

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ L. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053861-00005-0000

Fecha: 2011-06-14 17:24:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE MANOLAMIDA COMO INHIBIDORES DE GAMA-SECRETASA".-Clase C07D 267/14.-Expediente número 07-053.861.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 18 de Marzo de 2011.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **0536** en relación con el requisito de Claridad de la solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **ACLARACIÓN PRELIMINAR:**

Antes de presentar los argumentos técnicos que permiten superar las objeciones presentadas por el señor Examinador, me permito dirigir su atención al hecho de que de conformidad con lo expuesto bajo el acápite "**3. Reivindicaciones relativas a un uso o uso distinto**" del Concepto Técnico No. **0536** (ver folio 261) se ha señalado al solicitante que *"El objeto de las reivindicaciones 24 a 25, reclaman uso y de acuerdo con la legislación Colombiana, los métodos de tratamiento reclamados no se consideran para protección por patente"*, siendo ésta una consideración que no resulta aplicable al presente caso, toda vez que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado: (i) Está compuesto por 20 reivindicaciones únicamente, y (ii) No contiene ninguna reivindicación dirigida a proteger un uso o un método de tratamiento.

En vista de lo anterior, resulta claro que las consideraciones manifestadas en el mencionado acápite tercero del Concepto Técnico No. **0536** no guardan relación con el estado actual del presente caso, razón por la cual se solicita atentamente que las mismas no sean tenidas en cuenta dentro del proceso actualmente surtido ante ese Despacho.

4. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD:**

4.1. **TÍTULO:**

De conformidad con las observaciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico se tiene que *"Se recomienda ajustar el título, a lo que se desea*

proteger a través del capítulo reivindicatorio; ya que los métodos de tratamiento de acuerdo a la normatividad vigente no son patentables".

Sobre este particular, me permito manifestar que el solicitante ha decidido corregir el título actualmente presentado de acuerdo con las recomendaciones expuestas por el señor Examinador, de forma tal que el título ahora modificado deberá leerse en adelante tal como sigue:

"DERIVADOS DE MANOLAMIDA COMO INHIBIDORES DE GAMA-SECRETASA"

De esta forma, se ha excluido cualquier mención dentro del título de la solicitud a materia que es considerada como no patentable de conformidad con las disposiciones de la Decisión Andina 486 de 2000, superando en forma definitiva las objeciones expuestas en este sentido.

4.2. REIVINDICACIONES:

Finalmente, el señor Examinador ha señalado que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no cumple con el requisito de claridad exigido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486, toda vez que:

(i) *"Las Reivindicaciones 1, 4, 10, 12 y 14; no son concisas, porque los radicales son muy amplios y no se encuentran definidos de manera inequívoca, por ejemplo: alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo", y*

(ii) *"La Reivindicación 20 no es clara cuando dice: "Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados...". Hacer la aclaración correspondiente".*

En relación con las anteriores objeciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante, acogiendo sus recomendaciones, ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado de forma tal que se proporciona mayor claridad y concisión acerca del alcance de protección pretendido.

En este sentido, el solicitante ha reemplazado las expresiones genéricas *"alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo"* presentes en la reivindicación 1 actual, por expresiones que representan un rango concreto y definido en el número de átomos de carbono que pueden conformar tales grupos, de forma tal que ahora se han incluido las expresiones *"alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇"* en lugar de los términos arriba señalados. El sustentopara esta modificación se puede encontrar tanto en la página 3 de la memoria descriptiva, como en los diversos ejemplos de la solicitud, en los cuales se puede apreciar que dicha limitación corresponde efectivamente a una generalización razonable de la información proporcionada por el solicitante.

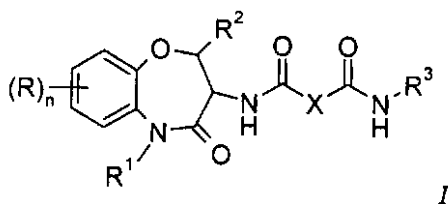
En conexión con lo anterior, me permito señalar que de conformidad con los cambios efectuados a la reivindicación independiente 1 se realizaron las modificaciones pertinentes en las reivindicaciones dependientes 4, 10, 12 y 13, con el fin de mantener la coherencia del capítulo reivindicatorio y asegurar de esta forma la claridad y concisión del mismo.

De otra parte, me permito manifestar al señor Examinador que el solicitante también ha decidido modificar la redacción de la reivindicación 20 con el fin de aclarar la naturaleza del producto allí reivindicado. En este sentido, el solicitante ha reemplazado la expresión objetada "Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados" por la expresión corregida "Un medicamento que contiene un compuesto reivindicado", para de esta forma aportar a la claridad de la mencionada reivindicación y así superar las observaciones expuestas en relación con la misma.

