



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-6378

21. EXPEDIENTE N° 06-6378

54. TÍTULO "COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DE mGluR2 Y UN INHIBIDOR DE
Ache PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS AGUDOS Y/O
CRÓNICOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/551

71. SOLICITANTE F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.215

22 BOGOTÁ, D.C. 24 ENF 2006

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECEPCIÓN Y REGISTRO
FECHA DE RECEPCIÓN: 2005-01-24 16:53:45
FOLIO: 143
VILLALBA : VILLALBA-RODRIGUEZ, SPAIN-RODRIGUEZ, ALI-RODRIGUEZ
DIRECCIÓN: 2005-01-24 DE MANO: 21:00:00

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 25.02.2006.

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II:	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jfcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jfcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP53.215	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BALLARD, Therese, Marie; GATTI, MCARTHUR, Silvia; GOETSCHL, Erwin; WICHMANN, Juergen y WOLTERING, Thomas, Johannes. Dirección: 12, rue de Kiffis, F-68480 Lutter; Ramsteinerstrasse 28, CH-4052 Basel; Landhofweg 23, CH-4153 Reinach; Birkenweg 25, 79585 Steinen y Riedlstrasse 13, 79576 Weil am Rhein. Nacionalidad o Domicilio: Francia, Suiza y Alemania.		
5 PCT (88) Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008020 Fecha: 17/07/04 Publicación Internacional No. WO 2005/014002 A1 Fecha: 17/02/05			
6 Título (54) COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DE mGluR2 Y UN INHIBIDOR DE Ache PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS AGUDOS Y/O CRÓNICOS			
7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/551, 31/662, 31/4535, 31/7068, 31/55, 31/433 A61K 45/06; A61P25/00			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 25.07.2003	(31) Número de Solicitud 03016968.4
9 Comprobante de Pago No. 06-2,862 Fecha: Enero 13 de 2006			

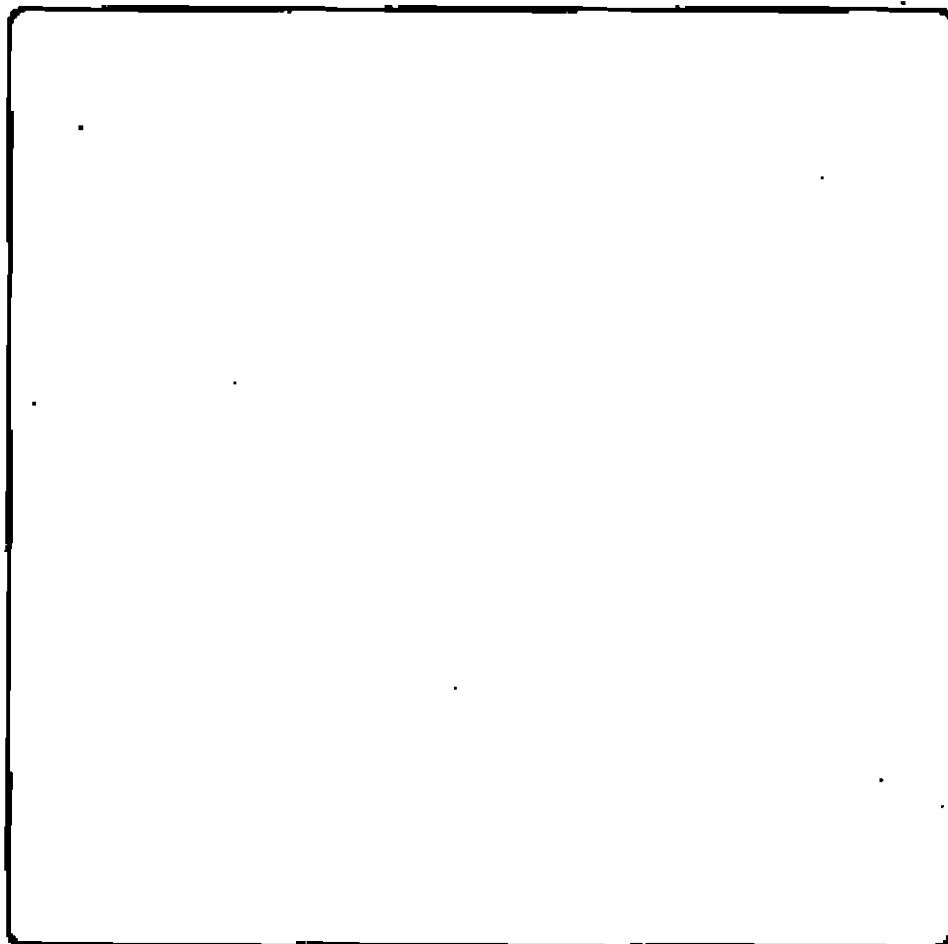
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión de los inventores 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)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de arrendamiento.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicitó la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Loredo Ricaurte

C.C. 39.680.713 Usaquén

T.P. 53.215

2

RECEPCION Y DESPACHO
Reduccion: 6000000 0000000
Fecha (P.L.): 1999-01-24 16:33:45
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FOLIO 1017 411 PAGINAS
Accidental: 2530 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : E90176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 2.862
FECHA : ENERO 13 DE 2006

COMISIONACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
LIBREDA Y CIA E. A	COMISIONACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47049859	13/01/2006	2.877,000.00

CONCEPTO

CANT. PEN*16*IC)	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SUM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

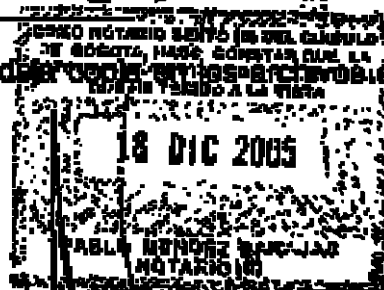
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedl Egge

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se da fe en las oficinas de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uribe
Maria Mercedes Uribe
Traductora Juramentada
Resolución 10607/S1 Minjusticia

**THESE ARE THE
"GOLDEN RULES" OF THE**

REF SET - 3 P 12:12

SECRET

155

King University

2000
 2001
 2002
 2003
 2004
 2005
 2006
 2007
 2008
 2009
 2010
 2011
 2012
 2013
 2014
 2015
 2016
 2017
 2018
 2019
 2020
 2021
 2022
 2023
 2024
 2025
 2026
 2027
 2028
 2029
 2030

NOTARIO EN LA CIUDAD DE LOS ANGELES
EL DIA CINCO DE ABRIL DEL AÑO DOS MIL Y OCHO
FUTURO DEL COMPLEJO CON EL CUAL SE
CUMPLE TERMINO A LA NOTA

8 APR 2006

ARI. MENDEZ CANALES
NOTARIO (E)

abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 6-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

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

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

Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Kluehner
Holder of procuratorship

Donise Strobel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Switzerland
Basel

(es)

Sulza
Basilea

(ss)

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, quienes conozco y de quienes consta que firmó el anterior documento, y quien depusieron juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/nombramiento de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al fin de tal poder, en nombre y en representación de la corporación Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19.08.1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to my known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

17.08.2004
2 R.
Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. - 1

20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Postfach
CH-4001 Basel

18 DIC 2005
PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (B)

OFFICIAL AUTHENTICATION
 (Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Spain (of Notary/Office)
 This official document

2. is signed by [Signature]
[Signature]

3. in the City and State of [Signature]

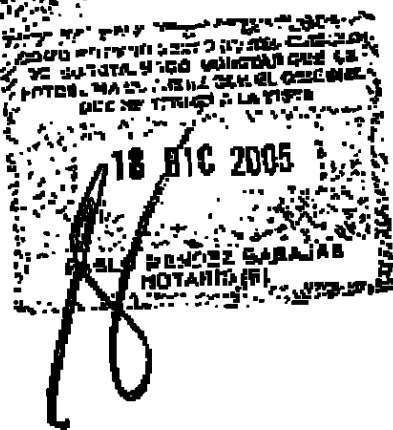
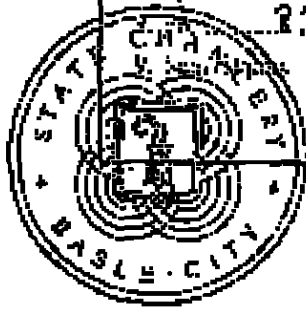
4. and certified by the seal of the Country

Certified **18. Aug. 2005**

5. in Case (Date) 18.08.2005

7. by the First Secretary of the Consulate of Spain in [Signature]
28.05/11.07.05

[Signature]



Retiro folio 7 para publicacion
 Retiro folios 8 y 9 para tarjetado

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL.

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/008020

A. CLASIFICACIÓN DE MATERIA

IPC7 A61K31/531 A61K31/662 A61K31/433 A61K31/7068 A61K31/55
A61K31/473 A61K45A06

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7 A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyen en los campos buscados

Base de datos electrónicas consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Intero, Data WPI, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Código de documento, con indicación, donde sea apropiada, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,Y	US 2003/166639 A1 (GOETSCH ERWIN ET AL) 4 de septiembre de 2003 (2003-09-04) reivindicaciones 1-32	1-16
Y	US 2002/193367 A1 (GOETSCH ERWIN ET AL) 19 de diciembre de 2002 (2002-12-19) página 1reivindicaciones 1-32	1-16
Y	US 2002/198197 A1 (GOETSCH ERWIN ET AL) 26 de diciembre de 2002 (2002-12-26) (página 1 '00061-página 2 '00961)	1-16
Y	WO 01/74339 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV; PARYS WIN LOUIS JULIEN (US); PONTECORVO MIC) 11 de octubre de 2001 (2001-10-11) página 1, parágrafo 1; reivindicación 1	1-16

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran menciones de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de una reivindicación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, una exhibición u otras medidas

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'I' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o hecho que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que anticipa un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que anticipa un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento anterior de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

25 de octubre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

04/11/2004

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P.O. 5818 Patentamt 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-3040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Reclamante asociado
Hansgroemer, H

Forma PCT/ISA (según se indica) (Forma 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP2004/008020

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Descripción de documento, con indicación, donde sea apropiada, de las partes relevantes	Referencia a la reivindicación No.
Y	US 6 194 403 B1 (HU MING-KUAN ET AL) 27 de febrero de 2001 (2001-02-27) página 1 '00061-página 2 '00961 reivindicaciones 1-5	1-16

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL.Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/008020**Castilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1,2,3-7

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

A pesar que las reivindicaciones 1,2,3-7 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, se ha llevado a cabo y se ha basado la búsqueda en los efectos manifestados de la composición/compuesto.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Castilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

10 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

INFORMACIÓN EN MENORES FAMILIA DE PATENTES

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/008020

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 2003168839 A1	04-09-2003	CA WO 2474219 A1 03088823 A1	14-08-2003 14-08-2003
US 2002193367 A1	19-12-2002	BR 0208891 A CA 2442557 A1 CZ 20033003 A3 WO 02083652 A1 EP 1379511 A1 HU 0400851 A2 JP 2004529925 T NO 20034576 A SK 13682003 A3	20-04-2004 24-10-2002 12-05-2004 24-10-2002 14-01-2004 28-07-2004 30-09-2004 12-11-2003 07-07-2004
US 2002198197 A1	26-12-2002	BR 0208887 A CA 2441771 A1 CZ 20033002 A3 WO 02083665 A1 EP 1379522 A1 HU 0400991 A2 JP 2004525965 T NO 20034496 A SK 13692003 A3	29-06-2004 24-10-2002 17-03-2004 24-10-2002 14-01-2004 30-08-2004 26-08-2004 08-10-2003 04-05-2004
WO 0174339 A	11-10-2001	AU 6584401 A BG 107093 A BR 0109770 A CA 2310926 A1 CN 1430514 T CZ 20023543 A3 EE 200200554 A WO 0174339 A2 EP 1272192 A2 HR 20020778 A2 HU 0300566 A2 JP 2003528913 T MX PA02009777 A NO 20024746 A SK 15422002 A3 ZA 200207935 A	15-10-2001 30-06-2003 04-02-2003 04-10-2000 16-07-2003 12-03-2003 15-04-2004 11-10-2001 08-01-2003 30-04-2004 28-06-2003 30-09-2003 27-03-2003 28-11-2002 01-04-2003 30-01-2004
US 6194403 B1	27-02-2001	AU 6932000 A CA 2382706 A1 CN 1288893 A WO 0117529 A1	10-04-2001 15-03-2001 28-03-2001 15-03-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/008020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/551 A61K31/662 A61K31/4535 A61K31/7068 A61K31/55
A61K31/473 A61K45/06

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 A61K A61P

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

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

EPO-internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	US 2003/166639 A1 (GOETSCHI ERWIN ET AL) 4 September 2003 (2003-09-04) claims 1-32	1-16
Y	US 2002/193367 A1 (GOETSCHI ERWIN ET AL) 19 December 2002 (2002-12-19) page 1 claims 1-32	1-16
Y	US 2002/198197 A1 (GOETSCHI ERWIN ET AL) 26 December 2002 (2002-12-26) (page 1 '0006! - page 2 '0096!)	1-16
Y	WO 01/74339 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ; PARYS WIM LOUIS JULIEN (US); PONTECORVO MIC) 11 October 2001 (2001-10-11) page 1, paragraph 1; claim 1	1-16

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"F" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority date(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reasons (as specified)

"O" document relating 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 published in accordance with 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.

"Z" document member of the patent family

Date of the actual completion of the international search:

25 October 2004

Date of mailing of the international search report

04/11/2004

Name and mailing address of the SA

Edouard Polack GmbH, P.O. Box 1000
NL - 2700 HB Groningen
Tel: (+31) 70 343-2040, Fax: (+31) 70 343-2010

Authorised officer

Baumgärtner, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC/EP2004/008020

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 194 403 B1 (HU MING-KUAN ET AL) 27 February 2001 (2001-02-27) page 1 '0006! - page 2 '0006!claims 1-8	1-16

From PCT/EP 2004/008020 (published in German) (2004-02-27)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/009320

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.: 1, 2, 3-7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1, 2, 3-7 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 dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 64(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.:

Remarks or Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/008020

19

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003166639	A1	04-09-2003	CA 2474219 A1	14-03-2003
			WO 03066623 A1	14-08-2003
US 2002193367	A1	19-12-2002	BR 0206891 A	20-04-2004
			CA 2442557 A1	24-10-2002
			CZ 20033003 A3	12-05-2004
			WO 02003652 A1	24-10-2002
			EP 1379511 A1	14-01-2004
			HU 0400851 A2	28-07-2004
			JP 2004523925 T	30-09-2004
			NO 20034576 A	12-11-2003
			SK 13682003 A3	07-07-2004
US 2002198197	A1	26-12-2002	BR 0208887 A	29-06-2004
			CA 2441771 A1	24-10-2002
			CZ 20033002 A3	17-03-2004
			WO 02003665 A1	24-10-2002
			EP 1379522 A1	14-01-2004
			HU 0400991 A2	30-08-2004
			JP 2004525965 T	26-08-2004
			NO 20034496 A	08-10-2003
			SK 13692003 A3	04-05-2004
WO 0174339	A	11-10-2001	AU 6584401 A	15-10-2001
			BE 107093 A	30-06-2003
			BR 0109770 A	04-02-2003
			CA 2310926 A1	04-10-2000
			CN 1430514 T	16-07-2003
			CZ 20023543 A3	12-03-2003
			EE 200200554 A	15-04-2004
			WO 0174339 A2	11-10-2001
			EP 1272132 A2	08-01-2003
			HR 20020778 A2	30-04-2004
			HU 0300566 A2	28-06-2003
			JP 2003528913 T	30-09-2003
			MX PA02009777 A	27-03-2003
			NO 20024746 A	28-11-2002
			SK 15422002 A3	01-04-2003
			ZA 200207935 A	30-01-2004
US 6194403	B1	27-02-2001	AU 6932000 A	10-04-2001
			CA 2382706 A1	15-03-2001
			CN 1268893 A	28-03-2001
			WO 0117529 A1	15-03-2001

12

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(18) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

17 de febrero de 2005 (17.02.2005)

PCT

(86) Número de Publicación Internacional

WO 2005/014002 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/381,
31/462, 31/4535, 31/7068, 31/55, 31/473, 45/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/008020

(22) Fecha de Registro Internacional: 17 de julio de 2004
(17.07.2004)

(25) Lengua de registro:

inglés

(26) Lengua de Publicación:

inglés

(30) Información de Prioridad:

05016968.4 25 de julio de 2003 (25.07.2003) EP

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto
Estados Unidos): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH:CH] Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor(es)

(76) Inventor(es) designado (para US solamente): BALLARD,
Thomas, Maria [GB:GB]; 82 rue de Kéris, F-69430 Lugin
(FR); GATTI, MCARTHUR, Silvia [IT:IT];
Rondellierstrasse 28, CH-1052 Basel (CH); GOETSCH,
Erwin [CH:CH]; Landhofweg 23, CH-4153 Reinach (CH);
WOLTERMAN, Joerges [DE:DE]; Röhrenweg 25, 79585
Schnitz (DE); WOLTERMAN, Thomas, Johannes [DE:DE];
Rheinstrasse 11, 79576 Weil am Rhein (DE).

(74) Agente: BILLYN, Axel; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección nacional requerida): AE, AQ, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CC,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, IP, 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, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GY, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— Con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase en "Las Notas
Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DE mGluR2 Y UN INHIBIDOR DE AChE PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS AGUDOS Y/O CRÓNICOS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, o una composición farmacológica comprendiendo un inhibidor de la acetilcolinesterasa (inhibidor de AChE) y un antagonista del receptor 2 de glutamato metabotrópico (antagonista de mGluR2), para el uso de un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2 en la preparación de un medicamento, y a equipos comprendiendo un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



16

(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/014002 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/551, 31/662, 31/453, 31/056, 31/55, 31/473, 45/46

(74) Agent: BRAUN, Aam: Grenzacherstrasse 124, CH 4070 Basel (CH).

(11) International Application Number:
PCT/EP2004/008120

(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, CU, CR, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NL, NO, NZ, OM, PA, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SL, SY, TD, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) International Filing Date: 17 July 2004 (17.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01116968.4 25 July 2003 (25.07.2003) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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, LI, 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)

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH), Grenzacherstrasse 124, CH 4070 Basel (CH).

Published:
- with international search report

(72) Inventors and
(73) Inventors/Applicants (for US only): BAILLARD, Thomas, Marie [GB/FR]; 12, rue de Kohn, F-66480 Lasser (FR); GATTI MCARTHER, Silvia [FR/CH], Ramesteinstrasse 28, CH-4052 Basel (CH); GOETSCH, Erwin (CH/CH), Landhofweg 23, CH-4153 Reisch (CH); WICHMANN, Jürgen [DE/DE]; Birkweg 25, 79589 Stühli (DE); WILHELM, Thomas, Johannes [DE/DE]; Riedstrasse 13, 77376 Wülfrath Rhein (DE).

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) TITLE: COMBINATION OF MGLR3 ANTAGONIST AND AChE INHIBITOR FOR TREATMENT OF ACUTE AND/OR CHRONIC NEUROLOGICAL DISORDERS

(57) Abstract: The present invention relates to a method of treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders, in a pharmaceutical composition comprising an inhibitor of acetylcholinesterase (AChE inhibitor) and a metabotropic glutamate receptor 3 antagonist (mGluR3 antagonist), to the use of an AChE inhibitor and a mGluR3 antagonist in the preparation of a medicinal and, to kits comprising an AChE inhibitor and a mGluR3 antagonist.

