

JOSE LLOREDA 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. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021706- -00005-0000

Fecha: 2012-08-29 16:24:55
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 15

Re: PI.-ARRAY BIOPHARMA INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "BENZOAZEPINAS 8-SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL".-Clase C07D 223/16.-Expediente número 08-021.706.-

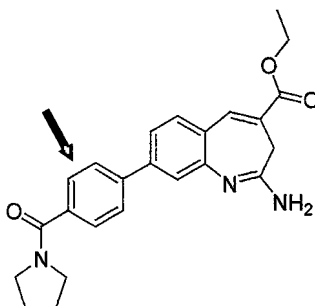
1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado mediante fijación en lista de 1ro de Junio de 2012.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **09241** con respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio, la reclamación de materia exceptuada de patentabilidad, la presencia de reivindicaciones relativas a usos, la Unidad de Invención y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan satisfactoriamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **MODIFICACIÓN VOLUNTARIA-CAPITULO DESCRIPTIVO.**

Antes de entrar a discutir las objeciones presentadas por el Señor Examinador, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo descriptivo actualmente presentado, las cuales están encaminadas a enmendar errores materiales cometidos al momento de la preparación del texto de la solicitud internacional.

De esta forma, dentro del ejemplo 7 de las páginas 41 a 44 se omitió de forma involuntaria la referencia a un grupo fenilo, dentro del nombre del compuesto allí revelado. Dicha omisión es evidente si se observa la estructura del compuesto:

**Ejemplo 7**

Consecuentemente el nombre allí registrado: "(1E,4E)-2-amino-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo" no corresponde a esta estructura, toda vez que no se indica que existe un grupo fenilo entre la carbonil-pirrolidina y el anillo de benzo[b]azepina.

En vista de lo anterior, se ha reemplazado dicho nombre por la correcta referencia a esta estructura: "(1E,4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)**fenil**)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo", corrección que se ha realizado a lo largo del ejemplo 7 donde ha sido necesario.

Sumado a lo anterior, el solicitante desea presentar nuevamente la Figura 4, en la cual se ha cambiado la estructura del compuesto que sirve como reactivo para pasar del compuesto **22** al compuesto **23**, toda vez que dicha estructura está incompleta porque falta un grupo fenilo:

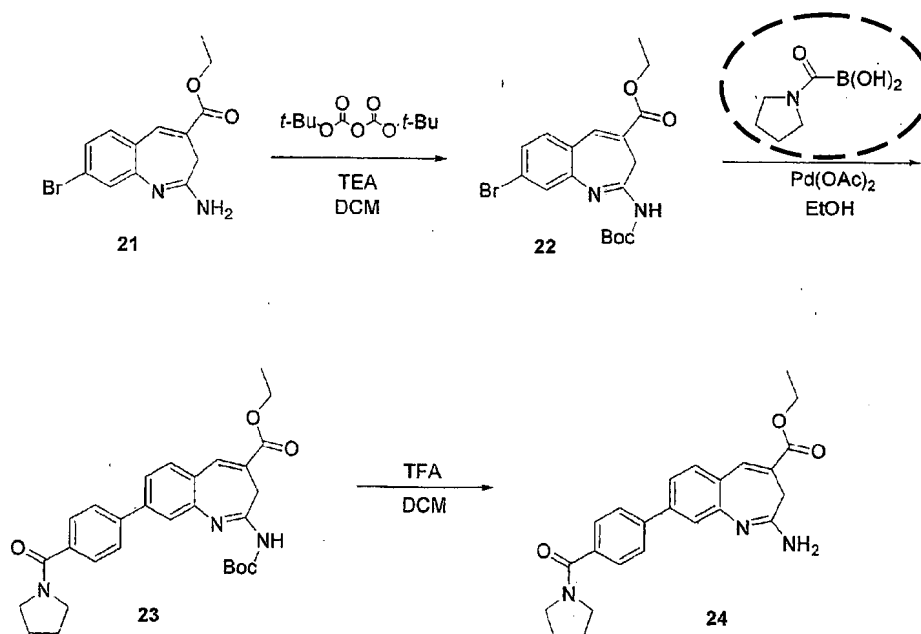
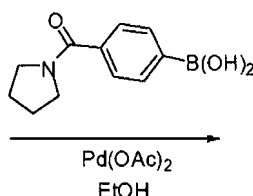


