

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 -
BOGOTÁ 8, COLOM

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136259- -00006-0000

Fecha: 2011-11-25 17:25:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07136259
Asunto : Solicitud de patente para: **NUEVAS GLICINAMIDAS
SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO
MEDICAMENTOS**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha solicitud : 26 de diciembre de 2007

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **11561** notificado por fijación en lista del 22 de julio de 2011.

2. Mediante memorial radicado el día 12 de octubre de 2011 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **11561**.

3. Mediante oficio No. **11561** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 De la solicitud de patente

3.1.1 Reivindicaciones relativas a un uso

En este sentido, se ha objetado la reivindicación 11, por cuanto hace referencia a un uso, siendo materia no patentable.

3.1.2 Reivindicaciones

De manera resumida, el Examinador ha expuesto lo siguiente:

- Reivindicaciones 1 a 8 y 9: no son concisas debido al empleo de los términos "enantiómeros", "tautómeros", "diastereoisómeros" y "sales"

- Reivindicación 1: no es concisa al presentar un alto número de posibles sustituciones para el núcleo principal
- Reivindicación 12: no define claramente el procedimiento

3.2 Análisis de patentabilidad – Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento se considera que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1: WO 2004/046138 y D2: US2004/0038858 afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Según el Examinador, el experto en la materia incluiría el uso de compuestos derivados de carboxamida que inhiben el factor de Xa, en donde la actividad antitrombótica y anticoagulante se retribuye a la inhibición de dicho factor, tal como se revela en D2, en los compuestos de D1 llegando al objeto de la reivindicación 1.

4. Respuesta a las objeciones

Con el ánimo de superar las objeciones formuladas por el Examinador, se presenta en esta oportunidad las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación a una solicitud en trámite

Siguiendo los lineamientos del artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

De esta manera y para presentar un pliego reivindicatorio más claro y conciso se ha modificado la reivindicación 1, como se indica a continuación:

- La definición de D se ha limitado en concordancia con la reivindicación 3
- Las definiciones de R⁴ y R⁵ han sido tomadas de la reivindicación 4
- Se han removido los sustituyentes R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}
- Se ha removido la definición de átomo de nitrógeno para A
- Se han removido las definiciones generales para “heteroaril” y “halógeno”
- Se ha removido el término “sustituido” para la definición de D
- Se ha removido el término “tautómeros”

Teniendo en cuenta las modificaciones mencionadas, no se incluyen en esta oportunidad las reivindicaciones 2 a 4. Adicionalmente, se ha removido la reivindicación de uso (reivindicación 11) y se han removido las reivindicaciones de procedimiento 12 y 13. Por lo tanto, las anteriores reivindicaciones 5 a 8 han sido reenumeradas como las nuevas reivindicaciones 2 a 5.

Por otra parte y con la finalidad de proteger específicamente los compuestos ejemplificados, se ha adicionado una nueva reivindicación 6, de acuerdo con el contenido de la descripción, páginas 28 a 32.

Los compuestos resultantes del pliego reivindicatorio modificado se encuentran debidamente soportados por los 184 ejemplos incluidos en la descripción.

En vista de las anteriores modificaciones se presenta un pliego reivindicatorio más claro y conciso y el cual cumple con las disposiciones de la Decisión 486, permitiendo así superar las objeciones formuladas por el Examinador. Por consiguiente, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para realizar el análisis de patentabilidad.

Finalmente, deseamos poner de presente, que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre la misma y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

4.1.1 Aclaraciones sobre los términos “enantiómeros”, “diastereoisómeros” y “sales”

Siguiendo las indicaciones del Examinador se han realizado las modificaciones arriba mencionadas. Sin embargo, consideramos que los términos “enantiómeros”, “diastereoisómeros” y “sales” se encuentran soportados en la descripción, por lo que deberían ser aceptados.

Particularmente, existen ejemplos en la solicitud dirigidos a enantiómeros, tales como los ejemplos 44 y 45 (enantiómeros S) y 36 y 37 (enantiómeros R). Por su parte, el ejemplo 163 es una mezcla de diastereoisómeros. La descripción también da una descripción general sobre cómo separar los enantiómeros y diastereoisómeros para los compuestos de la presente invención (ver páginas 44 y 45 de la descripción).

Adicionalmente, la descripción también indica las posibles sales para los compuestos de conformidad con la invención (ver página 45 de la descripción).