WO 2005/014002 A1

12

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

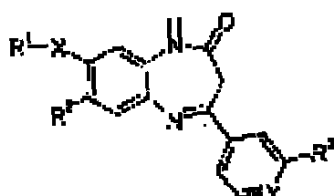
23

Reivindicaciones

1. Un método de tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos comprendiendo la administración a un mamífero en necesidad de la misma de un inhibidor de AChE y un antagonista de nGluR2.

2. Un método de tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos comprendiendo la administración a un mamífero en necesidad de la misma de un inhibidor de AChE y un derivado de la dihidrobenzo[3][1,4]diazepin-2-ona.

3. Un método de tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos comprendiendo la administración a un mamífero en necesidad de la misma de un inhibidor de AChE y un compuesto de fórmula I



(I)

en donde

X es un enlace simple o un grupo etíndilo;

Y es -CH= ó -N-;

R¹ es, en el caso de que X es un enlace simple, hidrógeno, ciano, halógeno, (C₁-C₃)-alquilo, (C₁-C₂)-alcóxilo, fluoro-(C₁-C₃)-alquilo, fluoro-(C₁-C₂)-alcóxilo, pirrol-1-ilo, o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, (C₁-C₃)-alquilo o fluoro-(C₁-C₃)-alquilo; o

R¹ es, en el caso que X sea un grupo etinodilo, fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, (C₁-C₇)-alquilo o fluoro-(C₁-C₇)-alquilo;

R² es hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₂-C₇)-alquenilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, halógeno, -NR'R'', pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolina-4-ilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, o (C₁-C₇)-alcoxi-(etoxi)_m; en donde m es 1, 2, 3 ó 4; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo o (C₂-C₇)-cicloalquilo; y

R³ es un heterociclo aromático de seis miembros conteniendo 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, ciano, amino, (C₁-C₇)-alquilamino, (C₁-C₇)-dialquilamino, (C₁-C₇)-alcoxi-(C₁-C₇)-alquilamino, (C₂-C₇)-hidroxi-(C₁-C₇)-alquilamino, -(CH₂)_n-C(O)-OR'', -(CH₂)_n-C(O)-NR'R'', -(CH₂)₂-SO₂-NR'R'', -(CH₂)₂-C(NH₂)=NR'', hidroxilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, (C₁-C₇)-alquiltio, C₂-C₇-cicloalquilo y (C₁-C₇)-alquilo, que está opcionalmente sustituido por fluor, -NR'R'', hidroxilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, pirrolidin-1-ilo, azetidín-1-ilo, ciano o carbamiloilo, en donde n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R' y R'' tienen los significados especificados anteriormente;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El método de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en donde

el inhibidor de AChE es donepezilo, rivastigmina, metrifonato, galantamina, fisostigmina, tacrina, ferdina, fenserina, caricolina o ganstigmina.

5. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en donde el trastorno neurológico agudo y/o crónico es enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo suave.

6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en donde el inhibidor de AChE y el antagonista de mGluR2, el derivado de dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona o un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 3 se administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente.

7. El método de la reivindicación 3 en donde el compuesto de fórmula 1 se selecciona de

7-dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-dimetilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

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

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

4-(3-piridin-5-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-etoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-6-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-metil-4-[3-piridin-4-il-fenil]-8-trifluorometil-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

5 8-cloro-7-metil-4-[3-piridin-4-il-fenil]-1,3-dihidro-
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-cloro-4-[3-piridin-4-il-fenil]-8-trifluorometil-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

15 7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-6-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 8-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-
trifluorometil-1,3-dihidrobzeno[b][1,4]diazepin-2-ona

8-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

25 8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-
trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-metil-7-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
5 7-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-
10 trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-
15 trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-metil-4-[3-piridin-3-il-fenil]-8-trifluorometil-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-metoxi-4-[3-piridin-3-il-fenil]-8-trifluorometil-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-
25 1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

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

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

5 4-[3-(7-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

10 4-[2,3'-bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-metil-4-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

4-[3-(6-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

15 8. El uso de un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2 en la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de un trastorno neurológico agudo y/o crónico.

20 9. El uso de un inhibidor de AChE y un derivado de dihidro-benzo[c][1,4]diazepin-2-ona en la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de un trastorno neurológico agudo y/o crónico.

25 10. El uso de un inhibidor de AChE y un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 en la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de un trastorno neurológico agudo y/o crónico.

11. Una composición comprendiendo un inhibidor de AChE y un antagonista mGluR2.

12. Una composición comprendiendo un inhibidor de AChE y un derivado de dihidro-benzo[2][1,4]diazepin-2-ona.

13. Una composición comprendiendo un inhibidor de AChE y un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.

14. Un equipo comprendiendo:

un primer compuesto siendo un inhibidor de AChE y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

un segundo compuesto siendo un antagonista de mGluR2; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y un contenedor para contener dichas primera y segunda forma de dosificación unitaria.

15. Un equipo comprendiendo:

un primer compuesto siendo un inhibidor de AChE; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;

un segundo compuesto siendo un derivado de dihidrobenzo[2][1,4]diazepin-2-ona o un pro-fármaco de los mismos; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosis unitaria; y un contenedor para contener dichas primera y segunda formas de dosificación unitaria.

16. Un equipo comprendiendo:

un primer compuesto siendo un inhibidor de AChE; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;

un segundo compuesto siendo un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, isómero o profármaco; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y

un contenedor para contener dichas primera y segunda formas de dosificación unitaria en donde las cantidades de dichos primer y segundo compuestos resultan en un efecto terapéutico potenciado, tal como se describe anteriormente.

~~25~~

Claims

1. A method of treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders comprising administering to a mammal in need thereof an AChE inhibitor and a mGluR2 antagonist.
2. A method of treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders comprising administering to a mammal in need thereof an AChE inhibitor and a 7-alkoxy-benzo[*b*][1,4]diazepin-3-one derivative.
3. A method of treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders comprising administering to a mammal in need thereof an AChE inhibitor and a compound of formula I



wherein

X is a single bond or an ethynedyl group;

Y is -CH= or -N-;

- 15 R¹ is, in case X is a single bond, hydrogen, cyano, halogen, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoxy, fluoro (C₁-C₇)-alkyl, fluoro-(C₁-C₇)-alkoxy, pyrrol-2-yl, or phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, (C₁-C₇)-alkyl or fluoro-(C₁-C₇)-alkyl; or
- R¹ is, in case X is an ethynedyl group, phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, (C₁-C₇)-alkyl or fluoro (C₁-C₇)-alkyl;
- 20 R² is hydrogen, (C₁-C₇)-alkyl, (C₂-C₇)-alkenyl, (C₁-C₇)-alkoxy, halogen, -NR'R'', pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholine-4-yl, fluoro-(C₁-C₇)-alkyl, fluoro-(C₁-C₇)-alkoxy, or (C₁-C₇)-alkoxy-(alkoxy)_m; wherein m is 1, 2, 3 or 4; R' and R'' are each independently hydrogen, (C₁-C₇)-alkyl or (C₃-C₇)-cycloalkyl; and
- 25 R³ is a six-membered aromatic heterocycle containing 1 to 3 nitrogen atoms or a pyridine-N-oxide, which rings are unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, fluoro-(C₁-C₇)-alkyl, fluoro-(C₁-C₇)-alkoxy, cyano, amino, (C₁-C₇)-alkylamino, (C₁-C₇)-dialkylamino, (C₁-C₇)-alkoxy-(C₁-C₇)-alkylamino, (C₁-C₇)-hydroxy-(C₁-C₇)-alkylamino, -(CH₂)₃-C(O)-
- 30

OR'' , $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hydroxy,
 (C_1-C_7) -alkoxy, (C_1-C_7) -alkylthio, C_3-C_7 -cycloalkyl and (C_1-C_7) -alkyl, which is
 optionally substituted by fluoro, $-NR'R''$, hydroxy, (C_1-C_7) -alkoxy, pyrrolidin-1-yl,
 azetidin-1-yl, cyano or carbamoyloxy, wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4; and R' and R'' have
 5 the meanings specified above;

or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof.

4. The method of claims 1, 2 or 3 wherein the AChE inhibitor is donepezil, rivastigmine,
 metrifonate, galantamine, physostigmine, tacrine, lisdine, phenserine, diacoline or
 pansigmine.

10 5. The method according to claims 1, 2 or 3 wherein the acute and/or chronic
 neurological disorder is Alzheimer's disease or mild cognitive impairment.

6. The method according to claims 1, 2 or 3 wherein the AChE inhibitor and the mGluR2
 antagonist, the dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivative or compound of
 formula I according to claim 3 are administered separately, sequentially or
 15 simultaneously.

7. The method of claim 3 wherein the compound of formula I is selected from
 7-dimethylamino-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo-
 [b][1,4]diazepin-2-one
 7-dimethylamino-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo-
 20 [b][1,4]diazepin-2-one
 4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 8-chloro-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-7-(2,2,2-trifluoro ethoxy)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-
 25 benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 7-ethoxy-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]di-
 azepin-2-one
 7-ethoxy-1-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo-
 [b][1,4]diazepin-2-one
 30 7-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]di-
 azepin-2-one
 8-chloro-7-methyl-1-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 7-chloro-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]di-
 azepin-2-one

- 7,8-dichloro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 8-(2-fluoro-phenyl)-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 5 8-chloro-7-methyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 7-methyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-1-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 10 4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 8-methyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 8-fluoro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 15 8-chloro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 8-chloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-1-yl)-phenyl]-7-methyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 20 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-1-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-1-yl)-phenyl]-8-methyl-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 25 7-chloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 7,8-dichloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 30 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-ethoxy-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2-ethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 35 4-[3-(6-cyclopropyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

- 7-methoxy-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 7-methoxy-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 5 7-ethoxy-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethoxy-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 7-cyclopropylmethoxy-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 10 7-ethyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-ethyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 15 4-[3-(2-ethyl-6-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2-hydroxymethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[2,3'-bipyridinyl-4-yl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 20 2-one
- 7-methyl-4-(2-methyl-2,4'-bipyridinyl-4-yl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
- 4-[3-(6-methyl-pyrimidin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.
- 25 8. Use of an AChE inhibitor and a mGluR2 antagonist in the manufacture of a medicament for preventing or treating an acute and/or chronic neurological disorder.
9. Use of an AChE inhibitor and a 1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivative in the manufacture of a medicament for preventing or treating an acute and/or chronic neurological disorder.
- 30 10. Use of an AChE inhibitor and a compound of formula I according to claim 3 in the manufacture of a medicament for preventing or treating an acute and/or chronic neurological disorder.
11. A composition comprising an AChE inhibitor and a mGluR2 antagonist.

12. A composition comprising an AChE inhibitor and a dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivative.
13. A composition comprising an AChE inhibitor and a compound of formula I according to claim 3.
- 5 14. A kit comprising:
 a first compound being an AChE inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;
 a second compound being a mGluR2 antagonist; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and
 10 a container for containing said first and second unit dosage forms.
15. A kit comprising:
 a first compound being an AChR inhibitor; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;
 a second compound being a dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivative or a
 15 prodrug thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and
 a container for containing said first and second unit dosage forms.
16. A kit comprising:
 a first compound being an AChE inhibitor; and a pharmaceutically acceptable carrier,
 20 vehicle or diluent in a first unit dosage form;
 a second compound being a compound of formula I according to claim 3, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or
 diluent in a second unit dosage form; and
 25 a container for containing said first and second unit dosage forms wherein the amounts of said first and second compounds result in an enhanced therapeutic effect, as described above.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente: Caso 21H61	PARA FUTURAS ACCIONES <i>Ver Forma PCT/IEPA/416</i>	
Solicitud Internacional No. PCT/RP 2004/008020	Fecha de registro Internacional (día/mes/año) 17.07.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 25.07.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/351		
Solicitante F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (entregado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 5 hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen modificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, para las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (entregado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ella, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 10.01.2003	Fecha de terminación de este reporte 12.12.2005	
Nombre y dirección de correo de la IEPA European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399-00 Tlx:523656 spina d Fax +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Bend, E Teléfono No. +49 89 2399-2137	

32

Casilla No. 1 Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3 y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 58.2 y/o 58.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte).

Descripción, páginas

1-51 recibido al 20.05.2005 con carta del 18.05.2005

Reivindicaciones, números

1-13 recibido al 20.05.2005 con carta del 18.05.2005

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos. 43-54
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ lista de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como el (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como una indicado en la casilla suplementaria (regla 70.22).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que contiene (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relacionada secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas u todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

33

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-13
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (I5)	Si: Reivindicaciones 1-13
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-13
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver siguiente hoja

Item V -----

Novedad

La materia objeto de las Reivindicaciones 1-13 en el registro cumplen con los requerimientos del artículo 33(2) para novedad, porque la combinación de un inhibidor de AChE con un antagonista de mGluR2 no ha sido revelada en los documentos citados en el reporte de búsqueda.

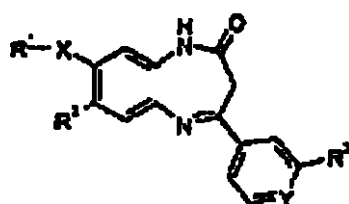
Nivel Inventivo

Aunque ambos grupos de compuestos son conocidos individualmente para el tratamiento de trastornos neurológicos (e.g., enfermedad de Alzheimer), el Solicitante ha mostrado en su carta de respuesta que la combinación alcanza un efecto mejorado. Desafortunadamente solamente se mostraron los resultados de la prueba, sin detalles adicionales.

Así, como el Solicitante pueda demostrar que se aplicaron condiciones comparables a las pruebas (e.g., cantidad de fármaco usado, modo de aplicación, ...), se pueda confirmar que la materia objeto reivindicada involucra un nivel inventivo.

Reivindicaciones

1. El uso de un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2 en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar un trastorno neurológico agudo y/o crónico.
2. El uso de un inhibidor de AChE y un derivado de la dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar un trastorno neurológico agudo y/o crónico.
3. El uso de un inhibidor de AChE y un compuesto de fórmula I



(I)

en donde

X es un enlace simple o un grupo etinodilo;

Y es $-CH=$ o $=N-$;

R¹ es, en el caso que X sea un enlace simple, hidrógeno, clavo, halógeno, alquilo-(C₁-C₇), alcoxi-(C₁-C₇), fluoroalquilo-(C₁-C₇), fluoroalcoxi-(C₁-C₇), pirrol-1-ilo o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo-(C₁-C₇) o fluoroalquilo-(C₁-C₇); o

R₁ es, en el caso que X sea un grupo etinodilo, fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo-(C₁-C₇), o fluoroalquilo-(C₁-C₇);

R₂ es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₇), alqueno-(C₂-C₇), alcoxi-(C₁-C₇), halógeno, -NR'R'', pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, fluoro-alquilo-(C₁-C₇), fluoro-alcoxi-(C₁-C₇), o alcoxi-(C₁-C₇)-(etoxi)_m; en donde m es 1, 2, 3, o 4; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C₁-C₇), o cicloalquilo-(C₃-C₇); y

R³ es un heterociclo aromático de seis miembros conteniendo 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, fluoro-alquilo-(C₁-C₇), fluoro-alcoxi-(C₁-C₇), clavo, amino, alquilamino-(C₁-C₇), dialquilamino-(C₁-C₇), alcoxi-(C₁-C₇)-alquilamino-(C₁-C₇), (C₁-C₇)-hidroxil-alquilamino-(C₁-C₇), -(CH₂)_n-C(O)-OR'', -(CH₂)_n-C(O)-NR'R'', -(CH₂)_n-SO₂-NR'R'', -(CH₂)_n-C(NH₂)=NR'R'', hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₇), alquilito-(C₁-C₇), cicloalquilo-(C₃-C₇)

-53-

y alquilo-(C₁-C₇), que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR², hidroxilo, alcohol-(C₁-C₇), pirrolidin-1-ilo, azetidín-1-ilo, clano o carbamilo, en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4; y R¹ y R² tienen los significados especificados anteriormente;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar un trastorno neurológico agudo y/o crónico.

4. El uso de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde el inhibidor de AChE es donepezilo, rivastigmina, metrifonato, galantamina, tacritina, tacrina, fensatina, tacrina, fensatina, tacrina, tacrina o galantamina.

5. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3 en donde el trastorno neurológico agudo y/o crónico es enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.

6. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde el inhibidor de AChE y el antagonista de mGluR2, el derivado de dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona o un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, se administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente.

7. El uso de la reivindicación 3 en donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:

7-dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-dimetilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

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

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

4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

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

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

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

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

8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

-54-

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

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

4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

8-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-metil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

4-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-metil-4-[3-piridin-3-il-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-metoxi-4-[3-piridin-3-il-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

-65-

4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

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

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

4-[2,3-bispiridin-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-metil-4-(2'-metil-[2,4]bipiridin-4-il)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

4-[3-(6-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

8. Una composición comprendiendo un inhibidor de AChE y un antagonista mGluR2.

9. Una composición comprendiendo un inhibidor de AChE y un derivado de dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

10. Una composición comprendiendo un inhibidor de AChE y un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3.

11. Un kit comprendiendo:

un primer compuesto siendo un inhibidor de AChE y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

un segundo compuesto siendo un antagonista de mGluR2; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

un contenedor para contener dichas primera y segunda forma de dosificación unitaria.

12. Un kit comprendiendo:

un primer compuesto siendo un inhibidor de AChE; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

-55-

un segundo compuesto siendo un derivado de dihidrobenzo-[b][1,4]diazepin-2-ona o un profármaco de este; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

un contenedor para contener dichas primera y segunda forma de dosificación unitaria.

19. Un kit comprendiendo:

un primer compuesto siendo un inhibidor de AChE; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

un segundo compuesto siendo un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal o solvente farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, isómero o profármaco; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

un contenedor para contener dichas primera y segunda forma de dosificación unitaria en donde las cantidades de dichas primer y segundo compuestos resultan en un efecto terapéutico potenciado, tal como se describió anteriormente.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21861		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAM10
International application No. PCT/EP2004/008020		International filing date (day/month/year) 17.07.2004		Priority date (day/month/year) 25.07.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/551				
Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 5 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 10.01.2005		Date of completion of this report 12.12.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80290 Munich Tel: +49 89 2369 - 0 Fax: 023656 8290 d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Bendt, E Telephone No. +49 89 2369-2037 		

A/

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/008020

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*.

Description, Pages

1-51

received on 20.05.2005 with letter of 18.05.2005

Claims, Numbers

1-13

received on 20.05.2005 with letter of 18.05.2005

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(o)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

5/

42

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/008020

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

54

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/008020

Item V -----

Novelty

The subject - matter of Claims 1-13 on file meets the requirements of Article 33(2) PCT for novelty, since the combination of an AChE inhibitor with a mGluR2 antagonist has not been disclosed in the documents cited in the search report.

Inventive step

Although both groups of compounds are known individually for the treatment of neurological disorders (e.g. Alzheimer's disease), the Applicant has shown in his letter of reply that the combination achieves an improved effect. Unfortunately only the results of the test were shown, but no further details.

Thus, provided that the Applicant can demonstrate that for the tests comparable conditions were applied (e.g. amount of drugs used, way of application, ...), it can be confirmed that the claimed subject - matter involves an inventive step.