FIG. 4

Este error sería evidente para la persona versada en la materia, toda vez que la estructura del compuesto **23** claramente incluye un grupo fenilo entre la carbonil-pirrolidina y el anillo de benzo[b]azepina. Así mismo, si se toma en consideración lo señalado en el paso F del ejemplo 7 de la página 43 de la descripción, donde se indica que se hace reaccionar una solución etanólica de "ácido 4-(pirrolidina-1-carbonil)**fenil**borónico", es claro que dicho reactivo no corresponde a la estructura incluida dentro de la mencionada Figura 4.

Por lo tanto, dicha Figura 4 ha sido modificada para incluir la estructura correcta en este paso de la reacción como sigue:



En conexión con estas modificaciones me permito reiterar que estas no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están enmendando errores que serían evidentes para la persona versada en la materia, y que le restan claridad a la divulgación.

Por lo tanto, las mencionadas modificaciones se enmarcan completamente dentro de las exigencias del Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, dentro de su ya referenciado Concepto Técnico, el Señor Examinador señala que las reivindicaciones actualmente presentadas carecen de concisión, toda vez que incluyen términos considerados como muy amplios, y estarían cubriendo un gran número de compuestos que no se encontrarían adecuadamente sustentados dentro de la descripción.

Así mismo, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 16 y 17 no definirían de manera correcta el kit reclamado, y que las reivindicaciones 18 y 20 se referirían a métodos y usos respectivamente.

Tomando en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, de manera que este se refiera de forma clara y concisa a las

realizaciones preferidas de la invención en congruencia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con las mencionadas modificaciones me permito señalar que estas no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo de manera significativa la reclamación en concordancia con las enseñanzas de la descripción y con el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Con el fin de clarificar la materia reclamada se ha eliminado la referencia a "metabolitos" y "solvatos" de esta reivindicación. Así mismo, se ha limitado el significado de "Y" únicamente a los grupos preferidos que son considerados en la reivindicación 12 actualmente presentada. Sumado a lo anterior se han definido **R^1 , R^3 y R^4 y R^{5a} , R^{5b} y R^{5c}** como hidrógeno, se ha eliminado la referencia a **R^8** por ya no ser necesaria y se ha definido el número de carbonos que comprende cada uno de los grupos indicados. De manera similar se ha definido arilo como seleccionado entre fenilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y naftilo.
- **Reivindicaciones 2 a 7.** Donde ha sido necesario se ha introducido el número de carbonos comprendido por los grupos allí referenciados.
- **Reivindicaciones 8 a 10.** Congruentemente con las modificaciones realizadas dentro de la reivindicación 1, estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 11 (Nueva reivindicación 8).** Se ha ajustado su dependencia de acuerdo con la nueva numeración. Se ha definido el número de átomos de carbono que posee el grupo alquilo allí referenciado.
- **Reivindicaciones 12 a 14.** De conformidad con las modificaciones realizadas dentro de la reivindicación 1 estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 15 (Nueva reivindicación 9).** Se ha eliminado la referencia a los compuestos que ya no hacen parte del alcance de la invención. Así mismo, se ha corregido el error involuntario en el nombre del compuesto correspondiente al ejemplo 7 de la página 41 de la descripción, incluyendo el nombre del grupo fenilo que hacía falta.