Ahora bien, en relación con el análisis realizado por el señor Examinador de acuerdo con el cual ha identificado los grupos sustituyentes que tienen sustento en los ejemplos de la descripción, de manera atenta me permito llamar su atención al hecho de que dicho análisis se encuentra incompleto, toda vez que en los ejemplos de la memoria descriptiva se pueden identificar sustituyentes adicionales a aquellos resumidos en la tabla presentada en el folio 261 del Concepto Técnico No. 0536. Por ejemplo, al hacer referencia al grupo R^2 no tuvo en cuenta un grupo trifluorometilo y un grupo hidroxietilo que han sido ilustrados mediante los ejemplos 49 y 80, respectivamente. Adicionalmente, el grupo X ilustrado en el ejemplo 79a (puente metileno sustituido con etilo e hidroxilo) y el grupo R^3 mostrado en el ejemplo 78a (trifluorometilo) tampoco han sido considerados.

En relación con lo anterior, me permito manifestar al señor Examinador que el solicitante es de la opinión de que el alcance de protección ahora solicitado para la presente invención se encuentra suficientemente sustentado en la descripción, dado que cada sustituyente mencionado en la reivindicación 1 tiene al menos un ejemplo en la descripción. Por ejemplo, con respecto al grupo R, los significados de halógeno (flúor o cloro en el ejemplo 5 ó 6), alquilo C_{1-6} (CH_3 en el ejemplo 7) y alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno (CF_3 en el ejemplo 11b) son mostrados en la solicitud. El anterior argumento también resulta aplicable para los demás grupos sustituyentes que conforman la fórmula general (I) reivindicada, tal como me permito señalar de manera ilustrativa en la siguiente transcripción de la reivindicación 1, en la cual se señala el número de un ejemplo para cada sustituyente, resaltando que dicho ejemplo corresponde únicamente a una ilustración de que efectivamente existe dicho soporte, pero no significa que el ejemplo en mención sea el único que sirva de sustento para cada caso en particular:

"1. Compuestos de la fórmula general



en la que

R es halógeno (ej. 5, 6), alquilo C_{1-6} (ej. 7) o alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno (ej. 11b);

R^1 es hidrógeno (ej. 1), alquilo C_{1-6} (ej. 2) o alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno (ej. 49) o hidroxilo (ej. 80) o es alqueno C_{2-6} (ej. 52), $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-7} (ej. 51), $-(CH_2)_n$ -COR' (ej. 56) o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno (ej. 35) o es $-(CH_2)_n$ -morfolinilo (ej. 59);

R' es alcoxi C_{1-6} (ej. 56), hidroxilo (ej. 57) o amino (ej. 58);

R^2 es hidrógeno (ej. 1), alquilo C_{1-6} (ej. 15) o di-(alquilo C_{1-6}) (ej. 68), alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno (ej. 49) o hidroxilo (ej. 70a) o es bencilo (ej. 63) o cicloalquilo C_{3-7} (ej. 65a);

R^3 es alquilo C_{1-6} (ej. 24) o alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno (ej. 78a) o es bencilo opcionalmente sustituido por dos átomos de halógeno (ej. 15) o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-7} (ej. 54) o $-(CH_2)_n$ -piridinilo (ej. 55);

X es $-CR^4R^{4'}$ (ej. 1) o $-CR^4R^{4'}-O-$ (ej. 43);

$R^4/R^{4'}$ con independencia entre sí son hidrógeno (ej. 1), halógeno (ej. 17), alquilo C_{1-6} (ej. 71), alcoxi C_{1-6} (ej. 41), hidroxilo (ej. 75a) o $-CH_2-2-[1,3]$ dioxolano- (ej. 32a);

n es 0, 1 ó 2;

sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos".

De conformidad con lo anterior, resulta evidente que el alcance de la reivindicación 1 ha sido definido en forma apropiada, así como también corresponde a una generalización razonable de los ejemplos de trabajo aportados por el solicitante como parte de la memoria descriptiva de la solicitud, razón por la cual es posible afirmar que a través de la reivindicación 1 y el capítulo reivindicatorio en su totalidad tal como han sido modificados, se ha definido de manera clara y concisa el alcance de protección solicitado.

En relación con todo lo anterior, me permito manifestar que las modificaciones arriba señaladas **no amplían** en forma alguna el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, ya que por el contrario corresponden a una clara limitación del alcance de protección pretendido con respecto a la materia actualmente reivindicada y que tienen un sustento adecuado en la memoria descriptiva, particularmente en los ejemplos de la misma, de manera que se ha restringido el alcance de protección ahora solicitado en la forma como ha sido sugerida por el señor Examinador.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio tal como ha sido modificado es totalmente claro en la definición y alcance del objeto de la invención, superando de ésta forma las observaciones expuestas en el Concepto Técnico No. **0536** en relación con la claridad de las reivindicaciones, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. Anexo me permito presentar copia de las páginas 173 a 182 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que comprende **20** reivindicaciones, modificadas tal como se expuso en el presente escrito.