44

Claims

1. Use of an AChE inhibitor and a mGluR2 antagonist in the manufacture of a medicament for preventing or treating an acute and/or chronic neurological disorder.
2. Use of an AChE inhibitor and a dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivative in the manufacture of a medicament for preventing or treating an acute and/or chronic neurological disorder.
3. Use of an AChE inhibitor and a compound of formula I



wherein

X is a single bond or an ethynediyl group;

Y is $-\text{CH}=\text{}$ or $=\text{N}-$;

R^1 is, in case X is a single bond, hydrogen, cyano, halogen, (C_1-C_7) -alkyl, (C_1-C_7) -alkoxy, fluoro- (C_1-C_7) -alkyl, fluoro- (C_1-C_7) -alkoxy, pyrrol-1-yl, or phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, (C_1-C_7) -alkyl or fluoro- (C_1-C_7) -alkyl; or

R^1 is, in case X is an ethynediyl group, phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, (C_1-C_7) -alkyl or fluoro- (C_1-C_7) -alkyl;

R^2 is hydrogen, (C_1-C_7) -alkyl, (C_2-C_7) -alkenyl, (C_2-C_7) -alkoxy, halogen, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholine-4-yl, fluoro- (C_1-C_7) -alkyl, fluoro- (C_1-C_7) -alkoxy, or (C_1-C_7) -alkoxy-(ethoxy)_m, wherein m is 1, 2, 3 or 4; R^3 and R^4 are each independently hydrogen, (C_1-C_7) -alkyl or (C_3-C_7) -cycloalkyl; and

R^5 is a six-membered aromatic heterocycle containing 1 to 3 nitrogen atoms or a pyridine-N-oxide, which rings are unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, fluoro- (C_1-C_7) -alkyl, fluoro- (C_1-C_7) -alkoxy, cyano, amino, (C_1-C_7) -alkylamino, (C_1-C_7) -dialkylamino, (C_1-C_7) -alkoxy- (C_1-C_7) -alkylamino, (C_1-C_7) -hydroxy- (C_1-C_7) -alkylamino, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^6$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}^9$, hydroxy, (C_1-C_7) -alkoxy, (C_1-C_7) -alkylthio, C_3-C_7 -cycloalkyl

VB:G 18.05.2005

AS

-53-

and (C₁-C₇)-alkyl, which is optionally substituted by fluoro, -NR'R'', hydroxy, (C₁-C₇)-alkoxy, pyrrolidin-1-yl, azetidin-1-yl, cyano or carbamoyloxy, wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4; and R' and R'' have the meanings specified above;

or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof in the manufacture of a medicament for preventing or treating an acute and/or chronic neurological disorder.

4. The use of claims 1, 2 or 3 wherein the AChE inhibitor is donepezil, rivastigmine, metrifonate, galantamine, physostigmine, tacrine, firdine, pheneserine, citicoline or ganstigmine.

5. The use according to claims 1, 2 or 3 wherein the acute and/or chronic neurological disorder is Alzheimer's disease or mild cognitive impairment.

6. The use according to claims 1, 2 or 3 wherein the AChE inhibitor and the mGluR2 antagonist, the dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivative or compound of formula I according to claim 3 are administered separately, sequentially or simultaneously.

7. The use of claim 3 wherein the compound of formula I is selected from

7-dimethylamino-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

7-dimethylamino-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

8-chloro-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-7-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

7-ethoxy-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

7-ethoxy-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

7-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

8-chloro-7-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

7-chloro-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

7,8-dichloro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

8-(2-fluoro-phenyl)-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

VB/IG 18.05.2005

8-chloro-7-methyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 7-methyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 8-methyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 8-fluoro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 8-chloro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 8-chloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-methyl-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 7-chloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 7,8-dichloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-ethoxy-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 4-[3-(2-ethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 4-[3-(6-cyclopropyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 7-methoxy-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
 7-ethoxy-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

VB/IG 18.05.2005

A

-55-

- 4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethoxy-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 7-cyclopropylmethoxy-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 7-ethyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-ethyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2-ethyl-6-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[3-(2-hydroxymethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 4-[2,3'-bipyridinyl-4-yl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 7-methyl-4-(2'-methyl-[2,4']bipyridinyl-4-yl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
- 4-[3-(6-methyl-pyrimidin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

8. A composition comprising an AChE inhibitor and a mGluR2 antagonist.

9. A composition comprising an AChE inhibitor and a dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivative.

10. A composition comprising an AChE inhibitor and a compound of formula I according to claim 3.

11. A kit comprising:

- a first compound being an AChE inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;
- a second compound being a mGluR2 antagonist; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and
- a container for containing said first and second unit dosage forms.

12. A kit comprising:

- a first compound being an AChE inhibitor; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

VB/IG 18.05.2005

A

-56-

a second compound being a dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivative or a prodrug thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and
a container for containing said first and second unit dosage forms.

13. A kit comprising:

a first compound being an AChE inhibitor; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;
a second compound being a compound of formula I according to claim 3, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and
a container for containing said first and second unit dosage forms wherein the amounts of said first and second compounds result in an enhanced therapeutic effect, as described above.

VB/G 18.05.2005

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

50

**COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DE mGluR2 Y UN INHIBIDOR DE
AChE PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS AGUDOS
Y/O CRÓNICOS**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, a una composición farmacéutica comprendiendo un inhibidor de la acetilcolinesterasa (inhibidor de AChE) y un antagonista del receptor 2 de glutamato metabotrópico (antagonista de mGluR2), para el uso de un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2 en la preparación de un medicamento, y a equipos comprendiendo un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2.

72

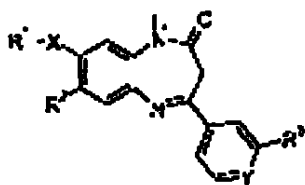
COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DE mGluR2 Y UN INHIBIDOR DE AChE PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS AGUDOS Y/O CRÓNICOS

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la acetilcolinesterasa (inhibidor de AChE) y un antagonista del receptor 2 de glutamato metabotrópico (antagonista de mGluR2), el uso de un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2 en la preparación de un medicamento, y a equipos que comprenden un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos comprendiendo la administración a un mamífero en necesidad del mismo de un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2.

En otra realización la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos comprendiendo la administración a un mamífero en necesidad del mismo de un inhibidor de AChE y un derivado de dihidro-benzo[2,1,4]diazepin-2-ona.

En aún otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos comprendiendo la administración a un mamífero en necesidad del mismo de un inhibidor de AChE y un compuesto de fórmula I



(I)

en donde

X es un enlace simple o un grupo etinodíilo;

Y es $-CH=$ o $-N-$;

P¹ es, en el caso que X sea un enlace simple, hidrógeno, ciano, halógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₂-C₇)-alcoxilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, pirrol-1-ilo, o fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, (C₁-C₇)-alquilo o fluoro-(C₁-C₇)-alquilo; o

R¹ es, en el caso que X sea un grupo etinodíilo, fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, (C₁-C₇)-alquilo o fluoro-(C₁-C₇)-alquilo;

R² es hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₂-C₇)-alquenilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, halógeno, -NR'R'', pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolina-4-ilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, o (C₁-C₇)-alcoxi-(aloxi)_m; en donde m es 1, 2, 3 ó 4; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo o (C₁-C₇)-cicloalquilo; y

R³ es un heterociclo aromático de seis miembros conteniendo de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, ciano, amino, (C₁-C₇)-alquilamino, (C₁-C₇)-dialquilamino, (C₁-C₇)-alcoxi-(C₁-C₇)-alquil-

amino, (C_1-C_7) -hidroxi- (C_1-C_7) -alquilamino, $-(CH_2)_n-$
 $C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-$
 $C(NH_2)-NR''$, hidroxilo, (C_1-C_7) -alcoxilo, (C_1-C_7) -
alquiltio, C_1-C_7 -cicloalquilo y (C_1-C_7) -alquilo, que es-
5 tá opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$,
hidroxilo, (C_1-C_7) -alcoxilo, pirrolidin-1-ilo, azeti-
din-1-ilo, ciano o carbamilo, en donde n es 0, 1,
2, 3 ó 4; y R' y R'' tienen los significados especifi-
cados anteriormente;

10 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos no limitantes de inhibidores de AChE incluyen
donepezilo (Aricept), rivastigmina (Exelon), metritonato
(Promen), galantamina (Reminil), fisostigmina, tacrina
(Cognex), furdina (Huperzina A), tenserina, cit-colina
15 (Neurox) y gantlignina.

En una realización preferida, el inhibidor de AChE es
donepezilo (Aricept) o un pro-fármaco de los mismos, o una
sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compues-
to o profármaco.

20 El inhibidor de AChE y el antagonista de mGluR2 se
pueden administrar separadamente, secuencialmente o simul-
táneamente. Donde el inhibidor de AChE y el antagonista de
mGluR2 se administran simultáneamente, se pueden adminis-
trar en la misma composición o en diferentes composiciones.

25 Trastornos neurológicos agudos y/o crónicos incluyen
psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastor-
nos cognitivos y déficits de memoria del tipo deterioro
cognitivo suave, descenso cognitivo relacionado con la

edad, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, deterioro de la memoria asociado con depresión o ansiedad, síndrome de Down, apoplejía, lesión cerebral traumática, y trastorno del déficit de atención. Otras indicaciones tratables son función cerebral restringida causada por operaciones de bypass o trasplantes, pobre riago sanguíneo al cerebro, lesiones de la médula espinal, lesiones cerebrales, hipoxia causada por el embarazo, parada cardíaca e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son dolor agudo y crónico, corea de Huntington, FEA, demencia causada por el SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como las condiciones que llevan a funciones de deficiencia de glutamato, tales como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, episodios psicóticos, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, diaquinesia y depresión.

En una realización preferida, el trastorno neurológico agudo y/o crónico es la enfermedad de Alzheimer. En otra realización preferida, el trastorno neurológico agudo y/o crónico es un deterioro cognitivo suave.

Tal como se usa aquí, un mamífero en necesidad de tratamiento de un trastorno neurológico agudo y/o crónico indica un mamífero, y preferiblemente un humano, que padece, o tiene riesgo de padecer, un trastorno neurológico crónico y/o agudo.

Tal como se usa aquí, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento", y similares, como se aplican para trastor-

cas neurológicos agudos y/o crónicos, se refieren a métodos que alentizan, mejoran, reducen o revierten tal trastorno o cualquier síntoma asociado con dicho trastorno, tal como afecta actualmente al sujeto, así como métodos que previenen tal trastorno o cualquier síntoma del mismo, desde que aparece.

La presente invención además proporciona el uso de un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico crónico y/o agudo. El antagonista de mGluR2 y un inhibidor de AChE pueden combinarse en un medicamento simple o se pueden mantener en medicamentos separados.

En otra realización la presente invención proporciona una composición que comprende un inhibidor de AChE y un antagonista de mGluR2, por ejemplo un derivado de dihidrobenzo[h][1,4]diazepin-2-ona.

En aún otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende un inhibidor de AChE y un compuesto de fórmula I tal como se define anteriormente.

Los compuestos de fórmula I también se pueden usar en forma de sus pro-fármacos. Ejemplos son ésteres, N-óxidos, ésteres de fosfato, glicoamida ésteres, conjugados de glicácidos y similares. Los pro-fármacos se pueden añadir al valor de las ventajas de los compuestos activos en la absorción, farmacocinética en la distribución y transporte al cerebro.

Todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I también se engloban aquí.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la presente descripción tienen las definiciones dadas a continuación. El término " (C_1-C_7) -alquilo" denota residuos hidrocarburo saturados ramificados o de cadena lineal con 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y similares.

El término " (C_2-C_7) -alquénilo" denota residuos hidrocarburo insaturados ramificados o de cadena lineal con 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente con 2 a 4 átomos de carbono, tales como etenilo o propenilo.

El término " (C_1-C_7) -alcóxilo" denota un residuo (C_1-C_7) -alquilo en el sentido de la anterior definición unido vía un átomo de oxígeno. Ejemplos de residuos " (C_1-C_7) -alcóxilo" incluyen metóxilo, etóxilo, isopropóxilo y similares.

El término "halógeno" comprende flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "fluoro- (C_1-C_7) -alquilo" indica un residuo (C_1-C_7) -alquilo, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por flúor, por ejemplo trifluorometilo. Por lo tanto, el término "fluoro- (C_1-C_7) -alcóxilo" denota un residuo (C_1-C_7) -alcóxilo tal como se define anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por flúor.

" (C_1-C_7) -alcóxi-(etoxi)_n" (n es 1, 2, 3 ó 4) denota un residuo (C_1-C_7) -alcóxilo en el sentido de la definición anterior unido vía 1 a 4 grupos $-CH_2-CH_2-O-$, por ejemplo 2-metoxi-etóxilo.

El término "C₃-C₇-cicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo conteniendo de 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "alquiltio" denota un residuo (C₃-C₇)-alquilo en el sentido de la definición precedente unido vía un átomo de azufre, por ejemplo metilsulfanilo.

Se entenderá que los anteriores residuos pueden llevar sustituyentes, por ejemplo alquilo en el significado de R² puede estar sin sustituir o sustituido por OH; alcoxilo en el significado de R² puede estar sin sustituir o sustituido por cicloalquilo, por ejemplo por ciclopropilo, o por alcoxilo, por ejemplo metoxilo.

"Carbamiloilo" indica el grupo -C-CO-NH₂.

La expresión "heterociclo aromático de seis miembros conteniendo de 1 a 3 átomos de nitrógeno" indica un grupo heterociclo de seis miembros seleccionado del grupo consistente en piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina.

"Piridina-N-óxido" o "piridina-1-óxido" indica un compuesto con la fórmula:



El término "sales de adición farmacéuticamente aceptables" se refieren a cualquier sal derivada de una base o un ácido inorgánico o orgánico.

En una realización la composición comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple.

En una realización, la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde R^1 es hidrógeno, halógeno, por ejemplo Cl ó F, (C₁-C₇)-alquilo, por ejemplo CH₃, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, por ejemplo CF₃, fluoro-(C₁-C₇)-alcóxilo, por ejemplo OCF₃ ó OCH₂CF₃, pirrol-1-ilo o fenilo, que esté sin sustituir o sustituido por halógeno, por ejemplo fluoro-fenilo, por ejemplo 2-fluoro-fenilo o 4-fluoro-fenilo. En otro aspecto la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde R^1 es halógeno, por ejemplo Cl ó F, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, por ejemplo CF₃, fluoro-(C₁-C₇)-alcóxilo, por ejemplo OCF₃, o fenilo, que está sustituido por halógeno, por ejemplo fluoro-fenilo, por ejemplo 2-fluoro-fenilo.

En una realización, la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde R^2 es hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo, por ejemplo CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂ ó CH₂CH₂CH₃, (C₂-C₇)-alquenilo, por ejemplo etenilo, (C₁-C₇)-alcóxilo, por ejemplo OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂ciclopropilo o OCH₂CH₂OCH₃, halógeno, por ejemplo Cl ó F, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, por ejemplo CF₃, fluoro-(C₁-C₇)-alcóxilo, por ejemplo OCH₂CF₃, (C₃-C₇)-cicloalquilo, por ejemplo ciclopropilo, pirrolidinilo, por ejemplo pirrolidina-1-ilo, morfolinilo, por ejemplo morfolina-4-ilo, o -NR'R'', en donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o (C₁-C₇)-alquilo, por ejemplo metilo, propilo o butilo, por ejemplo N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂(CH₃)₂ o N(CH₃)CH₂CH₂CH₃. En otro aspecto la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde R^2 es

89

hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo, por ejemplo CH₃ ó CH₂CH₃, (C₁-C₇)-
alcoxilo, por ejemplo OCH₃, OCH₂CH₃ ó OCH₂ciclopropilo, haló-
geno, por ejemplo Cl, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, por ejemplo
CF₃, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, por ejemplo OCH₂CF₃, o -NR'R'',
5 en donde R' y R'' son (C₁-C₇)-alquilo, por ejemplo metilo,
por ejemplo N(CH₃)₂.

En un aspecto la composición de la invención comprende
un compuesto de fórmula 7 en donde R⁷ es piridinilo, pirida-
zinilo, pirimidinilo, pirazinilo, (1,2,4)triazinilo o un
10 piridina-N-óxido, por ejemplo 1-oxi-piridinilo, que están
sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes se-
leccionados del grupo consistente de halógeno, fluoro-(C₁-
C₇)-alcoxilo, clano, amino, (C₁-C₇)-alquilamino, (C₁-C₇)-
dialquilamino, (C₁-C₇)-aloxi-(C₁-C₇)-alquilamino, (C₁-C₇)-
15 hidroxil-(C₁-C₇)-alquilamino, -(CH₂)_n-C(O)-OR'', -(CH₂)_n-C(O)-
NR'R'', -(CH₂)_n-SO₂-NR'R'', -(CH₂)_n-C(NH₂)-NR'', hidroxilo,
(C₁-C₇)-alcoxilo, (C₁-C₇)-alquiltio, C₂-C₇-cicloalquilo, y
(C₁-C₇)-alquilo, que está opcionalmente sustituido por fluo-
ro, -NR'R'', hidroxilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, pirrolidin-1-ilo,
axetidin-1-ilo, clano o carbamiloilo, en donde n es 0, 1,
2, 3 ó 4; y R' y R'' tienen los significados especificados
20 anteriormente.

Ejemplos de piridinilo son piridin-2-ilo, 6-
metilpiridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-ciano-piridin-3-ilo,
23 6-aminopiridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-
metoxipiridin-3-ilo, 6-ciclopropilpiridin-3-ilo, 6-
metilpiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 4-metilpiridin-3-
ilo, 2,6-dimetilpiridin-3-ilo, 4,6-dimetilpiridin-3-ilo, 2-

2

etilpiridin-3-ilo, 6-etil-piridin-3-ilo, 4-metil-6-etil-
 piridin-3-ilo, 6-isopropilpiridin-3-ilo, 2-isopropil-
 piridin-3-ilo, 4-metil-6-ciclopropilpiridin-3-ilo, piridin-
 4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-etilpiridin-4-ilo, 2-
 5 isopropilpiridin-4-ilo, 2-isobutilpiridin-4-ilo, 2-
 hidroximetilpiridin-4-ilo, 2-hidroximetil-6-metilpiridin-4-
 ilo, 2-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2,3-dimetilpiridin-4-
 ilo, 2,6-dimetilpiridin-4-ilo, 3,6-dimetilpiridin-4-ilo, 2-
 etil-6-metilpiridin-4-ilo, 3-etil-6-metilpiridin-4-ilo, 2-
 10 cianopiridin-4-ilo, 2-ciclopropilpiridin-4-ilo, 2-ciclo-
 pentil-piridin-4-ilo, 2-ciclopropil-6-metilpiridin-4-ilo,
 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-pirrolidin-1-il-piridin-4-
 ilo, 2-[(isometil-metil-amino)-metil]-piridin-4-ilo, 2-
 [(metil-propil-amino)-metil]-piridin-4-ilo, 2-ciclopropil-
 15 amino-metil-piridin-4-ilo, 2-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-
 4-ilo, 2-azetidin-1-ilmetil-piridin-4-ilo, 2-metoxi-metil-
 piridin-4-ilo.

Ejemplos de piridazinilo son piridazin-3-ilo, 6-metil-
 piridazin-3-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo y piridazin-4-
 20 ilo.