- **Reivindicaciones 16 a 18.** Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 19 (Nueva reivindicación 10).** La dependencia de esta reivindicación ha sido ajustada a la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 20 a 23.** Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

Como consecuencia de las modificaciones anteriores, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **10** reivindicaciones, las cuales se refiere de manera clara y concisa a realizaciones preferidas de los compuestos de la invención.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que estas modificaciones hacen que el capítulo reivindicatorio reclame una generalización razonable de los ejemplos específicos revelados a lo largo de la descripción de la solicitud.

Por lo tanto, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones del Señor Examinador a este respecto, y se ajusta así en su totalidad a lo preceptuado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD.

De otra parte, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 18, 22 y 23 actualmente presentadas no son patentables toda vez que estas se refieren a métodos de tratamiento, los cuales se constituyen en una excepción a la patentabilidad.

Sobre este particular me permito señalar que, como se expuso en el numeral anterior del presente memorial, las mencionadas reivindicaciones 18, 22 y 23 han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

6. REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.

De manera similar, el Señor Examinador objeta la reivindicación 21 actualmente presentada, toda vez que esta se refiere a usos de los compuestos de la invención.

En este sentido, me permito resaltar que la señalada reivindicación 21 fue **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

7. **UNIDAD DE INVENCION.**

Adicionalmente, el Señor Examinador resalta que tal como ha sido presentado el capítulo reivindicatorio estaría refiriéndose a dos conceptos inventivos distintos, según sea el significado del sustituyente **Y**.

En conexión con lo anterior me permito señalar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la reclamación se centra únicamente en compuestos en los cuales dicho sustituyente **Y** corresponde aun grupo fenilo sustituido por tres tipos distintos de grupos (1-carbonil pirrolidina, metil carboxilato y metil carboxamida), y por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio modificado está en su totalidad cobijado bajo el mismo concepto inventivo.

De esta forma, al estar enfocado el capítulo reivindicatorio modificado a realizaciones preferidas de la invención que tienen el mismo tipo de anillo central, este capítulo cumple a cabalidad con las exigencias del Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

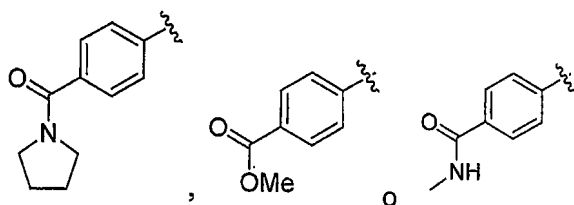
8. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador indica que la solicitud en estudio carecería de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento **EP0825186 (D1)**.

Con respecto a este documento el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar los compuestos de D1 y modificarlos para obtener aquellos que son objeto de la presente solicitud, máxime cuando dicho documento muestra por ejemplo la posibilidad de que exista un grupo fenilo unido a la benzo[b]azepina.

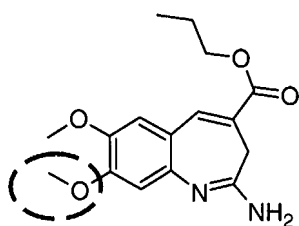
Sobre este particular me permito señalar que el mencionado documento D1 no conduce a la persona versada en la materia a seleccionar de manera particular los posibles significados de los sustituyentes sobre la fórmula general de D1 y realizar las modificaciones necesarias para obtener los compuestos que son objeto de la presente solicitud, con una expectativa razonable de obtener una actividad biológica mejorada frente a TLR, máxime a la luz de las restricciones realizadas dentro del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el mencionado capítulo reivindicatorio modificado tiene como objeto compuestos en los cuales el sustituyente sobre la posición 8 del anillo de benzo[b]azepina corresponde a los grupos:

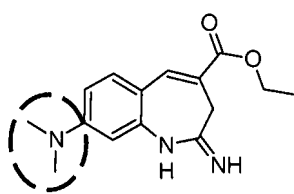


Es decir, a un grupo fenilo sustituido en orto a la unión con la benzo[b]azepina con un grupo pirrolidin-carbonilo, metoxycarbonilo y metil-carboxamida, compuestos que tienen una alta actividad como moduladores de TLR7 y TLR8.

