lo que los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de recibir, transigir, comprometer, conciliar, substituir y revocar substitutions, tomar notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Beerse, Belgica

a 08.11.1996

FIRMA



NOTARIAL CERTIFICATE

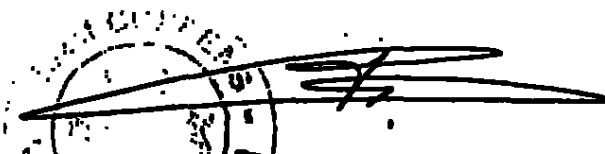
(individual)

)
) S.S.
)

Handwritten notes: "444", "98", "93,"



On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, duly acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein expressed.



Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

(corporation)

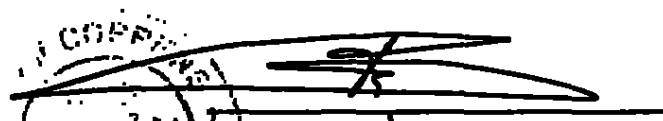
)
) S.S.
)

Handwritten notes: "C/12-1", "1996-11-23", "1996-11-23"

On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of Belgium, with domicile at Turnhoutseweg 30, B-2340-Beeze, Belgium, legally constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereonto, by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof.

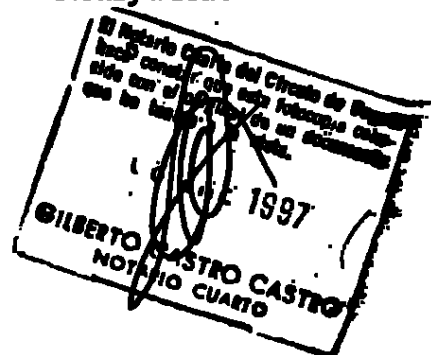


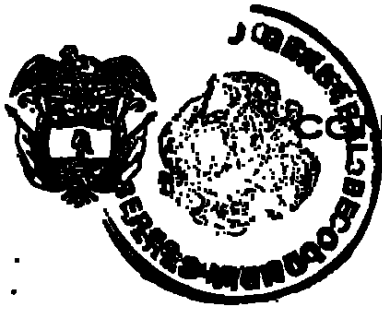
The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation dated October 23, 1934 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient proof that the facts herein contained are true, which he attests.



Notary Public

Nº 88988





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

245
97
94

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

CERTIFICA

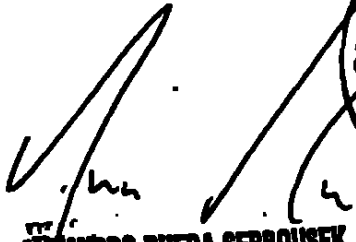
Que el Señor JOZEF COPPENS, quien autoriza el documento precedente ejercía legalmente en la fecha indicada las funciones de Notario Público con Sede en Vosselaar y que la firma y sello que aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que basado en la declaración del Notario Público contenido en el mismo documento, la Compañía JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. domiciliada en Beerse, Turnhoutseweg 30, Bélgica existe legalmente y ejerce su objeto social de conformidad a las leyes de Bélgica y que su Representante autorizado es el Señor DIRK WANTE en su carácter de Director del Departamento de Patentes y Apoderado de la citada Compañía (Art. 65 de C. de P.C. y 480 del C. de C.)

Esta Certificación se relaciona con la parte formal del documento y el Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del mismo.

Amberes, 25 de Noviembre de 1996.

No. 95


ALEJANDRO RUEDA SERBOUSEK
CONSUL GENERAL



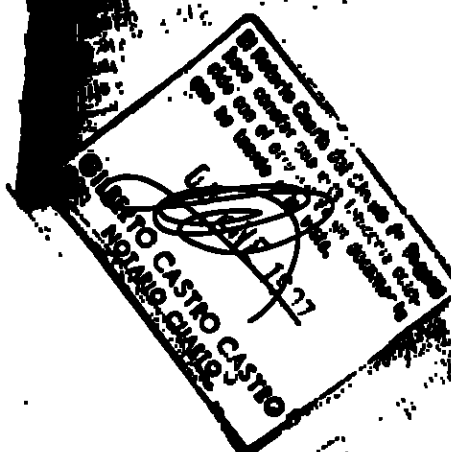
PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES US\$ 106 (CIENTO SEIS)