Ejemplos para pirimidinilo son pirimidin-2-ilo, pir-
 midin-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-
 ilo, 2-amino-6-metilpirimidin-4-ilo, 2-etilamino-6-metil-
 pirimidin-4-ilo, 2-dimetilamino-6-metilpirimidin-4-ilo, 2-
 25 hidroxietilamino-6-metil-pirimidin-4-ilo, 2-(2-metoxi-etil-
 amino)-6-metil-pirimidin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-6-metil-
 pirimidin-4-ilo, 6-aminopirimidin-4-ilo, 6-metilamino-
 pirimidin-4-ilo, 6-di-metilaminopirimidin-4-ilo, 6-(2-

metoxi-etilamino)-pirimidin-4-ilo, y pirimidin-5-ilo.

Ejemplos para pirazinilo son pirazin-2-ilo y 6-metil-pirazin-2-ilo.

Ejemplos de [1,2,4]triazinilo son [1,2,4]triazin-3-ilo, (5,6-dimetil-[1,2,4]triazin-3-ilo), (3-metil-[1,2,4]triazin-6-ilo y [1,2,4]triazin-6-ilo.

Ejemplos de piridina-N-óxido son 1-oxi-piridinilo, por ejemplo 1-oxi-piridin-3-ilo, 1-oxi-piridin-3-ilo, 1-oxi-piridin-4-ilo, 2-metil-1-oxi-piridin-4-ilo, 2-hidroximetil-1-oxi-piridin-4-ilo y 2,6-dimetil-1-oxi-piridin-4-ilo.

En otro aspecto la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde R^3 es piridinilo o pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, fluoro-(C_1-C_7)-alcóxido, ciano, amino, (C_1-C_7)-alquilamino, (C_1-C_7)-dialquilamino, (C_1-C_7)-alcóxi-(C_1-C_7)-alquil-amino, (C_1-C_7)-hidroxi-(C_1-C_7)-alquilamino, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, (C_1-C_7)-alcóxido, (C_1-C_7)-alquiltio, C_2-C_7 -cicloalquilo, y (C_1-C_7)-alquilo, que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, (C_1-C_7)-alcóxido, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, en donde n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R' y R'' con los significados especificados anteriormente. En aún otro aspecto la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde R^3 es piridinilo o pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de C_2-C_7 -cicloalquilo y (C_1-C_7)-alquilo, que está

opcionalmente sustituida por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, (C_1-C_7) -alcoxilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoyloxilo, en donde n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R' y R'' tienen los significados especificados anteriormente. En aún otro aspecto la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde R^1 es piridinilo o pirimidinilo, que están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de C_1-C_7 -cicloalquilo y (C_1-C_7) -alquilo, que están sin sustituir o sustituidos por fluoro o hidroxilo. En aún otro aspecto la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde R^1 es piridin-3-ilo, 6-ciclopropilpiridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-etilpiridin-4-ilo, 2-hidroximetilpiridin-4-ilo, 2,6-dimetilpiridin-4-ilo, 2-etil-6-metilpiridin-4-ilo o 6-metilpirimidin-4-ilo.

En una realización la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es $-CH=$ ó $-N-$; R^1 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_1-C_7) -alquilo, (C_1-C_7) -alcoxilo, fluoro- (C_1-C_7) -alquilo, fluoro- (C_1-C_7) -alcoxilo, pirrol-1-ilo, o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, (C_1-C_7) -alquilo o fluoro- (C_1-C_7) -alquilo; R^2 es hidrógeno, (C_1-C_7) -alquilo, (C_2-C_7) -alquenilo, (C_1-C_7) -alcoxilo, halógeno, $-NR'R''$, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolina-4-ilo, fluoro- (C_1-C_7) -alquilo, fluoro- (C_1-C_7) -alcoxilo, o (C_1-C_7) -alcoxi-(etoxi)_m; en donde m es 1, 2, 3 ó 4; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, (C_1-C_7) -alquilo o $(C_2-$

C_7)-cicloalquilo; y R^3 es un heterociclo aromático de seis miembros conteniendo 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o están sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, fluoro-(C_1-C_7)-alquilo, fluoro-(C_1-C_7)-alcoxilo, ciano, amino, (C_1-C_7)-alquilamino, (C_1-C_7)-dialquilamino, (C_1-C_7)-alcoxi-(C_1-C_7)-alquilamino, (C_1-C_7)-hidroxi-(C_1-C_7)-alquilamino, $-(CH_2)_n-C(O)-CR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NR_2)=NR''$, hidroxilo, (C_1-C_7)-alcoxilo, (C_1-C_7)-alquiltio, C_3-C_7 -cicloalquilo y (C_1-C_7)-alquilo, que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, (C_1-C_7)-alcoxilo, pirrolidin-1-ilo, oxetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, en donde n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R' y R'' tienen los significados especificados anteriormente.

En una realización la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es $=N-$; R^1 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_1-C_7)-alquilo, (C_1-C_7)-alcoxilo, fluoro-(C_1-C_7)-alquilo, fluoro-(C_1-C_7)-alcoxilo, pirrol-1-ilo, o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, (C_1-C_7)-alquilo o fluoro-(C_1-C_7)-alquilo; R^2 es hidrógeno, (C_1-C_7)-alquilo, (C_2-C_7)-alquenilo, (C_1-C_7)-alcoxilo, halógeno, $-NR'R''$, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolina-4-ilo, fluoro-(C_1-C_7)-alquilo, fluoro-(C_1-C_7)-alcoxilo, o (C_1-C_7)-alcoxi-(etoxi) $_m$; en donde m es 1, 2, 3 ó 4; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, (C_1-C_7)-alquilo o (C_3-C_7)-

ciclo-alquilo; y R^3 es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-(C_1-C_7)-alquilo, fluoro-(C_1-C_7)-alcoxilo, ciano, amina, (C_1-C_7)-alquilamino, (C_1-C_7)-dialquilamino, (C_1-C_7)-alcoxi-(C_1-C_7)-alquilamino, (C_1-C_7)-hidroxi-(C_1-C_7)-alquilamino, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SC(=O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, (C_1-C_7)-alcoxilo, (C_1-C_7)-alquilitio, C_2-C_7 -cicloalquilo y (C_1-C_7)-alquilo, que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, (C_1-C_7)-alcoxilo, pirrolidin-2-ilo, azetidina-2-ilo, ciano o carbamoiloxilo, en donde n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R' y R'' tienen los significados especificados anteriormente.

En una realización, la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es $=N-$; R^1 es halógeno, (C_1-C_7)-alquilo, (C_1-C_7)-alcoxilo, fluoro-(C_1-C_7)-alquilo, o fenilo, que está sustituido por halógeno; R^2 es hidrógeno, (C_1-C_7)-alquilo, (C_1-C_7)-alcoxilo, halógeno, $-NR'R''$, fluoro-(C_1-C_7)-alquilo, fluoro-(C_1-C_7)-alcoxilo, en donde R' y R'' son cada uno independientemente (C_1-C_7)-alquilo; y R^3 es piridinilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de (C_1-C_7)-alquilo, que está sin sustituir o sustituido por hidroxilo; y R' y R'' tienen el significado especificado anteriormente.

En otra realización, la composición de la invención

65

comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es -N-; R¹ es fluoro-(C₁-C₇)-alquilo; R² es (C₁-C₇)-alquilo; y R³ es piridinilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de (C₁-C₇)-alquilo, que está sin sustituir o sustituido por hidroxilo; y R' y R'' tienen los significados especificados anteriormente.

En aún otra realización, la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es =N-; R¹ es halógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₁-C₇)-alcóxido, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, o fenilo, que está sustituido por halógeno; R² es hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₁-C₇)-alcóxido, halógeno, -NR'R'', fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcóxido, en donde R' y R'' son cada uno independientemente (C₁-C₇)-alquilo; y R³ es piridinilo que está sin sustituir o sustituido por (C₁-C₇)-alquilo.

En otra realización la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es =N-; R¹ es fluoro-(C₁-C₇)-alquilo; R² es (C₁-C₇)-alquilo; y R³ es piridinilo que está sin sustituir o sustituido por (C₁-C₇)-alquilo. En aún otra realización la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple, Y es =N-, R¹ es CF₃, R² es CH₃ y R³ es piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo o 2,6-dimetilpiridin-4-ilo.

En una realización la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es -CH=; R¹ es hidrógeno, ciano, halógeno, (C₁-

20

C_7)-alquilo, (C_1-C_7) -alcoxilo, fluoro- (C_1-C_7) -alquilo, fluoro- (C_1-C_7) -alcoxilo, pirrol-1-ilo, o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, (C_1-C_7) -alquilo o fluoro- (C_1-C_7) -alquilo; R^2 es hidrógeno, (C_1-C_7) -alquilo, (C_2-C_7) -alquilo, (C_1-C_7) -alcoxilo, halógeno, $-NR'R''$, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolina-4-ilo, fluoro- (C_1-C_7) -alquilo, fluoro- (C_1-C_7) -alcoxilo, o (C_1-C_7) -alcoxi-
 (etoxi) $_m$, en donde m es 1, 2, 3 ó 4; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, (C_1-C_7) -alquilo o (C_3-C_7) -cicloalquilo; y R^3 es un heterociclo aromático de seis miembros conteniendo de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, fluoro- (C_1-C_7) -alquilo, fluoro- (C_1-C_7) -alcoxilo, ciano, amino, (C_1-C_7) -alquilamino, (C_2-C_7) -dialquilamino, (C_2-C_7) -alcoxi- (C_1-C_7) -alquilamino, (C_1-C_7) -hidroxi- (C_1-C_7) -alquilamino, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, (C_1-C_7) -alcoxilo, (C_1-C_7) -alquiltio, C_2-C_7 -cicloalquilo y (C_1-C_7) -alquilo, que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, (C_1-C_7) -alcoxilo, pirrolidin-1-ilo, azetidina-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, en donde n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R' y R'' tienen los significados especificados anteriormente.

En otra realización la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es $-CH=$; R^1 es halógeno, (C_1-C_7) -alquilo, (C_1-C_7) -

alcoxilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, o fenilo, que está sin
sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes selec-
cionados del grupo consistente de halógeno; R² es hidrógeno,
(C₁-C₇)-alquilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, halógeno, -NR'R'', fluoro-
5 (C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, en donde R' y R''
son cada uno independientemente (C₁-C₇)-alquilo; y R³ es un
heterociclo aromático de seis miembros conteniendo 1 u 3
átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos
estarán sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyen-
tes seleccionados del grupo consistente de halógeno, fluo-
10 ro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, ciano, amino,
(C₁-C₇)-alquil-amino, (C₁-C₇)-dialquil-amino, (C₁-C₇)-alcoxi-
(C₁-C₇)-alquil-amino, (C₁-C₇)-hidroxi-(C₁-C₇)-alquil-amino, -
(CH₂)_n-C(=O)-OR'', -(CH₂)_n-C(=O)-NR'R'', -(CH₂)_n-SO₂-NR'R'', -
15 (CH₂)_n-C(NH₂)-NR'', hidroxilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, (C₁-C₇)-
alquil, C₂-C₇-cicloalquilo y (C₁-C₇)-alquilo, que está
opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo,
(C₁-C₇)-alcoxilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o
carbamiloilo, en donde n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R' y R''
20 tienen los significados especificados anteriormente.

En otra realización la composición de la invención
comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace
simple; Y es -CH-; R¹ es hidrógeno, ciano, halógeno, (C₁-
C₇)-alquilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluo-
25 ro-(C₁-C₇)-alcoxilo, pirrol-1-ilo, o fenilo, que está sin
sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes selec-
cionados del grupo constituido por halógeno, (C₁-C₇)-alquilo
o fluoro-(C₁-C₇)-alquilo; R² es hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo,

b8

(C₂-C₇)-alquenilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, halógeno, -NR'R'', pirrolidin-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolina-4-ilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, o (C₁-C₇)-alcoxi-(etoxi)_m en donde m es 1, 2, 3 ó 4; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo o (C₃-C₇)-cicloalquilo; y R³ es piridinilo o pirimidinilo, que están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, ciano, amina, (C₁-C₇)-alquilemino, (C₁-C₇)-dialquilamino, (C₁-C₇)-alcoxi-(C₁-C₇)-alquilamino, (C₁-C₇)-hidroxí-(C₁-C₇)-alquilamino, -(CH₂)_n-C(O)-OR'', -(CH₂)_n-C(O)-NR'R'', -(CH₂)_n-SO₂-NR'R'', -(CH₂)_n-C(NH₂)-NR'', hidroxilo; (C₂-C₇)-alcozilo, (C₂-C₇)-alquiltio, C₃-C₇-cicloalquilo y (C₁-C₇)-alquilo, que está opcionalmente sustituida por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, pirrolidín-1-ilo, azetidín-1-ilo, ciano o carbamilo, en donde n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R' y R'' tienen los significados especificados anteriormente.

En aún otra realización la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es -CH=; R¹ es hidrógeno, ciano, halógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, pirrol-1-ilo, o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, (C₁-C₇)-alquilo o fluoro-(C₁-C₇)-alquilo; R² es hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₂-C₇)-alquenilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, halógeno, -NR'R'', pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolina-4-ilo, fluoro-

(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcóxilo, o (C₁-C₇)-alcóxi-(etoxi)_n; en donde n es 1, 2, 3 ó 4; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo o (C₁-C₇)-cicloalquilo; y R³ es piridinilo o pirimidinilo, que están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C₂-C₇-cicloalquilo y (C₁-C₇)-alquilo, que está sin sustituir o sustituido por hidroxilo.

En aún otra realización la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es -CH=; R¹ es halógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₁-C₇)-alcóxilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno; R² es hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₂-C₇)-alquenilo, (C₁-C₇)-alcóxilo, halógeno, -NR'R'', picrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolina-4-ilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcóxilo, o (C₁-C₇)-alcóxi-(etoxi)_n; en donde n es 1, 2, 3 ó 4; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo o (C₂-C₇)-cicloalquilo; y R³ es piridinilo o pirimidinilo, que están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de C₂-C₇-cicloalquilo y (C₁-C₇)-alquilo, que está sin sustituir o sustituido por hidroxilo.

En aún otra realización, la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es -CH=; R¹ es hidrógeno, ciano, halógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₁-C₇)-alcóxilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo,

7

30

fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, pirrol-1-ilo, o fenilo, que está
sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes se-
leccionados del grupo consistente de halógeno, (C₁-C₇)-
alquilo o fluoro-(C₁-C₇)-alquilo; R² es hidrógeno, (C₁-C₇)-
5 alquilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, halógeno, -NR'R'', fluoro-(C₁-C₇)-
alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo; en donde R' y R'' son cada
uno independientemente hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo o (C₁-C₇)-
cicloalquilo; y R³ es piridinilo o pirimidinilo, que están
sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes se-
10 leccionados del grupo consistente de C₃-C₇-cicloalquilo y
(C₁-C₇)-alquilo, que está sin sustituir o sustituido por
hidroxilo.

En aún otra realización la composición de la invención
comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace
15 simple; Y es -CH=; R¹ es halógeno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₁-C₇)-
alcoxilo, fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo, o
fenilo, que esté sustituido por uno o dos sustituyentes se-
leccionados del grupo consistente de halógeno; R² es hidró-
geno, (C₁-C₇)-alquilo, (C₁-C₇)-alcoxilo, halógeno, -NR'R'',
20 fluoro-(C₁-C₇)-alquilo, fluoro-(C₁-C₇)-alcoxilo; en donde R'
y R'' son cada uno independientemente (C₁-C₇)-alquilo; y R³
es piridinilo o pirimidinilo, que están sin sustituir o
sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del
grupo consistente de C₃-C₇-cicloalquilo y (C₁-C₇)-alquilo,
25 que está sin sustituir o sustituido por hidroxilo.

En aún otra realización, la composición de la inven-
ción comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un
enlace simple; Y es -CH=; R¹ es Cl ó F, CH₃, CF₃, OCF₃, ó fe-

30

nilo, que está sustituido por flúor; R² es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilmetoxilo, metoxietoxilo, Cl, N(CH₃)₂, CF₃, OCH₂CF₃; y R³ es piridinilo o pirimidinilo, que están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de ciclopropilo, etilo y metilo que está sin sustituir o sustituido por hidroxilo.

En otra realización, la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula I en donde X es un enlace simple; Y es CH=; R¹ es Cl ó F, CH₃, CF₃, OCF₃, o fenilo, que está sustituido por flúor; R² es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilmetoxilo, metoxietoxilo, Cl, N(CH₃)₂, CF₃, OCH₂CF₃; y R³ es pirimidinilo o piridinilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por etilo y metilo que está sin sustituir o sustituido por hidroxilo.

En una realización, la composición comprende un compuesto de fórmula I seleccionado de:

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

8-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidrobenczo-[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(5,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-metil-7-trifluorometil-1,3-dihidrobenczo-[b][1,4]diazepin-2-ona,

7,8-dicloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidrobenczo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b]

[1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b]

[1,4]diazepin-2-ona,

7,8-dicloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-

5 benzo[b] [1,4]diazepin-2-ona,

6-cloro-7-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-

benzo[b] [1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo-

b] [1,4]diazepin-2-ona,

10 8-cloro-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-

dihidrobenzo[b] [1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-

dihidrobenzo[b] [1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-

15 benzo[b] [1,4]diazepin-2-ona,

7,8-dicloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-

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

6-cloro-7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-

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

20 8-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-

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

5-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-

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

8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-

23 metil-1,3-dihidro-benzo-[b] [1,4]diazepin-2-ona, y

7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-

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

7-dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-

trifluorometil-1,3-dihidro-benzo-[b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-dimetilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-

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

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

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

4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b] [1,4] diazepin-2-ona,

7-etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-
dihidro-benzo[b] [1,4] diazepin-2-ona,

4-(3-piridin-4-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b] [1,4] diazepin-2-ona,

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

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

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

7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-
trifluorometil-1,3-dihidrobenzo-[b] [1,4] diazepin-2-ona,

4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-
1,3-dihidrobenzo[b] [1,4] diazepin-2-ona,

7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-
trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b] [1,4] diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-
trifluorometil-1,3-dihidrobenzo-[b] [1,4] diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-

79

trifluorometil-1,3-dihidrobenzo-[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-

trifluorometil-1,3-dihidrobenzo-[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-

5 trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-

benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-

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

4-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-

10 trifluorometil-1,3-dihidrobenzo-[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-

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

7-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-

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

15 7-metoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-

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

7-etoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-

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

7-ciclopropil-metoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]

20 -8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-etil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-

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

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etil-8-

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

25 4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-

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

4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-

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

79

25

8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-
dihidro-benzo[h][1,4]diazepin-2-ona,

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

8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

10 4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-
1,3-dihidro-benzo[a][1,4]diazepin-2-ona,

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

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

15 7-(metil-propil-amino)-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

20 7-metil-4-(3-piridazin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

4-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

25 4-[2,3'-bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

7-metil-4-(2'-metil-[2,4'-bipiridinil-4-il)-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

26

En otra realización, la composición de la presente invención comprende un compuesto de fórmula 1 seleccionado de

7-dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo-[b][1,4]diazepin-2-ona

7-dimetilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo-[b][1,4]diazepin-2-ona

6-(3-piridin-4-il-fenil)-9-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

6-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

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

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

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

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

8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

6-fluoro-7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

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

3-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-
trifluorometil-1,3-dihidrobenzo-[b][1,4]diazepin-2-ona

10 6-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-
trifluorometil-1,3-dihidrobenzo-[b][1,4]diazepin-2-ona

8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-
metil-1,3-dihidro-benzo-[b][1,4]diazepin-2-ona

15 4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo-[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-9-
trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-metil-7-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo-[b][1,4]diazepin-2-ona

7-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo-[b][1,4]diazepin-2-ona

7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

25 4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-
trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-

78

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

4-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-

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

4-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-

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

7-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-

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

7-metoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-

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

10 7-etoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-

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

4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-

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

7-ciclopropilmetoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-

15 fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-

2-ona

7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-

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

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etil-8-

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

4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-

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

4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-

trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona

25 4-[2,3']bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-

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

7-metil-4-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-8-

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

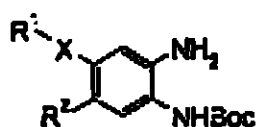
21

4-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

En una realización, la presente invención comprende la 4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenczo[b][1,4]diazepin-2-ona e hidrocloruro de donepezilo.