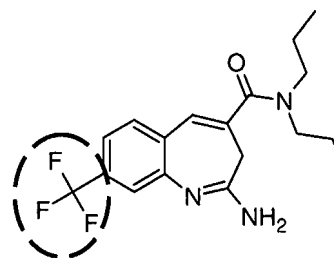
Por su parte, si bien el documento D1 considera benzo[b]azepinas que podrían contener en su posición 8 un grupo fenilo, ninguno de los ejemplos específicos revelados en las páginas 15 a 20 de este documento contiene este tipo de estructura, sino que esta posición particular está sustituido por grupos distintos como metoxilo, amino y trifluorometilo:



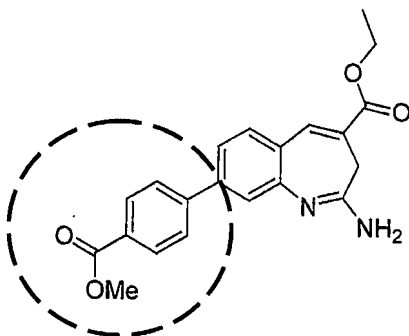
Ejemplo 2, D1



Ejemplo 8, D1



Ejemplo 23, D1



Ejemplo 8, presente Solicitud

De esta forma **la persona versada en la materia no encontraría ninguna motivación en D1 para buscar específicamente un sustituyente fenilo en la posición 8 de la benzo[b]azepina, como ocurre en los compuestos de la invención, máxime cuando D1 no indica que compuestos con este tipo de sustituyente pudieran tener una actividad mejorada en la modulación de la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8.**

Es más, el documento D1 no revela un ensayo que demuestre la actividad de los compuestos allí revelados frente a este tipo de receptores, sino que el ensayo biológico de la página 14 de este documento mide la proliferación de células de médula ósea, lo que de ninguna manera conduciría a la persona versada en la materia a suponer que si toma los compuestos de D1 (y menos específicamente aquellos con un grupo fenilo sustituyendo la posición 8 del anillo de benzo[b]azepina), y los modifica con ciertos sustituyentes sobre el anillo obtendría una actividad mejorada en la modulación de los receptores TLR7 y/o TLR8.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que esta actividad mejorada frente a los receptores TRL7 y TRL8 fue comprobada por el solicitante, tal como se reseña en el ejemplo 12 de la página 46 de la descripción de la solicitud, donde se revela que los compuestos de la invención tiene una concentración de 50% de inducción de máxima respuesta (MC₅₀) de menos de 100 µM.

En este sentido me permito presentar datos recientemente obtenidos para los compuestos preferidos de la invención, que son objeto del capítulo reivindicatorio modificado, en un ensayo realizado bajo el mismo protocolo revelado en el mencionado ejemplo 12, con la única diferencia de que las células mononucleares de sangre periférica (PMBC) se obtuvieron usando tubos "Vacutainer" con heparina de sodio en lugar de citrato de sodio. En este ensayo se correlacionó la actividad de TLR8 con los niveles de TNFα producidos, siendo MC₅₀ la concentración a la cual se observó el 50% de la máxima inducción de TLR8:

COMPUESTO	TLR8 PBMC TNFα MC ₅₀ (nM) [AVG± STDEV & COUNT]
Ejemplo 7	91.67 ± 14.35 N=3
Ejemplo 8	903.7 ± 55.72 N=2
Ejemplo 9	662.6 ± 334.15 N=5
Ejemplo 10	194.51 ± 114.33 N=25

AVG = Promedio, STDEV= Desviación estándar, COUNT= registros

Con respecto a estos datos me permito resaltar que todos ellos demuestran que los compuestos reclamados por el capítulo reivindicatorio modificado tienen una MC_{50} menor a **1 μM** , lo cual de ninguna manera podría ser predicho a partir de las enseñanzas de D1.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

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". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