AVEST 9/2 - 2000 AMBERES - BELGICA - TELEFONO 32/3 232 29 21 - FAX 32/3 233 09 20

El Notario Castro del Círculo de Notarios
ha verificado que este documento coincide con el original y no ha sido alterado.
1997
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

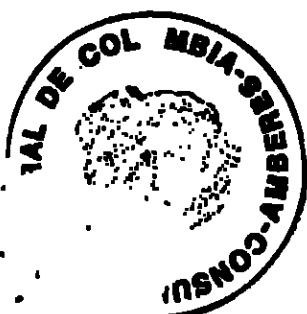
Nº 88989

95



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Alejandro
321372
Rueda
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE AGUDE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
96 DEC 28 AM 10:36
JEFE DE OPERACIONES
SANTIA DE BOGOTA D.C.



Traducción Oficial No. 19

Traducción oficial del inglés del documento, que lleva los sellos de legalización No. 321372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C. (firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

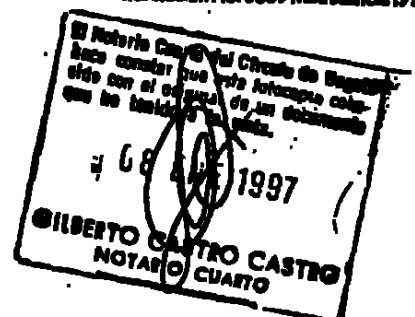
(fdo) firma ilegible, Notario público
Sello Notarial de Jozef Coppens

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica, legalmente constituida para un periodo de ejercicio que aun no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha Sociedad para otorgar este Documento de Poder, y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando a nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.

Escobar Uribe
JINELA ESCOBAR URIBE

Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



888990

El suscrito, Notario Público, ha visto los Artículos de Constitución de la Sociedad, fechados el 10 de octubre de 1934, suscritos en B-2300-Turnhout, Bélgica, y por medio del presente certifica que bajo las leyes de esta jurisdicción el reconocimiento anterior es prueba suficiente de que los hechos allí contenidos son verdaderos, lo cual él certifica.

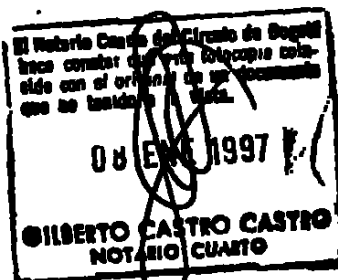
(fdo) firma ilegible, Notario Público
Sello Notarial de Jozef Coppens

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Amberes, Bélgica, el día 25 de noviembre de 1996, bajo el número 95, firmado por, Alejandro Rueda Serbousek, Cónsul General.

Jimena Escobar Uribe

JIMENA ESCOBAR URIBE

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



Nº 88991

PROTOCOLO

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

2010/

Santafé de Bogotá D.C.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 9700535 00001
Fecha (HH): 1997-02-10 11:27:15
Trámite: 001 INGEN
Dependencia: 2010 DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

Folios: 1

034 RESPUESTA

Doctor (a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
CR. 11A # 94-76 OF. 306
BOGOTÁ

REF: No. RADICACION 97 535 0000 00
Trámite : 015 PROTOCOLOS
Actuación : 034 RESPUESTA

PODERDANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

FECHA OTORGAMIENTO: 09/01/1997

NUMERO PROTOCOLO : 17154

Apreciado(a) doctor(a) :

En atención a su solicitud de protocolización del documento de poder identificado en la referencia, me permito informarle que éste ha sido incorporado al protocolo de la entidad bajo el número arriba indicado

Hasta una próxima oportunidad,

Copia: Original firmado por:
LUZ HELENA LONDOÑO JARAMILLO

LUZ HELENA LONDOÑO JARAMILLO
Jefe - División Signos Distintivos

Carrera 13 N° 27-00 Plaza 5° y 10°
Commutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

102
99

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

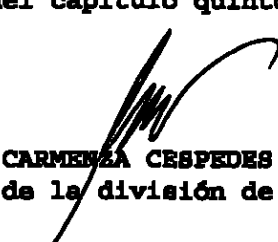
REFERENCIA	Radicación No.	5 130260
	Solicitud internacional	US2004/019460
	Fecha inicio fase nacional	17/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4601

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 28 ABR. 2006
adpal