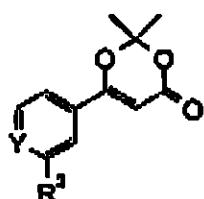
Los compuestos de la fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden elaborar de acuerdo con un procedimiento, que comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula II

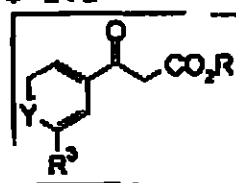


(II)

con un compuesto de fórmula IV ó Iva

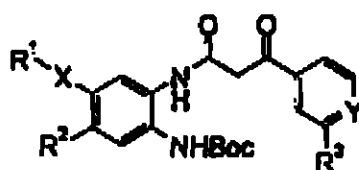


(IV)



(IVa)

en donde R es etilo o butilo, para dar un compuesto de fórmula III



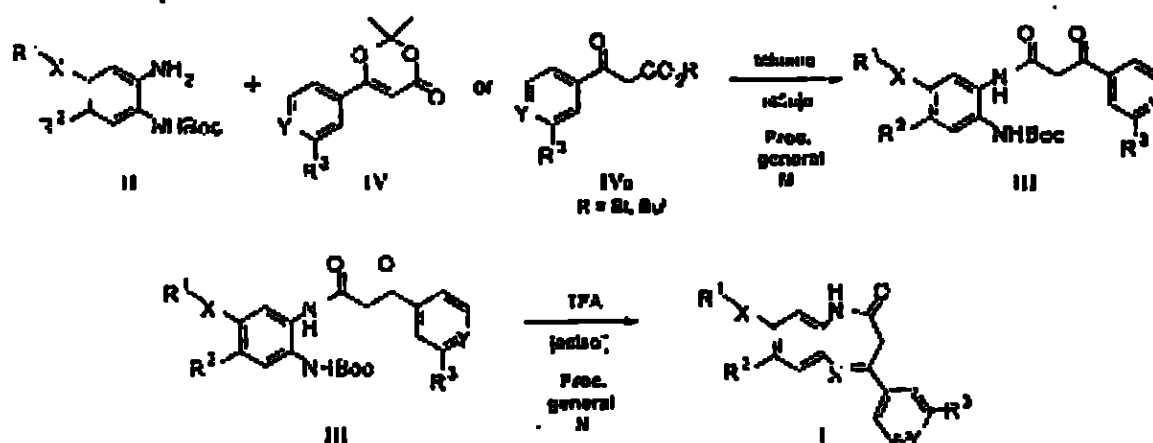
(III)

el que a continuación padeció la desprotección del grupo amino y ciclación, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición ácida

farmacéuticamente aceptable.

En más detalle, de acuerdo con el esquema A, los compuestos de fórmula general I, en que X, Y, R¹, R² y R³ son tal como se describen anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general II vía una secuencia acilación-desprotección-ciclación:

Esquema A



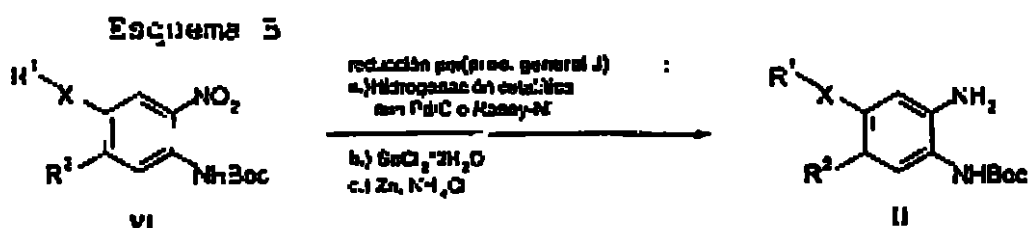
Reaccionando los compuestos de fórmula general II con una dioxinona IV, en que Y e R³ son tal como se describen anteriormente, en un disolvente inerte tal como tolueno o xileno a temperaturas elevadas, preferiblemente entre 80°C y 160°C, proporcionando primero los compuestos de fórmula general III.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general III también se pueden preparar mediante por ejemplo reacción de un compuesto de fórmula general II con un β-ketoéster (fórmula general IVa), en que Y e R³ son tal como se describen anteriormente, usando las mismas condiciones que se describen para la reacción con las dioxinonas.

Posteriormente, la escisión del grupo protector BOC (terc-buloxicarbonilo) en compuestos de fórmula general III

y ciclación concomitante del compuesto desprotegido proporciona los compuestos deseados de fórmula general I. Cualquier otro grupo protector de amino apropiado, tal como por ejemplo Fmoc (9-fluorenilmetoxycarbonilo) o benzyloxycarbonilo (Z), se puede usar alternativamente en lugar del grupo BOC.

El paso de desprotección-ciclación se puede llevar a cabo tratando los compuestos de fórmula general III con por ejemplo un ácido de Bronsted tal como ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente inerte tal como diclorometano (DCM). La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 0°C y 50°C. Puede ser ventajoso usar también aniso o 1,3-dimetoxibenceno como un carbocatión limpiador en la mezcla de reacción.

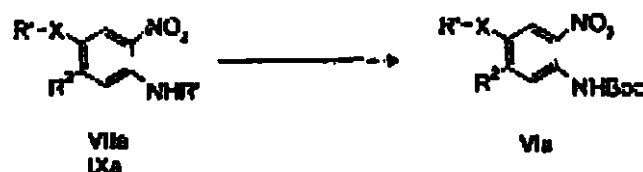


Los compuestos de fórmula general II, en que R^1 , R^2 y X son tal como se describen anteriormente de acuerdo con el esquema B, por reducción del grupo nitro en compuestos de fórmula general VIa al grupo amino. La reducción puede por ejemplo llevarse a cabo usando hidrógeno gas en presencia de un catalizador adecuado de tipo por ejemplo Raney-Nickel o paladio en carbón. Otro método de reducción posible es usando cloruro de estaño (II) ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) en etanol a temperaturas entre 70°C y 80°C (tal como se describe en Tetrahedron Lett. 25:839 (1964), o alternativamente en disolven-

res apróticos polares, del tipo DMF, DMA o NMP y similares, ocasionalmente en presencia de bases, del tipo por ejemplo piridina o trietilamina y similares, a temperaturas entre 0°C y 80°C. Otro método apropiado es usando zinc en polvo en presencia de cloruro amónico en disolventes próticos del tipo, por ejemplo, agua o etanol a temperaturas entre 20°C y 80°C. Las condiciones exactas para los compuestos respectivos de fórmula general II se pueden encontrar en la parte experimental.

La protección de la función amino se puede aplicar a un número de materiales de partida comercialmente disponibles o compuestos sintetizados por cualquiera entendido en el campo para producir los correspondientes 2-nitroanilinas con la fórmula general VI, en que X es un enlace simple y R¹ y R² son tal como se describen anteriormente.

Esquema C



en donde R² es Cl, F, OR'' y R' es H en la fórmula VIIa (procedimiento general, métodos a, b ó c posteriores) y Ac en la fórmula IXa (procedimiento general, método d posterior).

Las condiciones de reacción son:

método a: difosgeno, EtOAc, 77°C; entonces t-BuOH

método b: Boc₂O, Cs₂CO₃, 2-butanona, 52°C

método c: i) Boc₂O, DMAP, THF; ii) TFA, DCM, 0°C

método d: i) Boc₂O, DMAP, THF; ii) NH₄OH, THF

Tal como se describe en el esquema C, los compuestos de la fórmula general VIa, en que R^1 es tal como se describe anteriormente, R^2 es cloro, flúor u oxígeno sustituido y R' es hidrógeno, se pueden preparar por protección del grupo amino de compuestos de la fórmula general VIIa, en que R^1 es tal como se describen anteriormente, R^2 es cloro, flúor u oxígeno sustituido y R' es hidrógeno, con un grupo terc-butoxicarbonilo (BOC). Una posibilidad para la protección de la función amino es por ejemplo que reaccionen los compuestos de fórmula general VIIa con di-terc-butil-carbonato en presencia de una base tal como carbonato de cesio. La reacción se puede llevar a cabo en disolventes polares tal como acetona o butanona y similares a temperaturas entre 20°C y 80°C.

Alternativamente, la protección del grupo amino se pueda obtener mediante preparación del isocianato intermedio por tratamiento de compuestos de fórmula general VIIa, en que R^1 es tal como se describe anteriormente, R^2 es cloro, flúor u oxígeno sustituido y R' es hidrógeno, con difosgeno, preferiblemente en disolventes apróticos tal como EtCAz o 1,4-dioxano a temperaturas desde 0°C a 100°C, y consiguiente tratamiento del isocianato con terc-butanol en disolventes tal como cloroxetano o 1,2-dicloroetano y similares a temperaturas entre 20°C y 85°C para dar los compuestos descados de fórmula general VIa.

Otro método apropiado para obtener este paso de protección es la formación del intermediario de un compuesto di-BOC por tratamiento de compuestos de fórmula general

89

VIIa, en que R^1 es tal como se describe anteriormente, R^2 es cloro, flúor u oxígeno sustituido y R' es hidrógeno, con di-terc-butil-carbonato en presencia de DMAF en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano y similares, seguido de eliminación selectiva de un grupo BOC simple por tratamiento con un ácido de Bronsted, del tipo por ejemplo TFA, en disolventes apróticos tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano a temperaturas entre 0°C y 20°C para dar los compuestos deseados de fórmula general VIa.

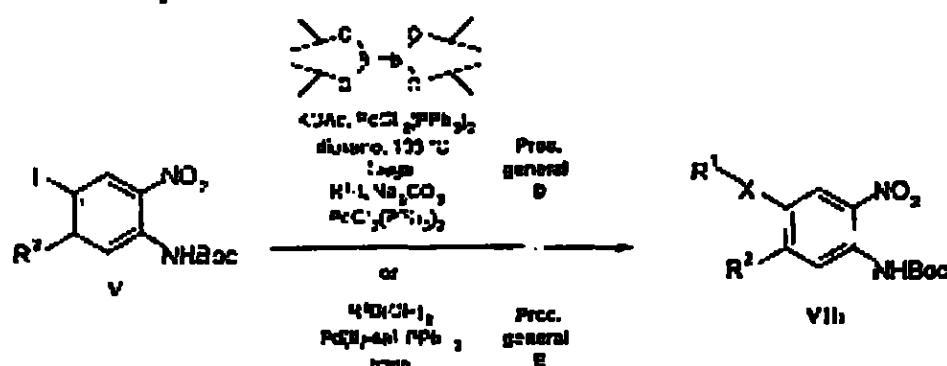
Aún otro método apropiado para producir compuestos de fórmula general XIIa es la formación de intermediarios de un compuesto N-Ac-BOC mediante tratamiento de compuestos de la fórmula general IXa, en que R^1 es tal como se describe anteriormente, R^2 es cloro o flúor y R' es acetilo, con di-terc-butil-carbonato en la presencia de DMAF en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano y similares, seguido de eliminación selectiva de un grupo BOC simple por tratamiento con una base de Bronsted, del tipo por ejemplo amoníaco acuoso (NH_4OH), en disolventes apróticos tales como tetrahidrofurano, dietiléter o 1,4-dioxano y similares, a temperaturas entre 0°C y 20°C para dar los compuestos deseados de fórmula general VIa.

Aparentemente, la protección de la función amino tal como se muestra en el esquema C se puede aplicar a un número de materiales de partida comercialmente disponibles o compuestos sintetizados por transformaciones estándar (por ejemplo nitración seguida de aminólisis selectiva del halo-

8

ro en una posición orto a un grupo nitro introducido de nuevo tal como se describe en J. Med. Chem. 37:467 (1994); o nitrando en orto de los compuestos acetanilida seguido de desacetilación con por ejemplo una solución de hidróxido potásico acuosa o ácido clorhídrico acuoso tal como se describe en Org. Synth. 25:78 (1945) o en J. Med. Chem. 28:1397 (1985) conocidos por aquellos conocidos en el campo para producir las correspondientes 2-nitroanilinas con la fórmula general VIIa, en que R¹ es tal como se describe anteriormente, R² es cloro o flúor y R' es hidrógeno, o 2-nitroacetanilidas con la fórmula general IXa, en que R¹ es tal como se describe anteriormente, R² es cloro o flúor y R' es acetilo. Las condiciones exactas para los respectivos compuestos usados en esta invención se pueden encontrar en la parte experimental.

Esquema C



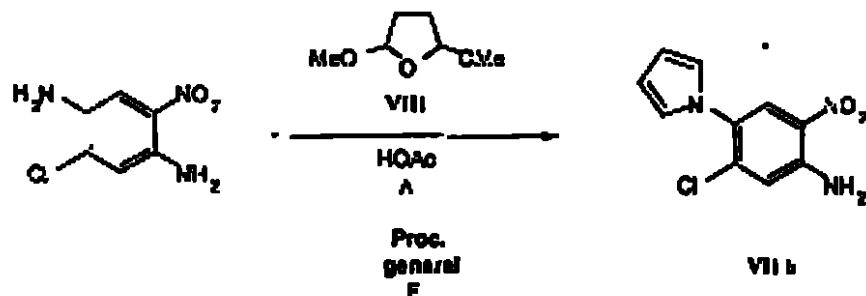
De acuerdo con el esquema D, los compuestos de fórmula general I en que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido tal como se describe anteriormente para compuestos donde X es un enlace simple y R² es tal como se describe anteriormente, se puede preparar por diferentes vías dependiendo de la na-

turalidad de R^1 a partir de los compuestos de yodo de fórmula general V, en que R^2 es tal como se describe anteriormente. Tal como se muestra en el esquema D, el paso clave es una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki para producir com-
 5 puestos de la fórmula general VIb.

Los compuestos de fórmula general V, en que R^2 es tal como se describe anteriormente, se pueden preparar por diferentes vías dependiendo del residuo individual R^2 . Por ejemplo, un compuesto de fórmula V en donde R^2 es Cl, se
 10 puede preparar a partir de 5-cloro-2-nitroanilina comercialmente disponible por yodación usando monoclóruo de yodo en ácido acético en presencia de acetato sódico a temperaturas entre 20°C y 80°C para dar la 5-cloro-4-yodo-2-nitroanilina, que a su vez se puede proteger para proporcionar un compuesto de fórmula V en donde R^2 es Cl.

De acuerdo con el esquema E, los compuestos de fórmula general VIIb, en que R^1 es pirrol-1-ilo, X es un enlace simple y R es cloruro, se puede preparar a partir de la 5-cloro-2-nitro-1,4-fenilenodiamina conocida [CAS-No. 26196-45-2] mediante condensación selectiva del grupo 4-amino con un 2,5-dimoxi-tetrahidrofurano sustituido adecuadamente de la fórmula general VIII, tal como se describe en J. heterocycl. Chem. 25:1003 (1988).

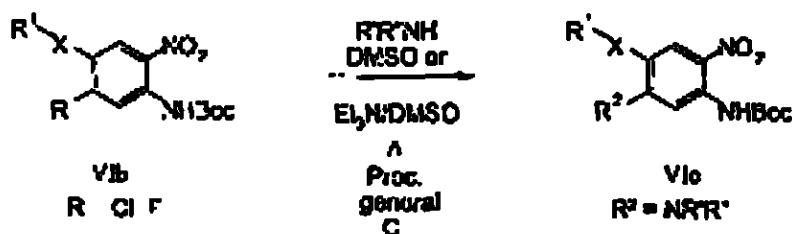
Esquema E



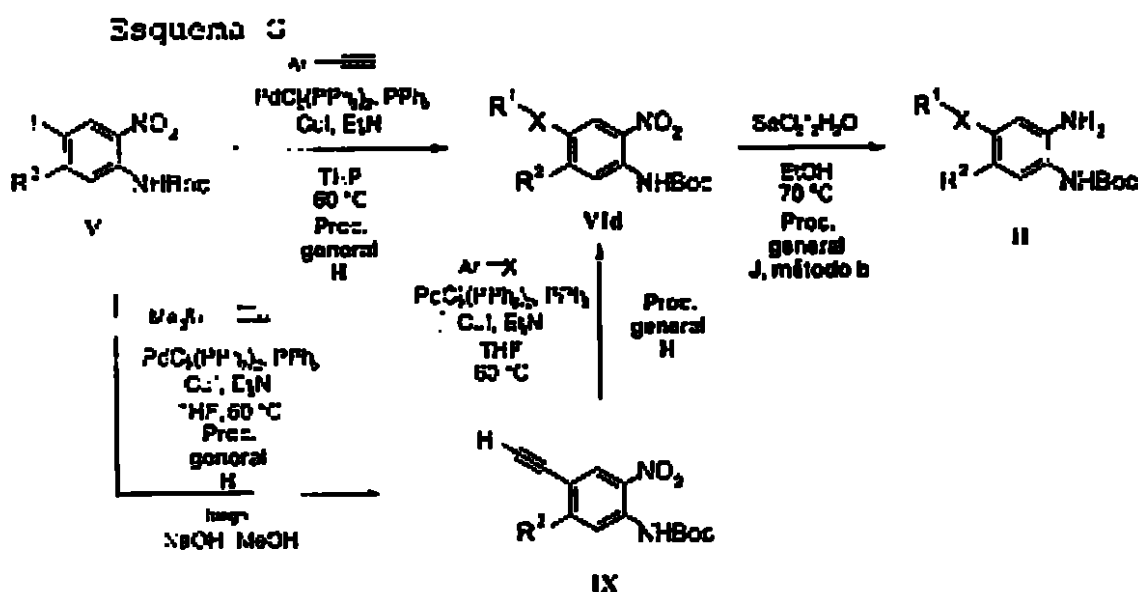
La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio ácido, del tipo por ejemplo ácido acético o ácido propiónico y similares, a temperaturas entre 40°C a 100°C. Las condiciones exactas para los compuestos respectivos se pueden encontrar en la parte experimental.

Tal como se muestra en el Esquema F, los compuestos de la fórmula general VIc, en que R' es -NR'R'', en donde R' y R'' son hidrógeno, (C₁-C₇)-alquilo o C₁-C₇-cicloalquilo, o forman un piroldin-1-ilo, piperidin-1-ilo, o morfolina-4-ilo, se puede preparar a partir de los compuestos intermedios con la fórmula general VIb (cuya síntesis individual se puede encontrar en la parte experimental) mediante una reacción de sustitución nucleofílica con las respectivas aminas en presencia de una base apropiada.

Esquema F



La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente polar, aprótico tal como dimetil formamida, N-metil-pirrolidona o dimetil sulfoxido y similares. La base se puede seleccionar de las aminas impadidas estéricamente tales como trietilamina o base de Hunig, alcóxidos tales como metóxido sódico y terc-butóxido, o hidruros tales como hidruro sódico. La reacción se puede realizar a temperaturas entre 20°C y 110°C, dependiendo de los compuestos individuales a sintetizar.