A la luz de lo anterior me permito resaltar que, dado que a partir de las enseñanzas del documento D1 no "salta a la vista de manera clara y directa" compuestos de benzo[b]azepina con sustituidos en la posición 8 del anillo con un grupo fenilo a su vez sustituido por grupos pirrolidin-carbonilo, metoxycarbonilo y metil-carboxamida como aquellos reclamados por la solicitud en estudio, y que de las enseñanzas de estos documentos no se tiene de ninguna manera "certeza clara y manifiesta" de que dichos compuestos tendrían una alta actividad como moduladores de TLR7 y/o TLR8, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

9. **CONCLUSIÓN.**

Por último me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, este se refiere a los compuestos de la invención de forma totalmente clara y concisa, en concordancia con las realizaciones preferidas reveladas dentro de la descripción de la solicitud, sin hacer referencia a usos o métodos de tratamiento.

Así mismo, dicho nuevo capítulo reivindicatorio se refiere únicamente a compuestos que comparte las mismas características estructurales, y por lo tanto están cobijados bajo el mismo concepto inventivo.

Finalmente, el análisis realizado en el presente memorial con respecto al arte previo citado, D1, demostró de manera incontrovertible la persona versada en la materia de ninguna manera podría obtener los compuestos que son objeto de la presente invención partiendo de este documento máxime cuando D1 no sugiere la utilidad de tener un grupo fenilo sustituyendo la posición 8 del anillo de benzo[b]diazepina, y mucho menos permite predecir la actividad mejorada de dichos compuestos en la modulación de TLR7 y/o TLR8, por lo que es evidente el nivel inventivo que conlleva la solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.

10. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 12-0078408, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones realizadas al capítulo descriptivo;
- (ii) Copia de las páginas **41 a 44** de la descripción modificadas que incluye las correcciones expuestas en el presente memorial;
- (iii) Copia de las páginas **47 a 49** correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio constituido por **10 reivindicaciones**; y
- (iv) Copia de la Figura 4 corregida.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

11. 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 LLORED RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 6069700 y tarjeta
profesional de abogado No. 33242 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

29 AGO 2012
Bogotá ALICIA LLORED RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0078408

Bogotá D.C., Julio 31 de 2012 - 10:09:18

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452407841	30/07/2012	16.010.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
			=====	

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021706- -00005-0000

Fecha: 2012-08-29 16:24:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

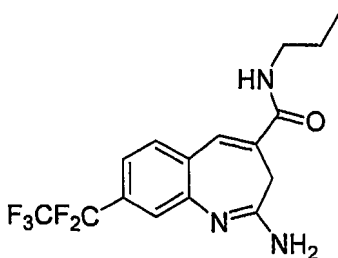
Julio 31 de 2012 - 10:09:36

etilamina (41 mg, 0.500 mmol). Después de agitar durante 14 horas la mezcla se repartió entre AcOEt (50 mL) y salmuera (100 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo crudo se tomó en CH₂Cl₂/TFA (~1:1, 50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se repartió entre AcOEt y Na₂CO₃ 10% (1:1, 100 mL). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El concentrado se purificó mediante CCD preparativa (platos de 0.5 mm, 2, eluyendo con 10% MeOH/CH₂Cl₂ con 4-6 gotas de NH₄OH) para proveer (1E,4E)-2-amino-N-etil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (6.5 mg, 8%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.26 (t, 2H), 2.94 (s, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 5.15 (br s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.47 (s, 1H).

Ejemplo 6

Síntesis de (1E, 4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N-propil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (16)



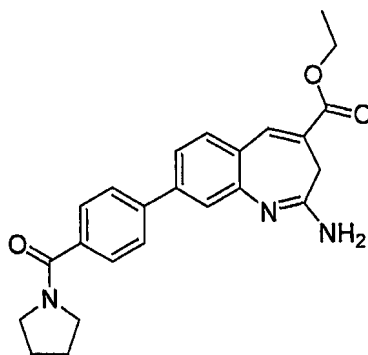
El compuesto (16) se preparó como se describió en el Ejemplo 5, sustituyendo clorhidrato de propilamina por clorhidrato de etilamina, para dar 16 mg (45%) del producto deseado.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0.99 (s, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 3.34-3.92 (m, 2H), 5.19 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 (s, 1H).