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIO VIRVIESCAS, S.A.S. BOGOTÁ, D.C.
CALLE 72 No. 5-83 PISO 5
TEL: 6069700 FAX: 6069701

El Notario 41 del círculo de Bogotá, en la fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte identificada (a) con C.C. 39.690.713 y tarjeta profesional de Abogado No. 53.215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/03 mod. 36)

Bogotá, 02 JUN. 2011

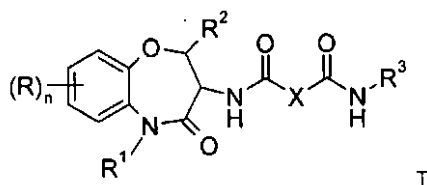
Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usadiente

Intente No. 1
Moral No. 1
C.C. I.P. 53.215
Votó



Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

R es halógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o hidroxilo o es alquenilo C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_n-COR' o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-morfolinilo; R' es alcoxi C₁₋₆, hidroxilo o amino;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o di-(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o hidroxilo o es bencilo o cicloalquilo C₃₋₇;

R³ es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por dos átomos de halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇ o -(CH₂)_n-piridinilo;

X es -CR⁴R^{4'}- o -CR⁴R^{4'}-O-;

R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo o -CH₂-2-[1,3]dioxolano-;

n es 0, 1 ó 2;

sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y todas las formas de enantiómeros ópticamente puros,

racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CH}_2-$.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CHCH}_3-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

4. Compuestos según la reivindicación 3, en los que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno.

5. Compuestos según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida-epimero 1,

2-metil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CHCH}_3-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

7. Compuestos según la reivindicación 6, en los que R^3 es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno.

8. Compuestos según la reivindicación 7, dicho compuesto es la N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

10. Compuestos según la reivindicación 9, en los que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno.

11. Compuestos según la reivindicación 10, dichos son los siguientes:

N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-penta-

fluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-
dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

{(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-
propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-
9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo,

N-((6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

12. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es -C(alquilo C₁₋₆)(hidroxi)-.

13. Compuestos según la reivindicación 12, en los que R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno.

14. Compuestos según la reivindicación 13, dichos compuestos son:

N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(S o R)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-tri-

fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-tri-

fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-C(CH_3)_2-O-$.

16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-C(F)(CH_2CH_2CH_3)-$.

17. Compuestos según la reivindicación 16, en los que R^3 es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno.

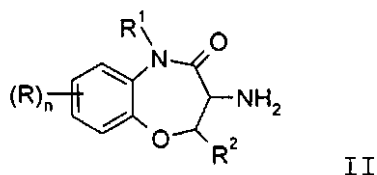
18. Compuestos según la reivindicación 17, dichos compuestos son:

N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-propil-malonamida o

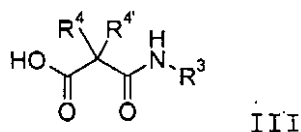
N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-fluor-2-propil-malonamida.

19. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I, definido en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

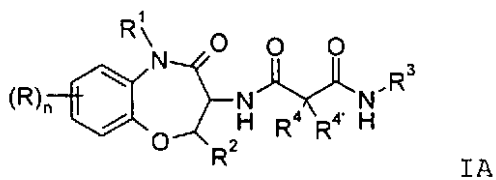
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

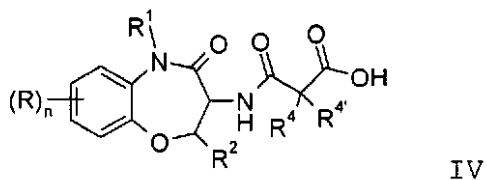


para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente, o

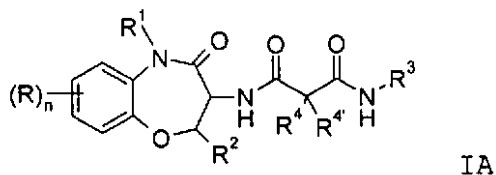
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

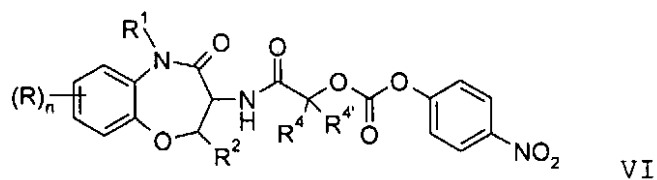


para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente;

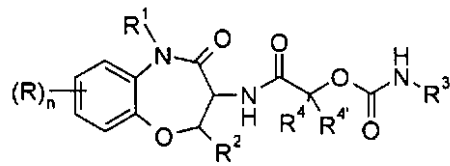
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



IB

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente, y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20. Un medicamento que contiene un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18 y excipientes farmacéuticamente aceptables.