De acuerdo con el esquema G, los compuestos de fórmula general II en que R¹ es tal como se describe anteriormente para los compuestos en donde X es un grupo etinodilo se pueden preparar por diferentes vías a partir de los compuestos de yodo V, dependiendo de la naturaleza de R¹ y R².
 La, como se muestra en el esquema F, la transformación puede por ejemplo llevarse a cabo

a) uniendo directamente el sustituyente R¹-alquinoalilo a un compuesto de fórmula general V vía un acoplamiento de tipo Sonogashira para producir los compuestos de la fórmula general VIa seguida de la reducción del grupo nitro, o

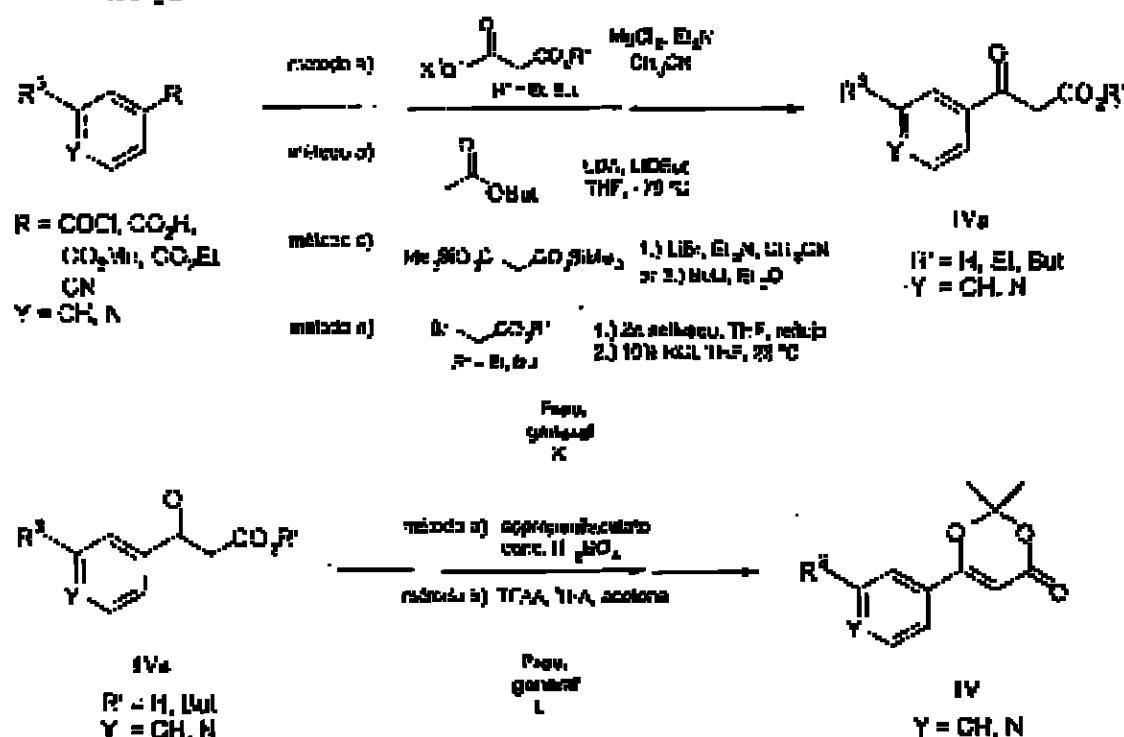
b) mediante acoplamientos de Sonogashira por pasos, en que primero se acopla el trimetilsilil-acetileno a un compuesto de fórmula general V para proporcionar, tras la desililación con hidróxido sódico en metanol, el intermediario X que se puede transformar entonces vía un segundo acoplamiento del tipo Sonogashira con el reactivo apropiado R¹-I, R¹-Br o R¹-OSO₂CF₃ en compuestos de la fórmula general VIa

y reducción del grupo nitro lleva a los compuestos deseados de fórmula general II.

Las condiciones exactas para los respectivos compuestos se pueden encontrar en la parte experimental.

5

Esquema 3:



De acuerdo con el esquema 3, las dioxinonas y bloques de construcción 3-cetocósteres con la fórmula general IV y IVa se pueden preparar por métodos conocidos por aquellos entendidos en el campo a partir de los correspondientes derivados de ácidos carboxílicos R^3-R , esto es ácidos libres, metil o etil ésteres, cloruros de ácido y nitrilos. Las condiciones exactas para los correspondientes compuestos se pueden encontrar en la parte experimental.

10

15

Los sales de adición farmacéuticamente aceptables se pueden elaborar fácilmente de acuerdo con los métodos conocidos de por sí y teniendo en consideración la naturaleza

del compuesto a ser convertido en sal. Los ácidos orgánicos o inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares son apropiados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables o compuestos básicos de fórmula I.

La presente invención también proporciona un equipo que comprende:

Un primer compuesto siendo un inhibidor de AChE y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosis unitaria;

Un segundo compuesto siendo un antagonista de α GluR2; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosis unitaria; y

un contenedor para dicha primera y segunda forma de dosis unitaria.

En otra realización la presente invención proporciona un equipo comprendiendo:

Un primer compuesto siendo un inhibidor de AChE; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosis unitaria;

Un segundo compuesto siendo un derivado de dihidrobenzo(c)[1,4]diazepin-2-ona o un pro-fármaco del mismo; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosis unitaria; y

un contenedor para dichas primera y segunda forma de

dosificación.

En otra realización la presente invención proporciona un equipo comprendiendo:

Un primer compuesto siendo un inhibidor de AChE; y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

Un segundo compuesto siendo un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3; un pro-fármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

un contenedor para contener dicha primera y segunda forma de dosificación unitaria en donde las cantidades de dichos primero y segundo compuestos resultan en un efecto terapéutico potenciado, tal como se describe anteriormente.

Este equipo puede además comprender una etiqueta impresa o un conjunto de instrucciones impresas dirigidas al uso de la composición para tratar un trastorno cognitivo.

Las composiciones de esta invención se pueden administrar oralmente, tópicamente, parenteralmente, por inhalación o spray o rectalmente en formulaciones de dosis unitarias conteniendo excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral tal como se usa aquí incluye inyecciones subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intracasternal o técnicas de infusión. Uno o más compuestos activos pueden estar presentes en asociación con uno o más exci-

pietas y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos farmacéu-
ticamente aceptables y si se desca otros ingredientes acti-
vos. Las composiciones de la invención pueden ser apropia-
das para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, tro-
5 ciscos, grageas, suspensiones acuosas o oleosas, gránulos o
polveres dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas,
o jarabes o elizires.

Las composiciones pretendidas para uso oral pueden
prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el
10 campo para la elaboración de composiciones farmacéuticas y
tales composiciones pueden contener uno o más agentes se-
leccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes,
agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conser-
vantes con el fin de proporcionar preparaciones gustosas y
15 farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen in-
gredientes activos en mezcla con excipientes farmacéutica-
mente aceptables no tóxicos que son apropiados para la elab-
oración de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por
ejemplo, diluyentes inertes, tales como lactosa carbonato
20 cálcico carbonato sódico, fosfato cálcico o fosfato sódico;
agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo almidón de
maíz, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo
estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los compri-
dos pueden estar sin cubrir o pueden estar cubiertos por
25 técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absor-
ción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto propor-
cionar una acción sostenida durante un largo periodo. Por
ejemplo, un material de retardación en el tiempo tal como

gliceril monoestearato o gliceril diestearato se pueden emplear.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolina, o como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con un medio acuoso o oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida que aparece naturalmente, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, polioxetileno estearato, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileno-oxietanol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxifenileno sorbitol monooleato. La suspensión acuosa puede también contener uno o más conservantes, por ejemplo, etil, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa

o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular por suspensión de los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de
5 almendra o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como aquellos listados anteriormente, y agentes aromatizantes se
10 pueden añadir para proporcionar preparaciones orales gustosas. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de
15 agua proporciona un ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes humectantes o distribuidores apropiados se ejemplifican mediante aquellos ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, aromatizantes y colorantes también pueden es-
20 tar presentes.

Las composiciones de la invención pueden también estar en forma de emulsiones oleosas en acuosas. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o
25 aceite de cacahuate, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que aparecen naturalmente, por ejemplo goma acacia o goma de tragacanto, fosfatidas que

aparecen naturalmente, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhidridos, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo polioxi-etileno sorbitano monooleato. Las emulsiones pueden también contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener agentes emolientes, conservantes y aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones oleaginosas o azucaras inyectables estériles. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con los conocimientos conocidos usando aquellos agentes humectantes o de dispersión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable parenteralmente no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites de fijación, estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Con este propósito cualquier aceite de fijación blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tal como ácido oleico se encuentra que son útiles en la preparación de inyectables.

La composición de esta invención puede también administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezcla del fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperaturas ordinarias pero es líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales son manteca de coco y polietilenglicoles.

Los compuestos activos se pueden administrar parenteralmente en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración usados, puede además suspenderse o disolverse en el vehículo. Avantajosamente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes se pueden disolver en el vehículo.

La dosis total del antagonista de mGluR2 o inhibidor de AChE en la combinación es generalmente inferior a la suma de las dosis individuales administradas normalmente y pueden, por ejemplo, estar en el rango desde 0,01 a 10 mg/kg/día, o en el rango desde 0,01 a 5 mg/kg/día, o en el rango desde 0,01 a 2 mg/kg/día.

Ejemplos

Los compuestos de fórmula I y sus intermediarios se pueden preparar siguiendo los siguientes procedimientos:

Procedimiento General A: Preparación de (2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo a partir de 2-nitroanilinas o 2-nitroacetanilidas

Método a (a partir de 2-nitroanilinas): A una solución de difosgeno (4,1 mL, 34,1 mmol) en EtOAc (40 mL) a 0°C se

añadió una solución de la 2-nitroanilina (45,5 mmol) en EtOAc (200-500 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío para dejar un sólido de color marrón, que se trituró con hexano caliente (200 mL). El material sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el 2-nitroanilisisocianato puro en forma de sólido de color amarillo. Este material se sometió a reflujo en una mezcla de exceso de *tert*-BuOH en CH₂Cl₂ durante 2,5 h. La eliminación del disolvente dejó un sólido de color naranja que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el (2-nitro-fenil)-carbamato de *tert*-butilo como un sólido de color amarillo.

Método b (a partir de 2-nitroanilinas): A una mezcla de la 2-nitroanilina (142 mmol) y carbonato de cesio (55,5 g, 170 mmol) en 2-butanona (740 mL) se añadió gota a gota una solución de BaO₂O (37,5 g, 170 mmol) en 2-butanona (170 mL) y la mezcla resultante se agitó a 50°C a 80°C hasta que la tlc indicó la conversión completa. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se trató con una mezcla de H₂O (240 mL) y MeOH (240 mL) y se extrajo con hexano (3 x 500 mL). La fase de hexanos combinada se lavó con salmuera (200 mL) y todas las fases acuosas se volvieron a extraer con hexano (300 mL). Todas las fases de hexanos combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido de color naranja, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el (2-nitro-fenil)-carbamato de *tert*-

butilo en forma de sólido de color amarillo.

Método c (a partir de 2-nitroanilinas): A una solución de la 2-nitroanilina (550 mmol) y DMAP (1.22 g, 10 mmol) en THF (1000 mL) a 23°C se añadió gota a gota en 70 min una solución de Boc_2O (246 g, 1120 mmol) en THF (500 mL) y se continuó agitando a 23°C durante 75 min. La mezcla integral se evaporó a sequedad y se secó a un elevado vacío para dejar un sólido de color marrón oscuro. Este material se disolvió en DCM (1100 mL), se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota TFA (84 mL, 1100 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. se puso en una solución enfriada en hielo saturada de NaHCO_3 , se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La eliminación del disolvente al vacío dejó un sólido de color marrón oscuro que se cubrió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el (2-nitro-fenil)-carbonato de *tert*-butilo en forma de sólido amarillo.

Método d (a partir de 2-nitroacetanilidas): A una solución de la 2-nitroacetanilida (100 mmol) y DMAP (122 mg, 1 mmol) en THF (100 mL) a 23°C se añadió gota a gota en 15 min una solución de Boc_2O (22.92 g, 105 mmol) en THF (100 mL) y se continuó agitando a 23°C hasta que la tlc indicó la conversión completa. La mezcla integral se evaporó a sequedad y se secó a un elevado vacío para dar un sólido de color amarillo a marrón oscuro. Este material se disolvió en THF (200 mL) y se añadió gota a gota 25% NH_4OH (77 mL, 500 mmol). La mezcla se agitó a 23°C hasta que la tlc indicó la conversión completa, se puso en una solución 1N de

HCl, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 . La eliminación del disolvente al vacío dejó un sólido de color amarillo a marrón que es generalmente suficiente puro para otra transformación o -si fuera necesario- cubierto con gel de sílice y purificado por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el (2-nitro-fenil)-carbonato de *tert*-butilo en forma de sólido de color amarillito.

Procedimiento General C: Preparación de 5-N-sustituido-(2-nitro-fenil)-carbonato de *tert*-butilo

(5-Cloro o -fluoro-2-nitro-fenil)-carbonato de *tert*-butilo se agitó con la amina deseada opcionalmente con DMSO , DMF, DMA, NMF o THF y/o DIEA o Et_3N a temperaturas desde 23°C a 130°C hasta que la tlc indicó la desaparición completa del cloruro ó fluoruro. La reacción se enfrió a 23°C se puso en agua helada, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. En los casos donde el producto no precipitó, la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y eliminación del disolvente al vacío dejó un producto bruto, que se purificó -si fuese necesario- por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título puro.

Procedimiento General F: Preparación de 2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilaminas por condensación de 2-nitro-1,4-fenilenodiamina con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano [cf. J. Heterocycl. Chem. 25:1003-1005 (1988)]

Una mezcla de la 2-nitro-1,4-fenilenodiamina (25 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (26-32,5 mmol) en HOAc (150 mL) se agitó a 60-120°C hasta que la tlc indicó la conversión completa de la fenilenodiamina. Tras enfriar a 23°C, la mezcla se puso en salmuera (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL) y se secaron sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente dejó un residuo marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc para dar el compuesto del título.

Procedimiento General J: Preparación del (2-amino-fenil)-carbamato de terc-butilo por reducción de los (2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo

Método a: Hidrogenación catalítica: Una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) en MeOH o EtOH y THF (1:1 ca. 20 mL) [o solamente EtOAc para los cloruros aromáticos] y 10% Paladix en carbón (20 mg), Ni-Raney (20 mg) o 5% de platino en carbón se agitó enérgicamente a 23°C bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que la tlc indicó la conversión completa. El catalizador se filtró, se lavó enérgicamente con MeOH o EtOH y THF (1:1) [o EtOAc], el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título, que era generalmente suficiente puro para otras transformaciones, pero podría ser catalizado a partir de hexano caliente o ciclohexano si fuera necesario.

Método b: Reducción con SnCl₂·2H₂O: Una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) y SnCl₂·2H₂O (5,0 mmol) se agitó además en EtOH (30 mL) a 70-80°C o alternativamente en pi-

radina (3 mL) y DMF (12 mL) a 23°C bajo una atmósfera de argón hasta que la tlc indicó la conversión completa [cf. Tetr. Lett. 25:833 (1984)]. La mezcla de reacción se llevó a pH 8 por adición de una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente dejó un sólido de color amarillo, que se puede purificar -si fuera necesario- mediante cromatografía en columna en gel de sílice.

Método c: Reducción con Zn y NH₄Cl: A una mezcla del compuesto litro (1,0 mmol) en EtOH/THF/una solución saturada de NH₄Cl (1:1:1, 30 mL) se añadió polvo de zinc (3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C bajo una atmósfera de argón hasta que la tlc indicó la conversión completa. La recogida sucesiva se describe en el método b.

Procedimiento general K:

Método a): Preparación de 3-aryl-3-oxo-propionatos de etilo o terc-butilo: Los 3-aryl-3-oxo-propionatos de etilo o terc-butilo se prepararon a partir de los aril cloruros de ácido y la sal potásica de malonato de etilo o terc-butilo [CAS-no. 6148-64-7 y 75486-33-8] con Et₃N y MgCl₂ en CH₃CN a 0°C a 23°C de acuerdo con Synthesis 29C (1993). Si el aril ácido carboxílico libre se empleó en esta reacción, éste se activó por tratamiento con cloroformiato de etilo y Et₃N en THF/CH₃CN a 0°C antes de la reacción con la sal malonato.

Método b): Preparación de 3-aryl-3-oxo-propionatos de terc-butilo: Los 3-aryl-3-oxo-propionatos de terc-butilo se

prepararon alternativamente a partir de los metil o etil aril ésteres por tratamiento con acetato de terc-butilo litio (preparado por tratamiento de acetato de terc-butilo con diisopropilamida de litio en THF a -78°C ; en presencia de terc-butoxido de litio de acuerdo con Synthesis 45 (1985). Si el producto contiene material de partida residual tras la recogida, así se puede eliminar por saponificación selectiva con LiOH en THF/MeOH/H₂O a 23°C .

Método c): Preparación de los ácidos 3-aril-3-oxo-propiónicos: Los ácidos 3-aril-3-oxo-propiónicos se prepararon a partir de los aril cloruros de ácido y bis(trimetilsilil)malonato con Et₃N y LiBr en CH₃CN a 0°C de acuerdo con Synth. Commun. 15:1039 (1985) (método c1) o con n-BuLi en éter a -60°C a 0°C de acuerdo con Synthesis 787 (1979) (método c2).

Método d): Preparación de 3-aril-3-oxo-propionatos de etilo o terc-butilo: Los 3-aril-3-oxo-propionatos de etilo o terc-butilo se prepararon a partir de los nitrilos de arils y bromoacetato de etilo o terc-butilo [CAS-No. 105-36-2 y 5292-43-3] con polvo de Zinc activado en THF a reflujo, seguido de tratamiento del enamino éster obtenido con 10% HCl en THF a 23°C de acuerdo con J. Org.Chem. 48:3835 (1983).

Procedimiento general M: Preparación de (2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil)-carbamatos de terc-butilo por reacción de los (2-amino-fenil)-carbamatos de terc-butilo con 3-aril-3-oxo-propionatos de etilo o terc-butilo o 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas

Una mezcla del (2-amino-fenil)-carbamato de terc-butilo o (1,0-1,2 mmol) y (1,0-1,5 mmol) del 3-aril-3-oxo-propionato de etilo o terc-butilo o 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona se calentó en tolueno o xilano (4-8 mL) A 80°C a 150°C hasta que la tlc indicó el consumo completo del componente menor. La solución se dejó enfriar a 23°C, donde el producto generalmente cristalizó (en los casos donde a cristalización no apareció, ésta se indujo por adición de hexano o éter, alternativamente la mezcla de la reacción se sometió directamente a cromatografía en columna en gel de sílice). El sólido se filtró, se lavó con éter o mezclas de éter/hexano y se secó al vacío para dar el (2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil)-carbamato de terc-butilo, que se usó directamente en el siguiente paso o -si fuera necesario- se purificó por recristalización o por cromatografía en columna en gel de sílice.

Procedimiento general N: Preparación de 4-aril-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onas

Una solución o suspensión del (2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil)-carbamato de terc-butilo (1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) [anisol o 1,3-dimetoxibenceno (5-15 mmol) se puede añadir si fuera necesario] se trató con TFA (0,5-5,5 mL) a 0°C y se continuó agitando a 23°C hasta que la tlc indicó el consumo completo del material de partida.