Ejemplo 7

Síntesis de (1E,4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-

benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (24)



El esquema de reacción para la síntesis del compuesto (24) se muestra en la Figura 4.

5

Paso A: Preparación de (E)-2-(4-bromo-2-nitrofenil)-N,N-dimetiletanamina (18):

A una solución de 1-metil-2-nitro-4-bromobenceno (17) (29.86 g, 138.2 mmol) en tolueno (200 mL) se adicionó dimetilformamida dimetilacetal (17.52 g, 138.2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentró la mezcla al vacío y el aceite resultante se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

10

Paso B: Preparación de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (19):

A una solución de (E)-2-(4-bromo-2-nitrofenil)-N,N-dimetiletanamina cruda (35.5 g, 131 mmol) en THF (300 mL) y amortiguador de fosfato pH 7.2 (300 mL) se adicionó NaIO₄ (56.0 g, 262 mmol). Los sólidos se removieron y la torta del filtro se lavó con AcOEt (200 mL). El filtrado se lavó con salmuera (2 X 100 mL), se secó y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (5% AcOEt/hexanos a 10% AcOEt/hexanos) para dar 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (8.41 g, 28% de rendimiento).

15

20

Paso C: Preparación de (E)-3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo (20):

A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (3.45 g, 15.0 mmol) en tolueno (15 mL) se adicionó α-cianometilcarboetoxietilideno trifenilfosforano (6.10 g, 15.7 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante 16 horas. Se permitió que la reacción se enfriara y se removió el solvente al vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (100% de hexanos a 20% de AcOEt) para dar (E)-3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo (2.25 g, 44% de rendimiento) como un sólido blanco apagado.

25

30

Paso D: Preparación de (1E,4E)-2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (21):

A una solución de (E)-3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo (1.00 g, 2.9 mmol) en ácido acético (25 mL) se adicionó polvo de hierro (1.10 g, 19.0 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 5 horas. Después de enfriar, se removió el ácido acético al vacío y el semisólido resultante se disolvió en K₂CO₃ 50% (100 mL) y AcOEt (100 mL). La mezcla se filtró para remover el material insoluble y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (Biotage 40m, 5% MeOH/CH₂Cl₂) para dar (1E,4E)-2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (0.52 g, 57%).

15 Paso E: Preparación de (1E,4E)-8-bromo-2-(tert-butoxicarbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (22):

A una solución en CH₂Cl₂ (5 mL) que contenía (1E,4E)-2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (198 mg, 0.640 mmol) se adicionó anhídrido Boc (140 mg, 0.640 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage 12m, 4:1 hexanos: AcOEt) para dar (1E,4E)-8-bromo-2-(tert-butoxicarbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (245 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blanco.

25 Paso F: Preparación de (1E,4E)-2-(tert-butoxicarbonil)-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (23):

A una solución en etanol (15 mL) que contenía K₃PO₄ (938 mg, 4.42 mmol), ácido 4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilborónico (785 mg, 3.58 mmol), y (1E,4E)-8-bromo-2-(tert-butoxicarbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (489 mg, 1.19 mmol), se adicionó acetato de paladio (80.5 mg, 0.358 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 2 horas, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El aceite café se purificó mediante placa de CL preparativa (100% AcOEt) para dar (1E,4E)-2-(tert-butoxicarbonil)-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (277 mg, 46% de rendimiento) como un sólido café quemado.

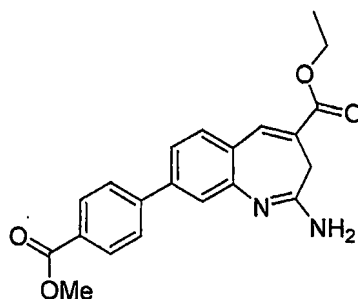
Paso G: Preparación de (1E,4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (24):

Se diluyó (1E,4E)-2-(tert-butoxicarbonil)-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (110 mg, 0.218 mmol) con una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:4 (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y posteriormente se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con K₂CO₃ 10% y salmuera (30 mL). La solución en CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (1E,4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (88 mg, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.39 (t,3H), 1.88-1.99 (m,4H), 2.98 (s,2H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.66-3.69 (m,2H), 4.30-4.35 (m,2H), 7.32 (d,1H), 7.46-7.49 (m,2H), 7.60 (d,2H) 7.67 (d,2H), 7.84 (s,1H).

Ejemplo 8

Síntesis de (1E,4E)-2-amino-8-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (25)



El compuesto (25) se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 7, sustituyendo ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico por ácido 4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilborónico para dar (1E,4E)-2-amino-8-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (17 mg, 0.031 mmol, 54% de rendimiento) como un sólido amarillo.

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.39 (t, 3H), 2.99 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.46-7.49 (m,2H), 7.71 (dd,2H), 7.83 (s,1H), 8.09 (s,1H), 8.11 (s,1H).

Ejemplo 9

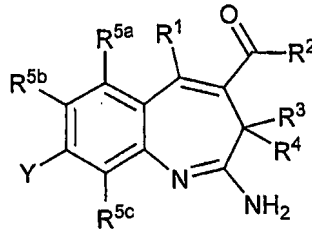
Síntesis de (1E,4E)-2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-

30

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

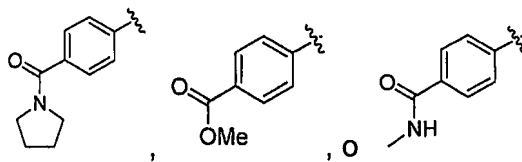
1. Un compuesto de la Fórmula



5

y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Y es



10

R^1 , R^3 y R^4 son cada uno H

R^2 se selecciona de H, OR^6 , NR^6R^7 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo con de 3 a 8 átomos de anillo donde un átomo es seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo el cual es seleccionado del grupo que consiste de fenilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y naftilo y heteroarilo de 5 a 7 miembros, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, (alquilo C_1-C_6)amino, CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH-$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 ;

25

R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} son cada uno H; y

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo con de 3 a 8 átomos de anillo donde un átomo es seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo el cual es seleccionado del grupo que consiste de fenilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y naftilo y heteroarilo de 5 a 7 miembros, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente

30

sustituídos con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, NR⁶R⁷, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, (alquilo C₁-C₆)amino, CH₃OCH₂O-, R⁶OC(=O)CH=CH-, NR⁶SO₂R⁷, SR⁶ y SO₂R⁶,

5

o R⁶ y R⁷ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, con 3 a 8 átomos de anillo donde un átomo es seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente
10 seleccionados de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, NR⁶R⁷, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, (alquilo C₁-C₆)amino, CH₃OCH₂O-, R⁶OC(=O)CH=CH-, NR⁶SO₂R⁷, SR⁶ y SO₂R⁶.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es OR⁶.

15

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R⁶ es etilo.

20

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es NR⁶R⁷.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆.

25

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R⁶ y R⁷ son independientemente H, etilo, propilo, o CH₂CH₂OCH₃.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆.

30

9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

(1E,4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo;

35

(1E,4E)-2-amino-8-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo;

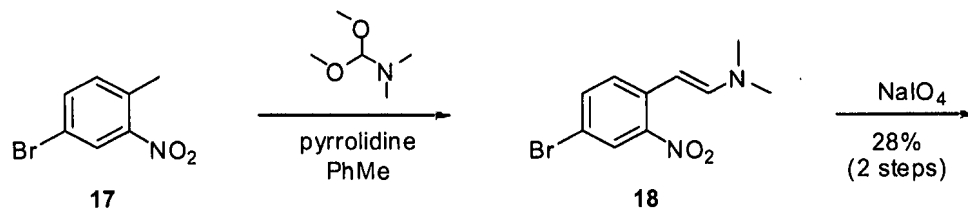
(1E,4E)-2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo;

40

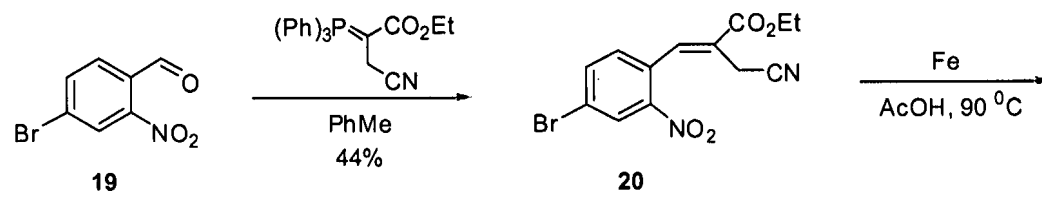
(1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

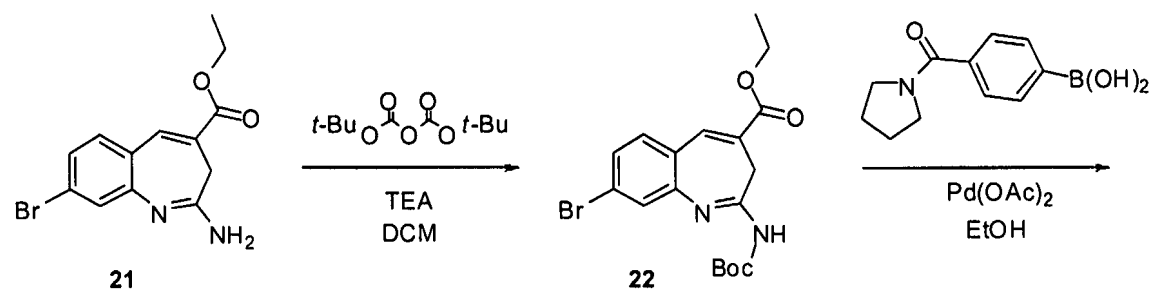
10. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se
5 reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 junto con un diluyente o
portador farmacéuticamente aceptable.



$\xrightarrow{\text{NaIO}_4}$
 28%
 (2 steps)



$\xrightarrow[\text{AcOH, 90}^\circ\text{C}]{\text{Fe}}$



$\xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{Pd(OAc)}_2}$

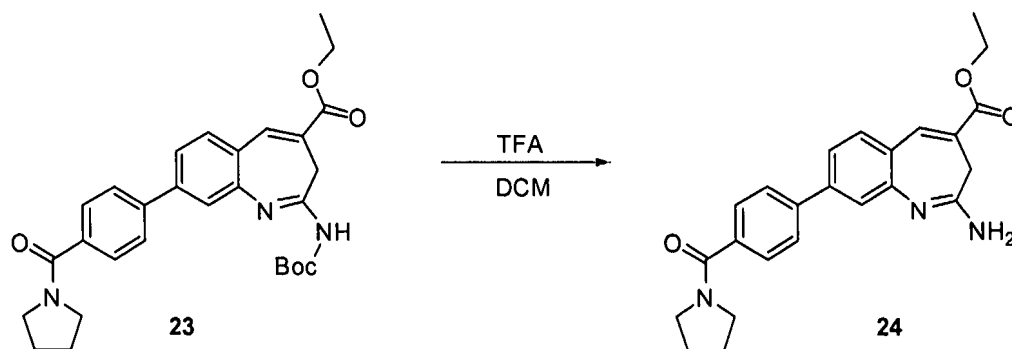


FIG. 4