Por lo tanto, se solicita atentamente reconsiderar esta objeción, toda vez que la persona medianamente versada en la materia encuentra suficiente soporte en la descripción para las formas mencionadas.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 establece:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Siguiendo las directrices de la Decisión 486 y, específicamente, del artículo 18, se considera que una invención es inventiva cuando no resulta evidente a la vista de las enseñanzas de la técnica anterior, para una persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina: “Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad. Lo evidente consiste en la certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda (Ver proceso 13-IP-2010, Interpretación Prejudicial).

Por consiguiente, para que una anterioridad pueda afectar el nivel inventivo de una solicitud de patente, debe comprender enseñanzas claras y directas (obvias) para que la persona medianamente versada en la materia pueda considerarlas y aplicarlas para un fin determinado.

Teniendo en cuenta el análisis de patentabilidad realizado por el Examinador, es posible confirmar que ninguno de los documentos D1 ó D2 revela un sistema de anillo bicíclico para D, mientras que los compuestos de la presente solicitud comprenden dicha característica. La persona medianamente versada en la materia puede establecer que esta diferencia estructural le otorga nivel inventivo a la presente solicitud, al no resultar obvia a la luz de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2.

Por otra parte, los compuestos de la presente invención también se diferencian de los compuestos revelados en D1 y D2 con respecto a los sustituyentes R³ a R⁵.

Consecuentemente, los compuestos de la presente solicitud resultan tan diferentes respecto a la combinación de los compuestos de D1 y D2, que no pueden ser comparables entre sí, por lo que la combinación de D1 y D2 no puede constituir un antecedente válido capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Finalmente y a pesar de que nos encontramos de acuerdo con el principio de Territorio y Autonomía respecto a los exámenes llevados a cabo por oficinas internacionales respecto a la invención estudiada, deseamos informar que la presente solicitud ha sido otorgada en Europa bajo el número EP 1 899 330.

4.3 Conclusión

El pliego reivindicatorio de la presente invención se presenta de manera clara y concisa. Adicionalmente, el objeto reivindicado resulta inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, toda vez que no podía ser derivado de manera obvia a partir de dicho documento y provee un efecto técnico inesperado.

Consecuentemente, las objeciones formuladas para la presente solicitud se ven superadas con las modificaciones y los argumentos presentados.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre:BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.
Dirección: 55216 Ingelheim Am Rhein,
Alemania
Domicilio: Ingelheim Am Rhein,
Alemania
Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre:LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente:07.136.259

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las
objecciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que
el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

7

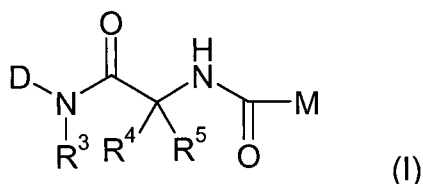
Anexos
☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.
☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
☐ Poderes, si fuere el caso

8

NOMBRE:LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ FIRMA:*Luz Clemencia de Páez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

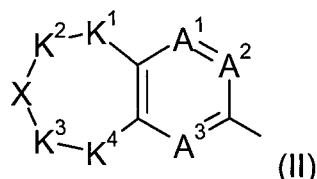
Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general (I)



en la que

D representa un sistema de anillo bicíclico de la fórmula (II),



en el que

K¹ y K⁴,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂-, -CHR^{7a}-, -CR^{7b}R^{7c}- o un grupo -C(O), y en donde R^{7a}/R^{7b}/R^{7c},

en cada caso independientemente uno de otro, significan un átomo de fluro, un grupo hidroxí, alquiloxi C₁₋₅, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, cicloalquilen C₃₋₅-imino o alquil C₁₋₅-carbonilamino,

un grupo alquilo C₁₋₅, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluro, un grupo hidroxí-alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅, amino-alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-amino-alquilo C₁₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-amino-alquilo C₁₋₅, cicloalquilen C₄₋₇-imino-alquilo C₁₋₅, carboxi-alquilo C₀₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquilo C₀₋₅, aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, alquil C₁₋₅-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonil-alquilo C₀₋₅,

un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxí, metoxi, ciano, alquilo C₁₋₅ o un átomo de fluro, cloro o bromo,

en donde al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no pueden

estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, a excepción de que $-C(R^{7b}R^{7c})-$ corresponda a un grupo $-CF_2$,

o

dos radicales R^{7b}/R^{7c} , junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, piperidina, sulfuro de pentametileno, hexametenimina, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, hexahidropiridazina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, 2-imidazolidinona, 2-oxazolidinona, tetrahydro-2(1H)-pirimidinona, [1,3]oxazinan-2-ona,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3 , y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluro, y/o

en el que un grupo $-CH_2$, junto a un átomo de N, puede estar reemplazado por un grupo $-CO$, y/o

sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3} -carbonilo, y/o

en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un sulfóxido o grupo sulfona,