Procedimiento de puesta a punto a: El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se trató con éter pequeño, con lo que éste cristalizó. El sólido se agitó con una solución saturada de NaHCO_3 o una solución 1M de Na_2CO_3 , se filtró,

se lavó con H_2O y éter o mezclas de éter/THF/MeOH y se secó para dar el compuesto del título, que si fuera necesario se puede purificar por cristalización a partir de 1,4-dioxano o por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc o EtOAc/EtOH.

Procedimiento de suelta a punto b: La mezcla de reacción se diluyó con DCM o EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ o una solución 1M de Na_2CO_3 , salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente al vacío dejó un material, que se pudo triturar con éter o mezclas de éter/THF/MeOH para dar el compuesto del título, o que si fuera necesario se puede purificar por cristalización a partir de 1,4-dioxano o por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc o EtOAc/EtOH.

En los siguientes ejemplos se usaron las siguientes abreviaciones: TA: temperatura ambiente; TFA: ácido trifluoroacético; TFAC: anhídrido trifluoroacético

Ejemplo F1: 2-Nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (Compuesto F1)

El compuesto F1 se preparó a partir de la 2-nitro-1,4-bisfenilaminamina [CAS-No. 5307-14-2] (20 g, 131 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (18,3 mL, 135 mmol) en HOAc (37 mL) a 95°C durante 3 h de acuerdo con el procedimiento general F.

Ejemplo A1: (5-Cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto A1)

El compuesto A1 se preparó vía el di-Boc-compuesto a partir de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7] (22,61 g, 94

mmol) y Boc_2O (12,06 g, 193 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (método c).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al método tal como se describe en el Ejemplo A1:

Nombre y número del compuesto	Compuesto de partida
(4-fluoro-2-nitro-fenil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo (A2)	4-fluoro-2-nitroanilina
(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo (A3)	4-amino-3-nitrobenzotrifluoruro
(5-cloro-4-metil-2-nitro-fenil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo (A4)	5-cloro-4-metil-2-nitroanilina

Ejemplo A5: (5-Fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de *tert*-butilo (Compuesto A5)

El compuesto A5 se preparó vía el di-Boc-compuesto a partir de 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina (que se preparó a partir de 4-amino-2-fluorobenzotrifluoruro comercialmente disponible por acetilación con Ac_2O en tolueno a 23°C, seguido de nitración con ácido nítrico 100% a partir de 10-23°C y desacetilación con 2N NaOH en THF a 50°C) (5,21 g, 23,2 mmol) y Boc_2O (10,63 g, 46,4 mmol). Tras tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (método c) se obtuvo el compuesto A5.

Ejemplo A6: (4-Cloro-2-nitro-fenil)-carbamato de *tert*-butilo (Compuesto A6)

El compuesto A6 se preparó vía el isocianato a partir de 4-cloro-2-nitro-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 59-63-4] (5,0 g, 29 mmol) con difosgeno (1,75 mL,

14,5 mmol) en EtOAc (60 mL), seguido de tratamiento con *tert*-BuOH (30 mL) en CH₂Cl₂ (60 mL) de acuerdo con el procedimiento general A (método a).

Ejemplo A7: [2-Nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de *tert*-butilo (Compuesto A7)

El compuesto A7 se preparó vía el di-Boc-compuesto a partir de 2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenilamina [preparada mediante agitación de la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7], 2,2,2-trifluoroetanol y KOH en DMSO a 23°C durante 32,5 días; y Boc₂O, seguido por tratamiento con 2 eq. de TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general A (método c).

Ejemplo A8: (5-Metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de *tert*-butilo (Compuesto A8)

El compuesto A8 se preparó vía el di-Boc-compuesto a partir de 5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [preparada por agitación de la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7], metanol y KOH en DMSO a 23°C durante 10 días] (4,14 g, 17,5 mmol) y Boc₂O (8,04 g, 36,8 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general A (método c).

Ejemplo A9: (5-Etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de *tert*-butilo (Compuesto A9)

El compuesto A9 se preparó vía el di-Boc-compuesto a partir de 5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [preparada por agitación de la 5-cloro-2-nitro-4-trifluoro-

metilfenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7], etanol y KOH en DMSO a 60°C durante 7 días] (4,16 g, 16,6 mmol) y Poc_2O (7,62 g, 34,9 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (método c).

Ejemplo A10: (5-Metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto A10)

A una suspensión de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto A1) (5,00 g, 14,7 mmol), tetraakis(trifenilfosfina)palaadio (1,70 g, 1,47 mmol) y carbonato potásico (6,09 g, 44,1 mmol) en dioxano/agua (9:1; 50 ml) se añadió a TA trimetilboroxina (2,04 ml, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo condiciones de refluxo durante 15h, se filtró y se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar el compuesto A10.

Ejemplo A11: (4-Metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto A11)

a) N-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida

La acetilación de la 4-metil-3-trifluorometil-anilina comercialmente disponible (10 g, 57,1 mmol) con anhídrido del ácido acético en tolueno a TA dio la N-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida [CAS 22957-86-4].

b) N-(4-Metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-acetamida

Nitración de N-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (11,6 g, 53,5 mmol) en anhídrido del ácido acético dio una mezcla de N-(4-metil-2-nitro-5-trifluorometil-

fenil)-acetamida y N-(4-metil-2-nitro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida. La separación de esta mezcla por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1) proporciona la N-(4-metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-acetamida (5,2 g, 37%).

c) (4-metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

Reacción de la N-(4-metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-acetamida (5,0 g, 19,1 mmol) con Boc-anhídrido (4,37 g, 22,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A (método d) y consiguiente reacción con hidróxido de amonio (25%; 5,37 ml, 38,1 mmol) proporcionó tras recogida acuosa y purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1) el compuesto A11.

Ejemplo A12: (4-Cloro-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto A12)

Reacción de la N-(4-cloro-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-acetamida [CAS 157554-77-3] (4,02 g, 14,2 mmol) con Boc-anhídrido (3,26 g, 14,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A (método c) y la consiguiente reacción con hidróxido de amonio (25%; 4,38 ml, 28,4 mmol) dio tras la recogida acuosa y la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1) compuesto A12.

Ejemplo A13: (2-Nitro-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto A13)

La reacción de la N-(2-nitro-4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida comercialmente disponible CAS-No. [787-57-5] (10,0

g, 37,6 mmol; con Bsc-anhidrido (8,68 g, 39,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A (método c) y la consiguiente reacción con hidróxido de amonio (25%; 11,7 ml, 75,7 mmol) dio tras la recogida acuosa y purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1) el compuesto A13.

Ejemplo A14: (5-Ciclopropilmetoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto A14)

El compuesto A14 se preparó via el di-Boc-compuesto a partir de la 5-ciclopropil-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [preparada por agitación de la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible (CAS-No. 35375-74-7), (hidroximetil)-ciclopropano y KOH en DMSO a 23°C durante 4 días y a 60°C durante 7 días] (4,49 g, 16,3 mmol) y Boc₂O (7,45 g, 34,1 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general A (método c).

Ejemplo A15: (2-Nitro-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto A15)

Una suspensión de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto A1) (6,8 g, 20 mmol), ácido vinil bórico [CAS-No. 4363-34-2] (Bull. Soc. Chim. Fr. 8:2557-64 (1966)) (4,312 g, 60 mmol) y K₂CO₃ (8,29 g, 60 mmol) en agua (10 mL) y dioxano (50 mL) se purgó mediante una corriente de Ar a 23°C durante 10 min, entonces se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (693 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 20 h, se filtró, evaporó y purificó por cromatografía en columna en gel

de sílica (hexano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar el compuesto A15.

Ejemplo A16: (2-Nitro-4-pirrol-1-il-fenil)-carbonato de terc-butilo (Compuesto A16)

El compuesto A16 se preparó vía el di-Boc-compuesto a partir de 2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (F1) (13,5 g, 66,4 mmol) y Boc₂O (30,45 g, 139 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general A (método c).

Ejemplo C1: (5-Dimetilamino-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbonato de terc-butilo (Compuesto C1)

El compuesto C1 se preparó a partir del (5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbonato de terc-butilo (A5) (1,62 g, 5.0 mmol) y dimetilamina (5,6 N en EtOH, 4,47 mL, 25.0 mmol) en DMSO (10 mL) a 23°C de acuerdo con el procedimiento general C.

Ejemplo J1: (2-Amino-4-cloro-fenil)-carbonato de terc-butilo (Compuesto J1)

El compuesto J1 se preparó a partir de (4-cloro-2-nitro-fenil)-carbonato de terc-butilo (A6) (22,12 g, 85 mmol) por reducción con SnCl₂·2H₂O de acuerdo con el procedimiento general J (método b).

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma análoga a la descrita anteriormente:

Nombre y número del compuesto	Partida
(2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbonato de terc-butilo (J2)	A1

(2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (J3) A4

(2-amino-4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (J4) A12

partida: material de partida

Ejemplo J5: (2-Amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto J5)

5 El compuesto J5 se preparó a partir de (5-dimetilamino-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (C1) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a).

10 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al método descrito anteriormente usando un catalizador apropiado:

Nombre y número del compuesto	Partida
(2-amino-4-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo (J6)	A2
(2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (J7)	A3
[2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (J8)	A7
(2-amino-5-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (J9)	A8
(2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (J10)	A9
(2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (J11)	A10
(2-amino-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (J12)	A11

112

(2-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (J13) A13

(2-amino-5-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (J14) A14

(2-amino-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (J15) A15

(2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo (J16) A16

partida: compuesto de partida

Ejemplo K1: 3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionato de terc-butilo (Compuesto K1)

El compuesto K1 se preparó a partir de 3-piridin-3-il-benzoato de metilo [CAS-No. 79601-27-7] (1,00 g, 4,69 mmol) por tratamiento con acetato de litio terc-butilo de acuerdo con el procedimiento general K (método b).

3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionato de terc-butilo (Compuesto K2) se preparó de acuerdo con el método tal como se describe anteriormente, partiendo de 3-piridin-4-il-benzoato de metilo.

Ejemplo K3: 3-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionato de terc-butilo (Compuesto K3)

El compuesto K3 se preparó a partir de 3-(6-metil-piridin-3-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla del ácido 3-carboxifenilbórico (4,82 g, 29,07 mmol) y 3-bromo-2-metilpiridina (5,60 g, 29,07 mmol) en acetonitrilo (145 mL) y una solución 0,4M de Na_2CO_3 (145 mL) se degasificó y se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,68 g, 5 mol%). La mezcla de reacción se

145

sometió a reflujo durante 16 h, se evaporó a sequedad (cf. Synlett 6:829-831 (2000)). El residuo se suspendió en MeOH (400 mL) y se añadió gota a gota SOCl_2 (10.5 mL, 145 mmol) a 23°C y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. Se evaporó a sequedad, se recogió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente al vacío dejó un aceite marronoso, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílica con ciclohexano/EtOAc (3,87 g, 17,0 mmol) por tratamiento con acetato de terc-butil litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b).

Partiendo del 3-(2-metil-piridin-4-il)-benzoato de metilo, preparado de forma análoga al método descrito anteriormente, se preparó el 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionato de terc-butilo (Compuesto K4) de forma análoga al método anterior.

Ejemplo K5: 3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionato de terc-butilo (Compuesto K5)

El compuesto K5 se obtuvo a partir del 3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla del ácido 3-cianofenilbórico (CAS-No. 150255-96-2) (4,74 g, 32,25 mmol), 4-bromo-2,6-dimetilpiridina [Chem. Pharm. Bull. 38:2446 (1990) y J. Org. Chem. 27:1665 (1962)] (5,60 g, 26,87 mmol) y K_3PO_4 (8,56 g, 35,78 mmol) en dioxano (126 mL) se desgasificó y se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,53 g, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 18 h. Se evaporó a sequedad, se recogió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de

114

NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío dejó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc. (2,2 g, 10,6 mmol) por tratamiento con bromoacetato de *tert*-butilo y zinc activado, seguido de la hidrólisis con 1N HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d).

El 3-[3-(2-*etil*-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionato de *tert*-butilo (Compuesto K6) se preparó de forma análoga al anterior método partiendo del ácido 3-cianofenilbórico y 4-bromo-2-*etil*-piridina.

Ejemplo K7: 3-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionato de *tert*-butilo (Compuesto K7)

Se obtuvo el compuesto K7 a partir de 3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla del ácido 3-cianofenilbórico (CAS-No. 150255-96-2) (8,82 g, 60 mmol), 5-bromo-2-ciclopropilpiridina bruta (preparada mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (11,85 g, 50 mmol), cloruro de ciclopropil zinc (0,4 M en THF, 160 mL, 64 mmol), Pd(PPh₃)₄ (578 mg, 1 mol%) en THF (55 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70°C durante 1,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se puso en una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío dejó un aceite de color marrón (12,36 g.) (ca. 60 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,733 g, 3 mol%) y K₂CO₃ (13,82 g, 100 mmol) en tolueno (250 mL), EtOH (22 mL) y H₂O (50 mL) se

1/2

115

agitó a 80°C durante 14 h. Se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío dejó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (9,88 g, 44,87 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d).

Ejemplo K8: 3-[3-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionato de tero-butilo (Compuesto K8)

El compuesto K8 se obtuvo a partir de 3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla del ácido 3-cianoanilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (11,31 g, 76,5 mmol), 4-bromo-2-etil-6-metil-piridina [CAS-No. 155887-27-7] (12,83 g, 64,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2,22 g, 3 mols; y K₂CO₃ (17,73 g, 128,2 mmol) en tolueno (360 mL), EtOH (29 mL) y H₂O (72 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color marronoso, que se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (12,34 g, 55,5 mmol) por tratamiento con bromoacetato de tero-butilo y zinc activado, seguido de la hidrólisis con HCl al 10% de acuerdo con el procedimiento general K (método d).

116

116

Ejemplo K9: (RS)-3-Oxo-3-(3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil)-propionato de terc-butilo (Compuesto K9)

a) Oxidación del 3-(2-metil-piridin-4-il)-benzoato de metilo (26,2 g, 0,11 mol; K4) con H₂O₂ (30%, 31,5 ml, 0,31 mol) en ácido acético (117 ml) a 70°C durante 27 h y la consiguiente reacción del N-óxido en anhídrido de ácido acético (22 ml) a 135°C durante 30 min proporcionando tras recogida acuosa el 3-(2-acetoximetil-piridin-4-il)-benzoato de metilo.

b) Hidrólisis del 3-(2-acetoximetil-piridin-4-il)-benzoato de metilo bruto (25,3 g, 0,09 mmol) con metanolato sódico (5,4 M en metanol, 5 ml) en metanol (100 ml) a TA durante 46 h proporcionando tras recogida acuosa y purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo) el 3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-benzoato de metilo (aceite marrón, 14,7 g, 68%), que por reacción con 3,4-dihidro-2H-pirano (9,3 ml, 0,10 mol) en diclorometano (165 ml) a TA durante 22h dió tras recogida acuosa y purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo) material sin reaccionar (9,46 g) y (RS)-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-benzoato de metilo.

c) Reacción de (RS)-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-benzoato de metilo con terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K15) proporcionando el compuesto K9.

Ejemplo K10: 3-[3-(6-Metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionato de terc-butilo (Compuesto K10)

119

117

El compuesto K10 se preparó a partir de 3-(6-metil-
p-rimidin-4-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el
siguiente procedimiento: Una solución del 3-clorocarbonil-
benzoato de metilo (19,9 g, 0,1 mol) en Et₂O (20 ml) se aña-
5 dió a 5°C a una solución de 3-oxo-butirato de terc-butilo
sal de magnesio [preparado a partir de 3-oxo-butirato de
terc-butilo (13,4 ml, 82 mmol) y etóxido de magnesio prepa-
rado en fresco [a partir de Mg (2,65 g, 109 mol) en etanol
(25 ml)/CCl₄ (0,5 ml)] de acuerdo con Helv. Chim. Acta
10 35:2280 (1952)]. La mezcla se agitó a TA durante 15 h y en-
tonces se puso en una solución saturada de NH₄Cl. El pH se
ajustó a 1,6 mediante la adición de 25% HCl y la mezcla se
extrajo con Et₂O. El aceite naranja (27 g) obtenido se ca-
lientó en tolueno (400 ml) en la presencia de p-TsOH monchi-
15 drato (0,69 g, 3,6 mmol) a 100°C durante 4 h. Tras enfriar,
el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió
en AcOEt. La solución se lavó con una solución saturada de
NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al va-
cío para dar el 3-(3-oxo-butiril)-benzoato de metilo (15,6
20 g). Una muestra de este material (3,0 g, 13,6 mmol) se agi-
tó con 2N KOH (40 ml) a TA durante 10 min. La mezcla se
acidificó a pH 1 con 3N HCl y el precipitado se aisló por
filtración y se trituroó con AcOEt para dar el ácido 3-(3-
oxo-butiril)-benzoico (2,3 g). Una solución de este mate-
25 rial (2,2 g, 11,0 mmol) en formamida (5,3 ml, 132 mmol) se
calentó a 150°C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se par-
ticionó entre AcOEt y una solución saturada de NaHCO₃. La
fase acuosa se acidificó con 3N HCl hasta un pH 2,6 y se

120

118

extraja con AcOEt y el producto bruto obtenido se esterificó por calar en MeOH (12 ml)/4N HCl-Et₂O (3 ml) durante 18 h a 40°C para dar el éster metílico en forma de cristales de color blanco (0,33 g).] (0,8 g, 3,5 mmol) por tratamiento con *tert*-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general X (método b).

Ejemplo K11: 3-[2,3']Bipiridinil-4-il-3-oxo-propionato de *tert*-butilo (Compuesto K11)

El compuesto K11 se preparó a partir de [2,3']bipiridinil-4-carboxilato de metilo (preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla del ácido piridina-3-bórico (0,7 g, 5,7 mmol), ácido 2-bromo-isonicotínico (1,15 g, 5,7 mmol) y K₂CO₃ (0,63 g, 4,6 mmol) en CH₃CN (120 mL)/H₂O (10 mL) se desgasificó y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,13 g, 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h a 80°C en una atmósfera de nitrógeno y entonces se concentró al vacío a un volumen de ca. 10 mL. El pH se ajustó a 6 por adición de 3N HCl y la solución entonces se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se agitó en 1N HCl-MeOH (23 mL) durante 65 h a 50°C. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt/ciclohexano 1:1) para dar el éster metílico en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,37 g).] (0,44 g, 2,1 mmol) por tratamiento con *tert*-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general X (método b).

Ejemplo K12: 3-(2'-Metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-3-oxo-propionato de *tert*-butilo (Compuesto K12)

El compuesto K12 se preparó a partir de 2'-metil-

11

[2,4'-bipiridinil-4 carboxilato de metilo (preparado mediante el siguiente procedimiento: Una solución, enfriada de 4-bromo-2-metil-piridina (2,75 g) en Et₂O (26 ml) se añadió a -78°C sobre una solución 1,6 M de butil litio/hexano (12 ml) en Et₂O (50 ml); La solución se agitó durante 20 min a -78°C. Se añadió triisopropilborato (4,8 ml, 20,9 mmol; y la mezcla se dejó atemperar a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se agitó durante 18 h. Se añadió H₂O (13 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con 0,5N NaOH (25 ml) y las fases acuosas combinadas se acidificaron a pH 6 con 2N HCl y entonces se extrajo con AcOEt (200 ml). El extracto orgánico se secó y se evaporó al vacío y el residuo se trituró con Et₂O para dar el ácido piridina-2-metil-4-córico (0,36 g). Una mezcla de este material (0,36 g, 2,6 mmol), ácido 2-bromo-isonicotínico (0,53 g, 2,6 mmol) y K₂CO₃ (0,29 g, 2,1 mmol) en CH₃CN (3 ml)/H₂O (4,5 ml) se degasificó y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,12 g, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante 70 h a 80°C en una atmósfera de nitrógeno y entonces se concentró al vacío a un volumen de ca. 5 ml. El pH se ajustó a 6 por adición de HCl 3N y la solución entonces se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se agitó en 1N HCl-MeOH (30 ml) durante 20 h a 50°C. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía (gel de sílica, AcOEt/ciclohexano 1:1) para dar el éster metílico como un aceite de color amarillo pálido (0,22 g).] (0,16 g, 0,71 mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general X (método b).