K^2 y K^3 ,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2-$ o un grupo $-C(O)$, y

X significa un grupo NR^1 , en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5} , alquenil $C_{2-5}-CH_2$, alquinil $C_{2-5}-CH_2$, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{4-6} ,

en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-5} -carbonilo o con un grupo hidroxil, alquiloxi C_{1-5} , amino, alquil C_{1-5} -amino, dialquil C_{1-5} -amino o cicloalquilen C_{4-7} -imino, en la medida en que los grupos

metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de fluro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S,

y en el que

A^1 significa CR^{10} ,

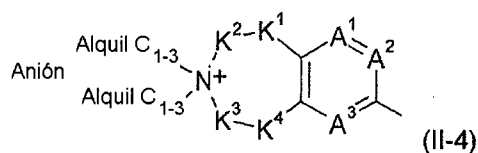
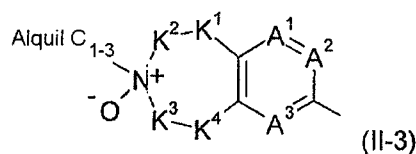
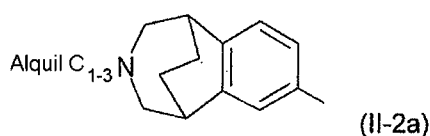
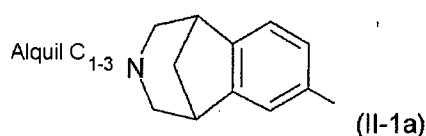
A^2 significa CR^{11} ,

A^3 significa CR^{12} ,

en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} , en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, fluro, cloro, bromo o un grupo alquilo C_{1-5} , CF_3 , un grupo ciano, carboxi, alquilo C_{1-5} -carbonilo, hidroxi, alquilo C_{1-3} , CF_3O- , CHF_2O- , CH_2FO- , o

D representa uno de los cuatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) o (II-4)



en la que los radicales A^1 , A^2 , A^3 , K^1 , K^2 , K^3 , K^4 están definidos como arriba, y

Anión en (II-4) significa un fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , y

R^4 significa un grupo alqueno C_{3-6} o alquino C_{3-6} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada pueden estar eventualmente reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de fluro,

y en el que eventualmente uno a dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, independientemente uno de otro, por un grupo cicloalquilo C₃₋₇, hidroxi, alquiloxi C₁₋₅, fenilmetilo, fenetilo, carboxi-alquiloxi C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquiloxi C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-alquiloxi C₂₋₅, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfinilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino o di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, trifluoroacetilamino, alquiloxi C₁₋₅-alquil C₁₋₅-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C₁₋₅-aminocarbonilamino, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilamino, alquiloxi C₁₋₅-carbonilamino, fenilmetilo-carbonilamino, alquiloxi C₁₋₅-alquiloxi C₂₋₅-alquil C₁₋₂-carbonilamino, alquil C₁₋₅-sulfonilamino-, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, 4-morfolinocarbonilamino,

en donde los carbociclos y heterociclos en el anillo antes mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo, o en cada caso con 1 ó 2 grupos oxo, y/o

en donde los radicales fenilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 a 2 sustituyentes seleccionados de fluro, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo, o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo -CH₂-O-CH₂, y/o

en donde los grupos alquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con un grupo ciano-alquiloxi C₁₋₅-carbonilo o carboxi,

en donde las amidas de ácido carboxílico o sulfónico antes mencionadas pueden estar eventualmente sustituidas en el nitrógeno, adicionalmente, con un grupo alquilo C₁₋₅,

un grupo fenilo, fenil-alquilo C₁₋₂, heteroaril-alquilo C₁₋₂ o heteroarilo

enlazado a C, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piridinilo, y que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar eventualmente sustituido, una a dos veces, con sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de átomos de cloro o fluoro o grupos alquilo C₁₋₃, bencilo, hidroxilo, amino, CF₃-, CH₃O- o CHF₂O,

R⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, en donde los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, con átomos de fluoro, o significa un grupo propargilo o alquilo C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₅₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇,

en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C₄₋₇ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo -NH, -N(alquilo C₁₋₅), -N(alquil C₁₋₄-carbonilo), carbonilo, sulfinilo o un grupo sulfonilo, o dos grupos metileno directamente vecinos de un grupo cicloalquilo C₄₋₇ juntos pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)NH,

-C(O)N(alquilo C₁₋₅), -S(O)₂NH o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₅),

y/o en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C₃₋₇ pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, con en cada caso uno o dos átomos de fluoro o con uno o dos grupos alquilo C₁₋₅, o un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₅, formilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, nitrilo, carboxi, alquilo C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C₃₋₇ formado conjuntamente a base de R⁴ y R⁵,

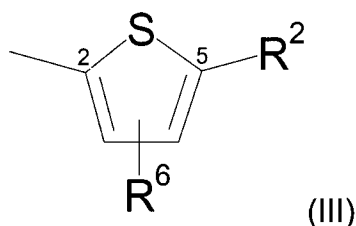
en el que dos heteroátomos en el ciclo del grupo oxígeno y nitrógeno están separados uno de otro exactamente por un grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o

en el que uno o los dos grupos metileno del ciclo, que están directamente unidos con el átomo de carbono, al que están unidos los radicales R^4 y R^5 , están reemplazados por un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y/o

en el que un sustituyente unido al grupo cíclico, el cual se distingue porque un heteroátomo del grupo átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre y fluoro está directamente unido al grupo cíclico, está separado de otro heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, a través de exactamente un grupo metileno eventualmente sustituido, y/o

en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o -S-O,

M representa un anillo de tiofeno conforme a la fórmula (III),



el cual está unido a través de la posición 2 al grupo carbonilo en la fórmula (I) y en la posición 5 está sustituido con R^2 y, eventualmente, de forma adicional, con R^6 , en donde

R^2 significa un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo metoxi, alquilo C_{1-2} , formilo, NH_2CO o etinilo,

R^6 significa un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C_{1-2} o amino,

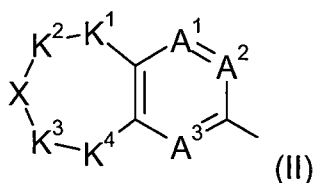
en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alquiloxi contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, si no se mencionó de otro modo,

pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, con átomos de fluro,
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los cuales

D representa un sistema de anillo bicíclico de la fórmula (II),



en el que

K^1 y K^4 ,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2$, $-CHR^{7a}$ o un grupo $-CR^{7b}R^{7c}$, en donde $R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-2}

o un grupo fenilo, que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxilo, metoxi, ciano, alquilo C_{1-5} o un átomo de fluro, cloro o bromo,

K^2 y K^3

significa en cada caso un grupo $-CH_2$,

X significa un grupo NR^1 , en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5} , alquénil $C_{2-4}-CH_2$, alquínil $C_{2-4}-CH_2$ o cicloalquilo C_{3-6} ,

en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos alquilo C_{2-5} precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con uno a tres átomos de fluro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos al átomo de nitrógeno,

y en el que

A^1 significa CR^{10} ,

A^2 significa CR^{11} ,

A^3 significa CR^{12} ,

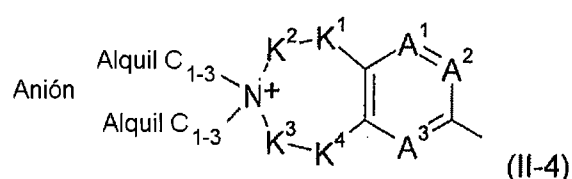
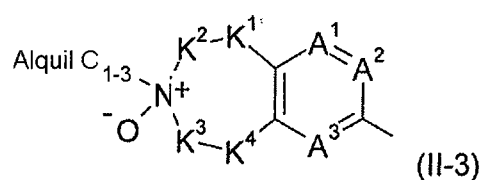
en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} , en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, fluoro o cloro, o un grupo alquilo C_{1-3} ,

CF_3 , hidroxilo o CH_3O ,

o

D representa uno de los grupos (II-3) o (II-4)



en las que los radicales $A1$, $A2$, $A3$, $K1$, $K2$, $K3$, $K4$ están definidos como arriba, y el Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato, y

R^3 significa un átomo de hidrógeno,

R^4 significa un grupo alqueno C_{3-6} o alquino C_{3-6} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada pueden estar eventualmente reemplazados, en parte, con hasta cuatro átomos de fluoro,

y en el que eventualmente uno a dos átomos de hidrógeno, independientemente uno de otro, pueden estar reemplazados por un grupo cicloalquilo C_{3-7} , hidroxilo, alquilo C_{1-5} , fenilmetilo, alquilo C_{1-5} -sulfonilo, alquilo C_{1-5} -sulfonilo, carboxi, alquilo C_{1-5} -carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_{1-5} -aminocarbonilo, di-(alquilo C_{1-5})-aminocarbonilo, cicloalquilo C_{4-7} -iminocarbonilo,

amino, alquil C₁₋₅-amino o di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, carboxi-alquil C₁₋₅-carbonilamino o un grupo alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquil C₁₋₅-carbonilamino,

en donde los radicales fenilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo, o en donde las amidas de ácido carboxílico antes mencionadas pueden estar sustituidas, eventualmente en el nitrógeno adicionalmente con un grupo alquilo C₁₋₅,

un grupo fenilo, fenil-alquilo C₁₋₂, heteroaril-alquilo C₁₋₂ o heteroarilo enlazado a C, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo y piridinilo, y que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar eventualmente sustituido, una a dos veces, con sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de átomos de cloro o fluoro o grupos alquilo C₁₋₃, CF₃, HO, CH₃O o CHF₂O,

R⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, un grupo propargilo o alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos,

forman un grupo cicloalquileo C₅₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇,

en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C₄₋₇ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo sulfonilo, o

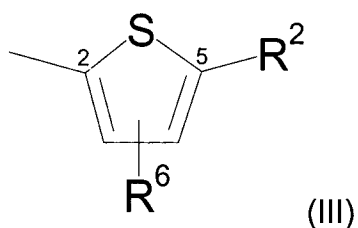
en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C₃₋₇, eventualmente de forma independiente uno de otro, pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de fluoro, o uno o dos grupos alquilo C₁₋₅, o un grupo hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, formiloxi, nitrilo, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C₃₋₇ formado conjuntamente a base de R⁴ y R⁵,

en el que uno de los grupos metileno del ciclo, que está directamente unido con el átomo de carbono al que están unidos los radicales R⁴ y R⁵, esté reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

y

M representa un anillo de tiofeno conforme a la fórmula (III),



el cual está unido a través de la posición 2 al grupo carbonilo en la fórmula (I) y en la posición 5 está sustituido con R^2 , en donde

R^2 significa un átomo de cloro o bromo o un grupo etinilo, y

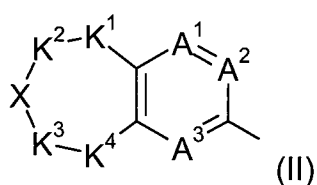
R^6 significa un átomo de hidrógeno,

en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alquiloxi contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los cuales el radical

D representa un sistema de anillo bicíclico de la fórmula (II),



en el que

K^1 y K^4 ,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2$, -

CHR^{7a} o un grupo $-CR^{7b}R^{7c}$, en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-2} ,

K^2 y K^3

significa en cada caso un grupo $-CH_2$,

X significa un grupo NR^1 , en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-5} o cicloalquilo C_{3-6} ,

en donde uno a tres átomos de hidrógeno de los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con átomos de fluro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos al átomo de nitrógeno,

y en el que

A^1 significa CR^{10} ,

A^2 significa CR^{11} ,

A^3 significa CR^{12} ,

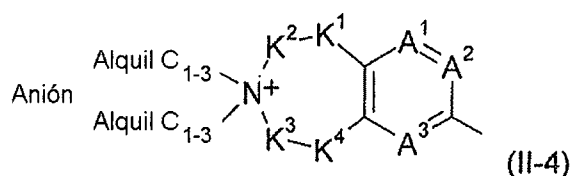
en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} , en cada caso independientemente uno

de otro,

significan un átomo de hidrógeno, fluro o cloro, o un grupo alquilo C_{1-3} , CF_3 , HO o CH_3O ,

o

D representa el grupo (II-4)



en la que los radicales A^1 , A^2 , A^3 , K^1 , K^2 , K^3 , K^4 están definidos como arriba, y el Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los cuales

R^4 ni R^5 pueden significar un átomo de hidrógeno,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación, en los cuales

R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquileo C_{5-6} o cicloalquilo C_{3-7} , en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C_{4-7} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre, con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C_{3-7} formado conjuntamente a base de R^4 y R^5 , en el que uno de los grupos metileno del ciclo, que está directamente unido con el átomo de carbono al que están unidos los radicales R^4 y R^5 , esté reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación seleccionados entre:

amida de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico,

amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico,

N-[1-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

amida de ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,

amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrotiofen-3-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclobutan-1-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopent-3-en-1-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclohexan-1-carboxílico,

N-[2-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-benciloxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[3-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-3-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-1-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-etoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[3-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-isopropiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[3-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetoxi-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,

N-[C-(1-metil-pirazol-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-fenil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(furan-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(4-metoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-ciclohexil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[3-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(2-hidroxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(2-hidroxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(4-metoxicarbonil-butil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-1-(3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinio-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahydrofuran-3-carboxílico.

7. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6.

JMS\JMS\ID-205391\WPCL9255