Ejemplo M1: (5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Compuesto M1)

El compuesto M1 se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (J5) (262 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionato de terc-butilo (K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general N.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al Ejemplo M1:

Nombre y número del compuesto	partida
(5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M2)	J5 y K2
(2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M3)	J7 y K2
(4-clozo-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil)-carbamato de terc-butilo (M4)	J1 y K2
(2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M5)	J7 y K1
(2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M6)	J8 y K1

- (5-etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M7) J10 y K2
- (5-etoxi-2-[3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M8) J10 y K4
- (5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M9) J11 y K2
- (4-cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil)-carbamato de terc-butilo (M10) J3 y K2
- (5-cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M11) J2 y K2
- (2'-fluoro-3-[3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo (M12) J17 y K4
- (4-cloro-5-metil-2-[3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-fenil)-carbamato de terc-butilo (M13) J3 y K4
- (5-metil-2-[3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M14) J11 y K4
- (2-[3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M15) J7 y K4

(4-metil-2-(3-(3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil)-3-oxo-propionilamino)-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M16)	J12 y K4
(4-cloro-2-(3-(3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil)-3-oxo-propionilamino)-fenil)-carbamato de terc-butilo (M17)	J2 y K4
(4-cloro-2-(3-(3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil)-3-oxo-propionilamino)-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M18)	J4 y K4
(4-cloro-2-(3-(3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil)-5-metil-3-oxo-propionilamino)-fenil)-carbamato de terc-butilo (M19)	J3 y K5
(2-(3-(3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil)-5-metil-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M20)	J11 y K5
(2-(3-(3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil)-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M21)	J7 y K5
(2-(3-(3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil)-4-metil-3-oxo-propionilamino)-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M22)	J12 y K5
(3-cloro-2-(3-(3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil)-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M23)	J2 y K5
(2-(3-(3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil)-3-oxo-propionilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M24)	J8 y K5

5-etoxi-[2-[3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (M25)	J10 y K5
(2-[3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M26)	J11 y K6
(2-[3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M27)	J7 y K7
(5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M28)	J11 y K1
(5-metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M29)	J9 y K1
(5-etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M30)	J10 y K1
(2-[3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (M31)	J13 y K4
(5-ciclopropilmetoxi-2-[3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M32)	J14 y K4
(5-etil-2-[3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M33)	J15 y K4

(2-(3-(3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil)-3-oxo-propionilamino)-3-etil-4-trifluorometil-fenil)-
carbamato de terc-butilo (M34);

(2-(3-(3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil)-3-oxo-propionilamino)-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (M35)

(RS)-[5-metil-2-(3-oxo-3-(3-(2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-piridin-4-il)-fenil)-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (M36)

partida: compuesto de partida

Compuesto J17: (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo

Ejemplo 1: 7,8-Dicloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Compuesto 1)

El compuesto 1 se preparó a partir de la 4,5-diclorofenilenediamina (Compuesto J18) (172 mg, 0,97 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionato de terc-butilo (K1) (289 mg, 0,97 mmol; sometiendo a reflujo en xileno de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido de color blanco apagado (310 mg). MS (ISP) 382,2 [(M+H)⁺], 384 [(M-2-H)⁺] y 386 [(M+4-H)⁺]; pf 241°C.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el ejemplo 1:

Nombre y número del compuesto	partida	MS (ISP)/pf
7,8-dicloro-4-(3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (2;	J18 y K4	394,2 [(M-H) ⁺] 221°C

7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil- J18 y K5 410,3
piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro- [(M+H)⁺]
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (3); 226°C

partida: compuesto de partida

Ejemplo 4: 7-Dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
(Compuesto 4)

El compuesto 4 se preparó a partir de [5-dimetilamino-
2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-
trifluorometil-fenil]-carbonato de terc-butilo (M1; 306
mg, 0,56 mmol) por tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo
con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido de
color amarillo (162 mg). MS (ISP) 425,4 [(M+H)⁺]; pf 204°C.

De forma análoga al anterior Ejemplo, se prepararon
los siguientes compuestos partiendo de los compuestos co-
rrespondientes:

Nombre y número del compuesto	partida	MS (ISP)/pf
7-dimetilamino-4-(3-piridin-4-il- fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro- benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (5)	M2	425,4 [(M+H) ⁺] 202°C
4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluoro- metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]- diazepin-2-ona (6)	M3	382 [(M+H) ⁺]
8-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3- dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (7)	M4	349 [(M+H) ⁺] 350 [(M+2+H) ⁺] 225-226°C

126

4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona (8)	M5	382 [(M+H) ⁺] 216°C
4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (9)	M6	480 [(M+H) ⁺] pf 217°C
7-etoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (10)	M7	426,4 [(M+H) ⁺] 206-207°C (dec.)
7-etoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (11)	M8	440 [(M+H) ⁺] 236°C
7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (12)	M9	396,3 [(M+H) ⁺] 229°C
6-cloro-7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (13)	M10	362,2 [(M+H) ⁺] 242°C
7-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (14)	M11	414,1 [(M+H) ⁺] 216°C
6-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (15)	M12	420,2 [(M+H) ⁺] 205°C
6-cloro-7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (16)	M13	376,4 [(M+H) ⁺] 215°C

129

7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)- fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro- benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (17)	M14	410,4 [(M+H) ⁺] 229°C
4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8- trifluorometil-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona (18)	M15	396,3 [(M+H) ⁺] 208°C
8-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)- fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (19)	M16	410,4 [(M+H) ⁺] 215°C
8-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)- fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diaze- pin-2-ona (20)	M17	346,3 [(M+H) ⁺] 200°C
8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)- fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidro- benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (21)	M18	430,4 [(M+H) ⁺] 201°C
8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4- il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro- benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (22)	M19	390,3 [(M+H) ⁺] 226°C
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]- 7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (23)	20	424,4 [(M+H) ⁺] 229°C
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]- 8-trifluorometil-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona (24)	M21	410,4 [(M+H) ⁺] 221°C
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]- 8-metil-7-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (25)	M22	424,5 [(M+H) ⁺] 223°C

128

7-cloro-4-(3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (26)	M23	444,3 [(M+H) ⁺] 229°C
4-(3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (27)	M24	508,3 [(M+H) ⁺] 232°C
4-(3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil)-7-metoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (28)	M25	454,5 [(M+H) ⁺] 239°C
4-(3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil)-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (29)	M26	424,4 [(M+H) ⁺] 228°C
4-(3-(3-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (30)	M27	422,3 [(M+H) ⁺] 179-181°C
7-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (31)	M28	396,3 [(M+H) ⁺] 206-207°C
7-metoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (32)	M29	412,3 [(M+H) ⁺] 209-211°C
7-etoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (33)	M30	426,4 [(M+H) ⁺] 219-224°C
4-(3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil)-8-trifluorometoxi-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (34)	M31	412 [(M+H) ⁺] 200°C

128

7-ciclopropilmetoxi-4-[3-(2-metil- piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil- 1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona (35)	M32	466 [(M+H) ⁺] 203°C
7-etil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)- fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro- benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (36)	M33	424 [(M+H) ⁺]
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]- 7-etil-8-trifluorometil-1,3-dihidro- benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (37)	M34	438 [(M+H) ⁺] 231°C
4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)- fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3- dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona (38)	M35	438 [(M+H) ⁺] 212°C
4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)- fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3- dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona (39)	M36	424,2 [(M+H) ⁺] 215°C

partida: compuesto de partida

Ejemplo 40: 4-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-fenil]-8-pirrol-
1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Compues-
to 40)

El compuesto 40 se preparó a partir de (2-amino-4-
pirrol-1-il-fenil)-carbonato de terc-butilo (J16) (273 mg,
1 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propio-
nato de terc-butilo (K3) (311 mg, 1 mmol) de acuerdo con el
procedimiento general M y posterior tratamiento del produc-
to bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obteni-
do en forma de un sólido de color amarillo (195 mg). MS
(ISP) 393,2 [(M+H)⁺]; pf 213-214°C.

De forma análoga al método descrito anteriormente se prepararon los siguientes compuestos:

Nombre y número del compuesto	partida	MS/pf
4-[2,3']bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (41)	J11 y K11	(ISP) 397,2 [(M+H) ⁺] 218-220°C
7-metil-8-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (42)	J11 y K12	(ISK) 409,5 [(M+H) ⁺] 238-240°C
4-[3-(6-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (43)	J7 y K10	(ISP) 397,3 [(M+H) ⁺] 219-220°C

partida: compuesto de partida

En el método de la invención se pueden administrar las siguientes cápsulas y comprimidos que contienen antagonistas de mGluR2 a un mamífero en necesidad de las mismas:

Ejemplo I: Comprimidos

Los comprimidos de la siguiente composición se elaboran de una manera convencional:

	<u>mg/Comprimido</u>
Ingrediente Activo	100
Licosa en polvo	95
Amidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón sódico	10
Estearato magnésico	<u>2</u>
Peso del comprimido	250

Ejemplo II: Comprimidos

Los comprimidos de la siguiente composición se elaboran mediante un método convencional:

	<u>mg/Comprimido</u>
5 Ingrediente Activo	200
Lactosa en polvo	100
Almidón de maíz blanco	64
Polivinilpirrolidona	12
Carboximetilalmidón sódico	20
10 Estearato magnésico	<u>1</u>
Peso del comprimido	400

Ejemplo III: Cápsulas

Se elaboraron las cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg/Cápsula</u>
15 Ingrediente Activo	50
Lactosa cristalina	60
Celulosa microcristalina	34
Talco	5
20 Estearato magnésico	<u>1</u>
Peso de la cápsula llena	150

El ingrediente activo con un tamaño de partícula apropiado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan homogéneamente uno con el otro, se tamizan y después se añade talco y estearato magnésico. La mezcla final se dispone en cápsulas de gelatina duras del tamaño apropiado.

132

Ejemplo B1: Combinación de un antagonista mGluR2 y un inhibidor de AChE contra un déficit de memoria de trabajo inducido por escopolamina en la tarea del emparejamiento demorado con la posición (DMTP) en ratas

Ratas Lister Hooded machos (Harlan, Holanda), con un peso de partida de aproximadamente 250 g, se entrenaron para un procedimiento de no-alternancia moderada (asintótico) en una tarea de emparejamiento demorado con la posición (DMTP), modificada del procedimiento originalmente publicado por Dunnett, *Psychopharmacology* (Berl) 87:357-63 (1985) [Higgins et al., *Europ. J. Neuroscience* 15:1827-1840 (2002); Higgins et al., *Europ. J. Neuroscience* 15:911-922 (2002); Higgins et al., *Neuropharmacology* 44:324-241 (2003)]. Todas las ratas se dispusieron en grupos de cuatro en salas de espera a una temperatura controlada (20-22°C) con un ciclo de 12h luz/oscuridad (las luces se encienden a las 06:00 h). El acceso a la comida se restringió de modo que se mantenga el 85-90% del peso corporal sin alimentar. Excepto durante el ensayo, el agua se dispuso ad libitum todas las veces. Las ratas se ensayaron en cámaras operativas de Med Associates, equipadas con 2 palancas retráctiles posicionadas 7,5 cm a cada lado de la bandeja de comida central. Una luz estimulante simple (luz indirecta) se posicionó encima de cada palanca. Las barreras de aluminio (extensión de la cámara 5,5 cm) se ajustaron en la cámara para separar cada palanca del almacén de comida. Las cámaras se controlaron mediante software Kestrel (Conclusive Solutions, Harlow, UK) operando en un PC compatible IBM.

4/5

133

Las ratas se entrenaron inicialmente para presionar la palanca para una recompensa de comida (45 mg de pellet de fórmula 'P', Noies, NH) en una escala de refuerzo continuo (CRF) presentando cada palanca simplemente un número igual de veces (96 ensayos totales). Al adquirir este comportamiento los animales se entrenaron a continuación para elaborar una respuesta de emparejamiento. Cada ensayo consistía de una palanca simple insertada en la cámara y la iluminación con una luz de estímulo apropiada (etapa de muestra). A la rata se le demandó que presionara la palanca de muestra, que entonces inmediatamente se retrajo. Un dispositivo "nosepoke" (esto es, dispositivo activado por presión con el hocico de la rata) en la bandeja de comida central resultó en la presentación de ambas palancas y estímulos luminosos. Presionando la palanca previamente presentada en la etapa de muestra resultaba en la disposición de una recompensa de alimentos simple (etapa de elección). Si el animal presionaba la otra palanca, se considera una respuesta incorrecta y no se recompensaba. Una respuesta incorrecta, o un error al responder a las palancas de muestra o de elección se limitó a una duración de 20s (esto es una omisión), resultando en un periodo de pausa de 30s. El próximo ensayo se señaló por iluminación de la luz de la jaula durante un periodo de 5s, tras el que se extendió la palanca de muestra. El número de tales ensayos por sesión fue de 96.

Inicialmente, el retraso entre la etapa de muestra y la de elección era de 1s tras el primer almacén por presión

136

137

con el hécico. Una vez los animales aprendieron esta regla de emparejamiento ($\geq 90\%$ correcto), el periodo de demora fue aumentando 1, 2 y 4s (32 ensayos por demora), hasta un nivel final de 1, 2, 4, 8, 16, 24s. Se hicieron dieciséis ensayos por cada demora. El ensayo con las ratas empezó una vez las ratas realizaron una no alternancia (asíntota) en este nivel final, que normalmente es de 8-10 semanas a partir del inicio del ensayo. Los parámetros medidos incluyen el % correcto (n° total de correctos/ n° total de correctos + incorrectos; $\times 100$) ambos para la sesión total y para cada intervalo de demora. El porcentaje de respuestas correctas a cada intervalo de demora se analizaron usando un análisis de la varianza (ANOVA) con mediciones repetidas en el Tratamiento y Demora. El porcentaje total de respuestas correctas se analizó usando un ANOVA con mediciones repetitivas del tratamiento. Los ensayos post hoc se llevaron a cabo mediante un ensayo de Newman-Keuls. La trascendencia estadística se aceptó a $P < 0,05$.

El experimento se llevó a cabo usando un diseño de mediciones repetitivas con cada animal recibiendo cada tratamiento de acuerdo con un diseño contrarrestado. Los animales se utilizaron 5 días/semana, con tratamiento con fármaco en 2 días de ensayo por semana, separados en al menos 2 días. El compuesto 23 y el hidrocloreuro de donepezilo (Ari-cept) se prepararon en 0,3% Tween 80 (v/v) en una solución salina (0,9 % NaCl) y ambos se administraron p.o. usando un volumen de administración de 5 ml/kg. El hidrobromuro de escopolamina se disolvió en una solución salina y se admi-

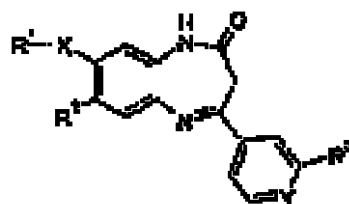
137

niestró s.c. usando un volumen de inyección de 1 ml/kg. Los
sujetos se trataron con el compuesto 23 (1 ng/kg per os me-
diante cebadura) 180 min antes del ensayo, seguido de 145
min tras el hidrocloreuro de donepezilo (1 mg/kg per os me-
diante cebadura) y 5 min después por escopolamina (0,06
mg/kg).

La escopolamina indujo una reducción dependiente de
demora significativa en el porcentaje de respuestas correc-
tas, y una reducción significativa en el total de respues-
tas correctas perdidas durante los intervalos de demora. En
el ensayo anterior la combinación del inhibidor de AChE y
el antagonista de mGluR2 produjo una inversión del déficit
de escopolamina.

Reivindicaciones

1. Una composición comprendiendo un inhibidor de AChE y un antagonista mGluR2.
2. Una composición comprendiendo un inhibidor de AChE y un derivado de dihidro-benzo[b][1,4]diazapin-2-ona.
3. Una composición comprendiendo un inhibidor de AChE y un compuesto de formula I



(I)

en donde

X es un enlace simple o un grupo etinodilo;

Y es -CH= o -N-;

R' es, en el caso que X sea un enlace simple, hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo-(C₁-C₇), alcoxi-(C₁-C₇), fluoroalquilo-(C₁-C₇), fluoroalcoxi-(C₁-C₇), pirrol-1-ilo o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo-(C₁-C₇) o fluoroalquilo-(C₁-C₇); o

R₁ es, en el caso que X sea un grupo etinodilo, fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo-(C₁-C₇), o fluoroalquilo-(C₁-C₇);

R₂ es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₇), alquenilo-(C₂-C₇), alcoxi-(C₁-C₇), halógeno, -NR'R'', pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, fluoro-alquilo-(C₁-C₇), fluoro-alcoxi-

(C₁-C₇), o alcoxi-(C₁-C₇)-(etoxi)_m; en donde m es 1, 2, 3, o 4; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C₁-C₇), o cicloalquilo-(C₁-C₇); y

R³ es un heterociclo aromático de seis miembros conteniendo 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, fluoro-alquilo-(C₁-C₇), fluoro-alcoxi-(C₁-C₇), ciano, amino, alquilamino-(C₁-C₇), dialquilamino-(C₁-C₇), alcoxi-(C₁-C₇)-alquilamino-(C₁-C₇), (C₁-C₇)-hidroxilalquilamino-(C₁-C₇), -(CH₂)_n-C(O)-OR'', -(CH₂)_n-C(O)-NR'R'', -(CH₂)_n-SO₂-NR'R'', -(CH₂)_n-C(NH₂)-NR'R'', hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₇), alquiltio-(C₁-C₇), cicloalquilo-(C₁-C₇) y alquilo-(C₁-C₇), que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₇), pirrolidin-1-ilo, azetidín-1-ilo, ciano o carbamilo, en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4; y R' y R'' tienen los significados especificados anteriormente;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar un trastorno neurológico agudo y/o crónico.

4. La composición de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en donde el inhibidor de AChE es donepezilo, rivastigmina, metrifonato, galantamina, fisantigmina, tacrina, ferdina, fenserina, citicolina o ganstigmina,

5. La composición de la reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:

7-dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-dimetilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

137

146

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

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

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

4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

7-etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

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

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

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

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

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

8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

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

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

4-[2-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

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

8-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

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

8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-metil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

7-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

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

4-[3-(8-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

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

7-metoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

7-etoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

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

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

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etil-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

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

4-(2,3'-bipiridinil-4-il)-7-metil-8-trifluorometil-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

7-metil-4-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-8-
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

4-[3-(6-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[x]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 33
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

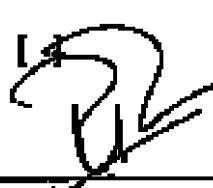
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se 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 trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha _____

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 380 82 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia