



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-23011

54. TITULO

ISOXAZOLOPIRIDINONAS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE
PARKINSON.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/437

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

MARZO, 2004

202099



REGISTRO DE PATENTES
Asignación : 04823011 00000000 Folios: 59
Fecha (NBI): 2004-03-12 16:14:19
Remite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

14 023011 00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

Nombre: NOVARTIS AG

IDENTIFICACIÓN

Dirección: Balstrasse 35, CH-4056

C.C. ☐

NIT ☐

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

C.E. ☐

Otro ☐

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41 6132411 Fax: 41 61322342

Número

SOLICITANTE
(71)

3

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

IDENTIFICACIÓN

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

C.C. ☒

NIT ☐

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

C.E. ☐

Otro ☐

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

Número 39 779 452T P 68228

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

4

Nombre: VER ANEXOS

INVENTOR (ES)
(72)

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP02/09134

Fecha: Agosto 13, 2002

Publicación Internacional No.

WO 03/015780 A3

Fecha: Febrero 27, 2003

6

TÍTULO (84)

ISOXAZOLOPIRIDINONAS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/437

8 Prioridad

(33) País de Origen
REINO UNIDO

(32) Fecha

Agosto 15, 2001

(31) Número de Solicitud
0119911.6

SI ☒ NO ☐

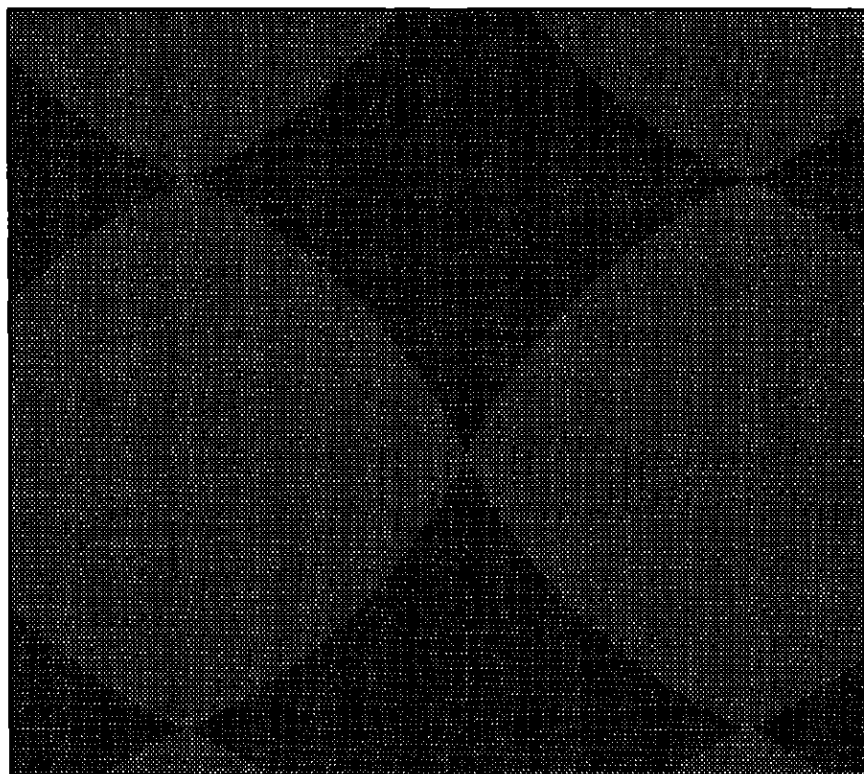
9

Comprobante de pago No. 04-18275

Fecha: Marzo 5, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Copia de la notificación de la inscripción de un cambio

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C. 39.779.452 DE Usequén T.P. 68.728

AS 2628 PCT

~ 3

ANEXOS

INVENTORES

1.)

HINTERMANN, Samuel
(Kingelbergstrasse 93, CH-4056 Basilea, Suiza);

2.)

HENGERER, Bastian
(Welschweg 13, 89077 Ulm, Alemania);

3.)

VON KROSIGK, Ulrike
(Wettsteinallee 83, CH-4058 Basilea, Suiza).

3628

32

SUPERINTENDENCIA Y CONTROL
Radicacion : 04023011 00000000 Folios: 59
Fecha (AMD): 2004-03-12 16:14:19
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 18,275
FECHA : MARZO 5 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6686374	04/03/2004	5,744,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL ;	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "ISOXAZOLOPIRIDINONAS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON".

Clase: A61K 31/437


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

RESUMEN

La invención proporciona compuestos de la fórmula I en donde X, Y, R₁, R₂ y R₃ son como se definen en la descripción, y su
5 preparación. Los compuestos de la fórmula I son útiles como farmacéuticos.

**ISOXAZOLOPIRIDINONAS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

DESCRIPCION DE LA INVENCION

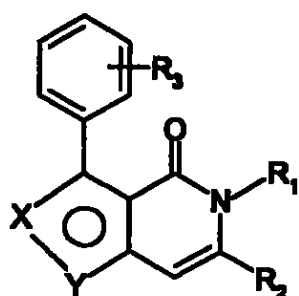
5

La presente invención se refiere a derivados novedosos de isoxazolopiridinona, su preparación, su uso como farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:

10

15



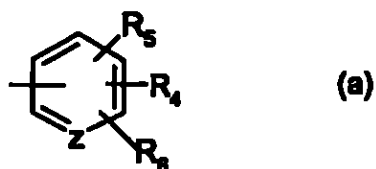
en donde:

ya sea X es O e Y es N,

o X es N e Y es O,

- 20 R₁ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄ o dialquilamino- de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄,
R₂ es alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₇, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo, o un grupo de la fórmula (a):

25



- 5 en donde Z es CH o N, R₄ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alcoxí de C₁₋₄, halógeno, hidroxí, trifluorometilo, dialquilamino de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄-alcoxí de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄-alcoxí de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄-alcoxí de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄-alcoxí de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, di(alcoxí de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄)amino, di-(alcoxí de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄, fenilo, fenoxi, benciloxialquilo de C₁₋₄, alcoxí de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, alcoxí de C₁₋₄-alcoxí de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, CHO, carboxí, alcóxicarbonilo de C₁₋₄, morfolinometilo, 4-alquilo de C₁₋₄-piperazinilmetilo, piperazinilmetilo, tetrazol-1-ilmetilo, 1-pirrolilmetilo, 3-(dialquilamino de C₁₋₄)-2-hidroxipropoxi-alquilo de C₁₋₄, 3-(dialquilamino de C₁₋₄)-2-hidroxipropoxi, 3-alquilamino de C₁₋₄-2-hidroxipropoxi-alquilo de C₁₋₄, 3-alquilamino de C₁₋₄-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxí-3-imidazol-1-il-propoxi-alquilo de C₁₋₄, 2-hidroxí-3-imidazol-1-il-propoxi, 2-hidroxí-3-morfolin-4-il-propoxi, 2-hidroxí-3-morfolin-4-il-propoxi-alquilo de C₁₋₄, y R₅ y R₆, independientemente, son hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo de C₁₋₄, o alcoxí de C₁₋₄, y
- R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄-alcoxí de C₁₋₄, alquilamino de

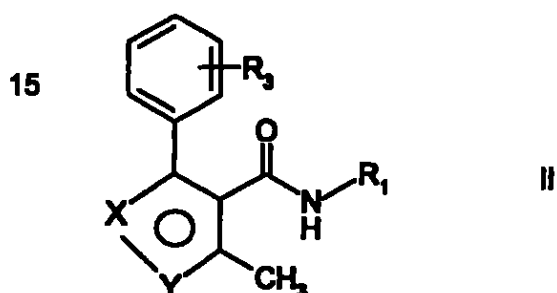
C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄ o alcoxi de C₁₋₄.

en la forma de base libre o la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en el tratamiento de
5 enfermedad de Parkinson.

Un grupo alquilo o alcoxi como se definió anteriormente, preferiblemente tiene uno o dos átomos de carbono, y muy preferiblemente es metilo o metoxi.

Halógeno denota flúor, cloro o bromo.

10 En un aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para la producción de los compuestos de la fórmula I, y sus sales, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



20 en donde R₁ y R₃ son como se definieron anteriormente, con un compuesto de la fórmula III:



en donde R₂ es como se definió anteriormente y R₇ es CHO, CN, CO-Hal, en donde Hal es halógeno, CON(CH₃)-OCH₃ o
25 morfolinocarbonilo.

La reacción puede ser efectuada de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1b).

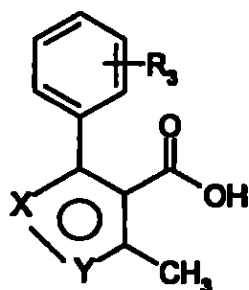
Los compuestos de la fórmula I, en donde R_2 es un grupo de la fórmula (a), en donde R_4 es dialquilaminometilo de C_{1-4} , alcoximetilo de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} -alcoximetilo de C_{2-4} , alcoxide de C_{1-4} -4-alcoximetilo de C_{1-4} , morfolinometilo, piperazinilmetilo, 4-
alquilpiperazinilmetilo de C_{1-4} , tetrazol-1-ilmetilo o 1-pirrolilmetilo, también pueden ser producidos a partir de los compuestos correspondientes, en donde R_4 es metilo, a través de brominación
seguido por sustitución nucleofílica, de acuerdo con procedimientos convencionales como se describe en, por ejemplo, el Ejemplo 29.

El procesamiento de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos así obtenidos puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos.

Se puede producir sales de adición de ácido a partir de las bases libres en una forma conocida, y viceversa.

Los compuestos de partida de la fórmula II pueden ser producidos a partir de ácidos carboxílicos de la fórmula IV:

20



IV

25

en donde X, Y, y R₃ son como se definieron anteriormente, de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1a).

Los materiales de partida de las fórmulas III y IV son conocidos o pueden ser producidos en una forma análoga a procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, de aquí en adelante denominados como agentes de la invención, exhiben valiosas propiedades farmacológicas cuando se probaron in vitro utilizando cultivos de células de expresión de Nurr1 e in vivo, y de esta manera son útiles como farmacéuticos.

El receptor nuclear Nurr1 se sabe que casualmente está involucrado en la diferenciación funcional de neuronas dopaminérgicas del cerebro medio tanto durante el desarrollo como en animales adultos. Los defectos de neuronas dopaminérgicas observados en el cerebro medio ventral de animales atacados con Nurr1 representa el patrón de degeneración neuronal en la enfermedad de Parkinson, en donde los defectos motores primarios son causados por la degeneración del sistema dopaminérgico de la sustancia negra (Zetterström y otros, 1997; Castillo y otros, 1998 y Saucedo-Cardenas y otros, (1998). Los activadores de Nurr1, por lo tanto, son sugeridos para prevenir o retrasar el inicio de síntomas de la enfermedad de Parkinson.

La afinidad de los agentes de la invención con el receptor de

Nurr1 puede ser determinada in vitro en estudios de unión:

Se registraron espectros correlacionados ^1H - ^{15}N bidimensionales (HSQC) del dominio de unión de ligando marcado con ^{15}N (LBD) de Nurr1 expresado en E. coli. Los espectros
5 proporcionan una huella de la estructura de proteína y cambios en las posiciones exactas de algunos de los picos de cruce en el espectro bidimensional después de la titulación de un compuesto indican la unión de ligando.

En este ensayo, se observaron cambios en el desplazamiento
10 químico en algunos picos a concentraciones de 300 μM del agente de la invención, utilizando 50 μM de LBD de Nurr1 marcado con ^{15}N .

La actividad de los agentes de la invención en el receptor de Nurr1 puede ser determinada in vitro en ensayos celulares:

La inducción de la actividad biológica del receptor Nurr1 a
15 través de los agentes de la invención puede ser medida mediante la transactivación de un gen de reporte sensible a Nurr1 en una línea de célula dopaminérgica del cerebro medio. El ensayo se basa en el efecto promotor de transcripción de Nurr1. El gen de reporte puede ser activado tanto a través de monómeros de Nurr1 como de
20 heterodímeros de Nurr1/RXR. RXR es un patrón de heterodimerización frecuente de receptores nucleares y se ha mostrado que Nurr1 puede formar heterodímeros con RXR (Zetterström RH y otros, Mol. Endocrinol. 1996; 10:1656-1666).

En este ensayo, los agentes de la invención significativamente
25 incrementan la dosis de actividad del gen de reporte

dependientemente a una concentración de EC_{50} s de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 nM:

In vivo, los agentes de la invención significativamente incrementan los niveles de dopamina en el cerebro medio a dosis de 5 a 30 mg/kg, p.o., en el siguiente ensayo:

Se trataron ratones OF1 con el compuesto de prueba durante 5 días y se sacrificaron 5 horas después de la última aplicación del compuesto. Se midieron los niveles de dopamina en la sustancia negra y en las punciones de tejido estriatal. Diez animales se trataron en cada grupo.

Los agentes de la invención, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedad de Parkinson.

Para la indicación anteriormente mencionada, la dosis apropiada, por supuesto, varlará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la condición que va ha ser tratada. Sin embargo, en general, se indican resultados satisfactorios en animales a una dosis diaria de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 500, de preferencia de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg/kg del peso del cuerpo del animal. En mamíferos superiores, por ejemplo, seres humanos, una dosis diaria indicada está en la escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 500, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg de un agente de la invención, convenientemente administrado, por ejemplo, en dosis divididas de hasta 4 veces al día o en una

forma de liberación sostenida.

Los agentes de la invención pueden ser administrados en la forma de una base libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dicha sales pueden ser preparadas en una forma
5 convencional y exhiben el mismo orden de actividad como los compuestos libres.

El agente de la invención puede ser administrado a través de cualquier ruta convencional, en particular en forma enteral, de preferencia oralmente, por ejemplo, en la forma de tabletas o
10 cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables.

Los agentes de la invención alternativamente pueden ser administrados, por ejemplo, tópicamente en la forma de una crema, gel o similares, o a través de inhalación, por ejemplo, en la forma de
15 un polvo seco.

Ejemplos para las composiciones que comprenden un agente de la invención incluye, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo conteniendo un agente solubilizante, una microemulsión y una suspensión de un agente de la invención. La
20 composición puede ser regulada en su pH a un valor de pH en la escala de, por ejemplo, 3.5 a 9.5, a través de un regulador de pH adecuado.

Los agentes de la invención pueden ser administrados ya sea solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos efectivos en
25 el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

De esta manera, los agentes de la invención pueden ser utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en combinación con, por ejemplo, precursores de dopamina (por ejemplo, diferentes preparaciones de levodopa), agonistas de
5 dopamina (por ejemplo, brocriptina, pramipexol), inhibidores de catecol-O-metiltransferasa (por ejemplo, entacapona, tolcapona), inhibidores de oxidasa B de monoamina (por ejemplo, selegilina), antagonistas de NMDA (por ejemplo, amantadina) y anticolinérgicos (por ejemplo, biperiden, orfenedrina).

10 De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona el uso de un agente de la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Los agentes preferidos de la invención incluyen 6-(4-
15 dimetilaminometil-fenil)-3-fenil-5H-isoxazol[4,5-c]piridin-4-ona y 6-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]5-metil-3-fenil-5H-isoxazol[4,5-c]piridin-4-ona, en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

En el ensayo celular in vitro anteriormente mencionado, estos
20 compuestos incrementan la actividad del gen de reporte con valores de EC_{50} s de 70 y 40 mM, respectivamente. En la prueba in vivo anteriormente mencionada, éstos incrementan los niveles de dopamina en aproximadamente un 20-30% en una administración de 5, 10 y 30 mg/kg, p.o.

25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la

fórmula I, en donde X, Y, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente, siempre que:

- i) cuando X sea N, Y es O, R₂ es fenilo sustituido y R₃ es hidrógeno, entonces R₁ es diferente de hidrógeno, y
- 5 ii) cuando X es N, Y es O, R₂ es un grupo de la fórmula (a), en donde Z es N y R₄ es hidrógeno, o Z es CH y R₄ es hidrógeno, metilo, metoxi, halógeno, trifluorometilo, p-bromometilo, p-benciloxi, dimetilaminometilo, metilaminometilo, 4-alkilpiperazinometilo de C₁₋₄,
10 piperidonometilo o morfolinometilo, y R₃ es hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo o alcoxi de C₁₋₄, entonces R₁ es diferente de metilo,

de aquí en adelante denominados como compuestos novedosos de la fórmula I.

- 15 La presente invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto novedoso de la fórmula I en una forma de base libre o en una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos un vehículo o diluyente farmacéutico. Dichas composiciones pueden ser fabricadas
- 20 en una forma convencional. Las formas de dosis unitarias contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 150, de preferencia de 0.25 a aproximadamente 25 mg del compuesto.

- 25 Las composiciones farmacéuticas para administración separada de los patrones de combinación y para administración en la combinación fija, es decir, una combinación galénica individual que

comprende por lo menos dos patrones de combinación de acuerdo con la invención, pueden ser preparadas en una forma conocida per se y de esta manera son adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo seres humanos, comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un patrón de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral.

10 En particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los patrones de combinación puede ser administrada simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes pueden ser administrados en una forma separada o como una combinación fija.

15 Por consiguiente, la invención también proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto novedoso de la fórmula I en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia de fármaco, dicha segunda sustancia de fármaco siendo, por ejemplo, para utilizarse en la enfermedad de Parkinson.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto novedoso de la fórmula I en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un farmacéutico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En un aspecto más, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un sujeto con la necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto novedoso de la fórmula I en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

5-Metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-fenil-5H-isoxazol[4,5-c]piridin-4-ona

a) Metilamida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

A una suspensión de 50.0 g (0.25 moles) de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico en 1.2 litros de 1,2-dicloroetano (DCE) se agregaron 1.9 ml de dimetilformamida (DMF) y 21.4 ml (0.3 moles, 1.2 equivalentes) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo hasta que se formó una solución amarilla, transparente. La solución se enfrió a temperatura ambiente y después se agregó lentamente a una solución de 8 M de metilamina en 146 ml de etanol a 5°C. La suspensión se vació sobre cloruro de metileno, se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Esto produjo 52.3 g (99%) del compuesto del título como un sólido café claro, el cual se utilizó para una reacción adicional sin purificación. Espectro de masas: m/z

$(M+H)^+$: 217.1

b) 5-Metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-fenil-5H-isoxazol[4,5-c]piridin-4-ona

5 En un matraz de 500 ml, se suspendieron 10.0 g (46.3 mmoles) de metilamida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico en 150 ml de tetrahidrofurano (THF) bajo argón. A -70°C , se agregó lentamente una solución de litio butílico (63 ml, 1.6 M en hexano, 101 mmoles, 2.2 equivalentes). Después de 1 hora a esta
10 temperatura, la solución se calentó a -10°C y se agregó lentamente una solución de 11.9 g (55.5 mmoles, 1.2 equivalentes) de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzonitrilo en 80 ml de THF. Bajo calentamiento a temperatura ambiente, la solución roja se agitó durante otra hora más, después se extinguió con 2 ml de agua y se
15 concentró. El residuo amarillo después se recogió en 75 ml de dioxano y se mantuvo a 5°C . Después, se agregaron cuidadosamente 230 ml de una solución de 4 M de clorhidrato en dioxano y la suspensión se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Después, el solvente se removió y el residuo se disolvió en acetato
20 de etilo y se neutralizó cuidadosamente con una solución de NaHCO_3 saturada. Las fases se separaron y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación cromatográfica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 a 90:10) produjo 7.9 g (41%) de 5-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-fenil-5H-
25 isoxazol[4,5.c]piridin-4-ona como un sólido blanco. Espectro de

masas: m/z (M+H)⁺: 415.0

De acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando el nitrilo apropiado o la amida de Weinreb, se prepararon los siguientes compuestos:

5

EJEMPLO 2

6-Benzo[1,3]dioxo-5-[[5-metil-3-fenil-5H-isoxazol[4,5-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando benzo[1,3]dioxol-5-
10 carbonitrilo en un 56% como un sólido amarillo claro. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 347.2

EJEMPLO 3

6-Bifenil-4-[[5-metil-3-fenil-5H-isoxazol[4,5-c]piridin-4-ona

15 Este compuesto se obtuvo utilizando bifenil-4-carbonitrilo en un 11% como una espuma blanca. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 379.1.

EJEMPLO 4

5-Metil-3-fenil-6-piridin-4-[[5H-isoxazol[4,5-c]piridin-4-ona

20 Este compuesto se obtuvo utilizando isonicotinonitrilo en un 59% como un sólido rosa. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 304.1.

25

EJEMPLO 6

6-(4-Dietilamino-fenil)-5-metil-3-fenil-5H-isoxazol[4,5-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando 4-dimetilamino-
5 benzonitrilo en un 11% como un sólido beige. Espectro de masas:
m/z (M+H)⁺: 374.1.

EJEMPLO 6

5-Metil-6-(4-fenoxi-fenil)-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

10 Este compuesto se obtuvo utilizando 4-fenoxi-benzonitrilo en un
44% como un sólido beige. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 395.0.

EJEMPLO 7

**6-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo-
15 [4,5-c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando N-metoxi-4-(2-metoxi-
etoximetil)-N-metil-benzamida en un 58% como un sólido blanco.
Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 391.2.

EJEMPLO 8

**5-Metil-3-fenil-6-(4-tetrazol-1-ilmetil-fenil)-5H-isoxazolo[4,5-
20 c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando 4-tetrazol-1-ilmetil-
benzonitrilo y después de una purificación de RP18 adicional en un
25 6% como un sólido blanco. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 357.1

EJEMPLO 9

5-Metil-3-fenil-6-p-tolil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando 4-metil-benzonitrilo en un 56% como un sólido beige. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 317.1.

5

EJEMPLO 9a

6-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando 3,4-dimetoxi-benzonitrilo en un 11% como un sólido beige. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 363.1.

10

EJEMPLO 9b

6-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

15

Este compuesto se obtuvo utilizando 3,5-dimetoxi-benzonitrilo en un 25% como una resina amarilla. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 363.1.

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando cloruro de acetilo en lugar de nitrilo, se preparó el siguiente compuesto.

20

EJEMPLO 10

5,6-Dimetil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 241.2

25

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando el nitrilo apropiado con la amida de Weinreb, amida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico en 3.3 equivalentes de litio butílico, se prepararon los siguientes compuestos:

5

EJEMPLO 11**6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando 4-dimetilaminometil-benzonitrilo en un 25% como un sólido beige. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 346.2.

10

EJEMPLO 12**6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona**

15

Este compuesto se obtuvo utilizando 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzonitrilo en un 13% como un sólido. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 401.1

20

EJEMPLO 13**6-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando N-metoxi-4-(2-metoxi-etoximetil)-N-metil-benzamida en un 70% como un sólido blanco. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 377.1.

25

De acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, utilizando el nitrilo apropiado y la etilamida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico, se prepararon los siguientes compuestos.

5

EJEMPLO 14**5-Etil-6-(3-metoxi-fenil)-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando 3-metoxi-benzonitrilo en un 28% como un sólido. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 347.2.

10

EJEMPLO 15**6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-etil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando benzo[1,3]-dioxol-5-carbonitrilo en un 10% como un sólido. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 361.2.

15

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando el nitrilo apropiado y la propilamida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico, se preparó el siguiente compuesto:

20

EJEMPLO 16**3,6-Difenil-5-propil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando benzonitrilo en un 49% como un sólido. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 331.2.

De acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, utilizando el nitrilo apropiado y la ciclopropilamida de ácido 5-metil-

25

3-fenil-isoxazol-4-carboxílico, se prepararon los siguientes compuestos:

EJEMPLO 17

5 **5-Ciclopropil-3,6-difenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando benzonitrilo en un 17% como un sólido. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 329.2.

EJEMPLO 18

10 **6-Benzo[1,3]dioxol-5-Il-5-ciclopropil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando benzo[1,3]dioxol-5-carbonitrilo en un 12% como un sólido. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 373.2

15

EJEMPLO 19

5-Metil-3,6-difenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

a) **Metilamida de ácido 3-metil-5-fenil-isoxazol-4-carboxílico**

20 A una suspensión de 6.0 g (29.6 mmoles) de ácido 3-metil-5-fenil-isoxazol-4-carboxílico en 150 ml de DCE se agregaron 0.3 ml de DMF y 2.6 ml (35.5 mmoles, 1-2 equivalentes) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo hasta que se formó una solución café. La solución se enfrió a temperatura ambiente y
25 después se agregó lentamente a una solución de 8 M de metilamina

en 18 ml de etanol a 5°C. La suspensión se vació sobre cloruro de metileno, se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Esto produjo 6.7 g (cuant.) del compuesto del título como un sólido café, el cual se utilizó para 5 reacciones adicionales sin purificación. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 217.2.

b) 5-Metil-3,6-difenil-5H-isoxazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Se suspendieron 159 mg (0.73 mmoles) de metil amida de ácido 10 3-metil-5-fenil-isoxazol-4-carboxílico en 4 ml de THF bajo argón. A -5°C, se agregó lentamente una solución de litio butílico (1.0 ml, 1.6 M en hexano, 1.6 mmoles, 2.2 equivalentes). Después de 1 hora a esta temperatura, la solución se calentó a 0°C y se agregaron lentamente 0.92 ml (0.88 mmoles, 1.2 equivalentes) de benzonitrilo. 15 Bajo calentamiento a temperatura ambiente, la solución roja se agitó durante 2 horas más, después se extinguió con 0.1 ml de agua y se concentró. El residuo después se recogió en 4 ml de una solución de 4 M de clorhidrato en dioxano y la suspensión se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, el solvente se removió y el 20 residuo se disolvió en acetato de etilo y cuidadosamente se neutralizó con una solución de NaHCO₃ saturada. Las fases separaron y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación cromatográfica (hexano/acetato de etilo 90:10) produjo 108 mg (48%) de 5-metil-3,6- 25 difenil-5-isoxazolo[4,3-c]piridin-4-ona como un sólido blanco.

Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 303.2.

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, utilizando el nitrilo apropiado. Se prepararon los siguientes compuestos:

5

EJEMPLO 20

6-(4-Cloro-fenil)-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando 4-cloro-benzonitrilo en un 54% como un sólido. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 337.2, 339.3.

10

EJEMPLO 21

5-Metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-metil)-fenil]-3-fenil-5H-isoxazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzonitrilo en 8% como un sólido. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 415.3.

De acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 19, utilizando el nitrilo apropiado, amida de ácido 3-metil-5-fenil-isoxazol-4-carboxílico y 3.3 equivalentes de litio butílico, se prepararon los siguientes compuestos:

20

EJEMPLO 22

6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-3-fenil-5H-isoxazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando 4-dimetilaminometil-

25

benzonitrilo en un 9% como un sólido café. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 346.2.

EJEMPLO 23

5 **6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-fenil-5H-isoxazolo[4,3-c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzonitrilo en un 9% como un sólido beige. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 401.2.

10

EJEMPLO 24

6-(2,4-Dimetoxi-fenil)-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

A una solución de 216 mg (1.0 mmoles) de metilamida de ácido
15 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico en 5 ml de THF se agregaron
lentamente 1.4 ml de litio butílico (1.6 M en hexano, 2.2 mmoles, 2.2
equivalentes) a -40°C . La suspensión de color naranja se agitó bajo
calentamiento a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a
 0°C , se agregaron 300 mg (1.2 mmoles, 1.2 equivalentes) de 2,4-
20 dimetoxibenzaldehído y la mezcla se agitó durante 1 hora más bajo
calentamiento a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con
0.1 ml de agua y los solventes se removieron bajo presión reducida.
El residuo se recogió en CH_2Cl_2 , se lavó con una solución de NaCO_3
saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación a
25 través de cromatografía de vaporización instantánea produjo 278 mg

de una espuma blanca.

Este intermediario se disolvió en 5 ml de acetona, se trató con 0.55 ml de reactivo de Jones (1.1 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se recogió en CH₂Cl₂ y las 5 fases se separaron, las fases acuosas se extrajeron 2 veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se removió al vacío. El residuo después se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 8:2 a 1:1) para producir 154 mg (43%) del compuesto del título 10 como un sólido blanco. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 363.1.

De acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 24, utilizando los isoxazoles y aldehídos apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

15

EJEMPLO 25

6-Ciclohexil-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando metilamida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico y ciclohexancarbaldehído en un 40% como un sólido beige. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 309.0.

20

EJEMPLO 25a

6-(2,4-Dimetoxi-fenil)-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando metilamida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico y 2,4-dimetoxi-benzaldehído en 25

un 42% como un sólido blanco. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 363.1.

EJEMPLO 26

5 Ester metílico de ácido 4-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazolo[4,3-c]piridin-6-il)-benzoico

Este compuesto se obtuvo utilizando metilamida de ácido 3-metil-5-fenil-isoxazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 4-formilbenzoico en un 15 como un sólido beige. Espectro de masas: m/z 10 $(M+H)^+$: 361.2.

EJEMPLO 27

6-Benzo[1,3]-dioxol-5-il-3-(2-cloro-fenil)-5-metil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

15 Este compuesto se obtuvo utilizando metilamida de ácido 3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico y benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído en un 35% como un sólido beige. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 380.9, 382.9.

EJEMPLO 28

20 6-Ciclohexil-5-etil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando etilamida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico y ciclohexancarbaldehído en un 20% como un sólido. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 323.3

EJEMPLO 29

5-Metil-3-fenil-6-(4-pirrol-1-ilmetil-fenil)-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

5 **a) 6-(4-bromometil-fenil)-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona**

 A temperatura ambiente, se disolvieron 640 mg (2.0 mmoles) de 5-metil-3-fenil-6-p-tolil-5H-isoxazol[4,5-c]piridin-4-ona en 40 ml de CCl₄. Después de agregar 34 mg (0.2 mmoles, 0.1 equivalentes) de
10 azoisobutironitrilo, la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución de 0.1 M de NaHSO₃ y una solución de NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y el
15 solvente se removió al vacío para producir 1.1 g (crudo, cuant.) de una espuma, la cual se utilizó para otra reacción sin purificación. Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 394.9, 396.9.

b) 5-Metil-3-fenil-6-(4-pirrol-1-ilmetil-fenil)-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

20 A una solución de 198 mg (0.5 mmoles) de 6-(4-bromometil-fenil)-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona en 2.5 ml de DMF se agregaron 326 mg (1.0 mmoles, 2.0 equivalentes) de carbonato de cesio y 0.05 ml (0.6 mmoles, 1.2 equivalentes) de pirrol. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente,
25 el solvente se removió al vacío y el residuo se recogió en CH₂Cl₂. La

fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía de vaporización instantánea produjo 34 mg (18%) del compuesto deseado como un sólido blanco. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 382.1.

- 5 De acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 29, reemplazando pirrol por el nucleófilo apropiado, se prepararon los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 30

- 10 **6-(4-Bencilloximetil-fenil)-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando alcohol bencillico en un 18% como un sólido blanco. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 423.0.

- 15 **EJEMPLO 31**

6-(4-Metoximetil-fenil)-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

Este compuesto se obtuvo utilizando metanol en un 27% como un sólido blanco. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 347.3.

- 20

EJEMPLO 32

6-[4-(2-Hidroxietoximetil)-fenil]-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona

- 25 Este compuesto se obtuvo utilizando 2-amino-etanol en un 20% como un sólido blanco. Espectro de masas: m/z $(M+H)^+$: 404.1.

EJEMPLO 33

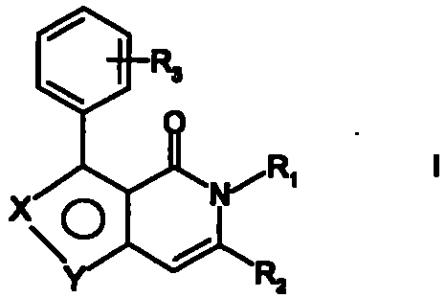
**6-[4-(2-Hidroxi-etoximetil)-fenil]-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-
clpiridin-4-ona**

Este compuesto se obtuvo utilizando etan-1,2-diol e hidróxido
5 de potasio como base en un 35% como un aceite transparente.
Espectro de masas: m/z (M+H)⁺: 377.1.

REIVINDICACIONES

1.- El uso de un compuesto de la fórmula I:

5



10

en donde:

ya sea X es O e Y es N,

o X es N e Y es O,

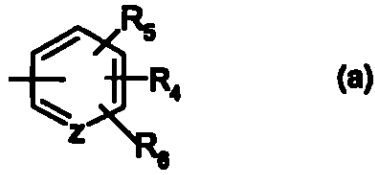
R₁ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquilo de

15

C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄ o dialquilamino- de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄,

R₂ es alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₇, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo, o un grupo de la fórmula (a):

20



en donde Z es CH o N, R₄ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, halógeno, hidroxí, trifluorometilo, dialquilamino de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, alquilamino

25

de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄,
alquilamino de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄,
4-alquilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄-alcoxi-C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄,
di(alcoxi de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄)amino, di(alcoxi de C₁₋₄-alquilo de
5 C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄, fenilo, fenoxi, benciloxialquilo de C₁₋₄,
alcoxi de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄-alquilo de
C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, CHO, carboxi, alcoxycarbonilo de C₁₋₄,
morfolinometilo, 4-alquilo de C₁₋₄-piperazinilmetilo, piperazinilmetilo,
tetrazol-1-ilmetilo, 1-pirrolilmetilo, 3-(dialquilamino de C₁₋₄)-2-
10 hidroxipropoxi-alquilo de C₁₋₄, 3-(dialquilamino de C₁₋₄)-2-hidroxi-
propoxi, 3-alquilamino de C₁₋₄-2-hidroxi-propoxi-alquilo de C₁₋₄, 3-
alquilamino de C₁₋₄-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-imidazol-1-il-
propoxi-alquilo de C₁₋₄, 2-hidroxi-3-imidazol-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-
morfolin-4-il-propoxi, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi-alquilo de C₁₋₄,
15 y R₅ y R₆, independientemente, son hidrógeno, halógeno, hidroxilo,
alquilo de C₁₋₄, o alcoxi de C₁₋₄, y

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄-
alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄, alquilamino de
C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄ o alcoxi de
20 C₁₋₄,

en la forma de base libre o la forma de sal de adición de ácido
farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento
para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

2.- Un compuesto de la fórmula I, en donde X, Y, R₁, R₂ y R₃
25 son como se definieron en la reivindicación 1, siempre que:

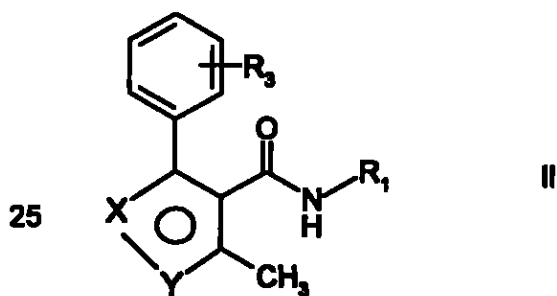
- iii) cuando X sea N, Y es O, R₂ es fenilo sustituido y R₃ es hidrógeno, entonces R₁ es diferente de hidrógeno, y
- iv) cuando X es N, Y es O, R₂ es un grupo de la fórmula (a), en donde Z es N y R₄ es hidrógeno, o Z es CH y R₄ es hidrógeno, metilo, metoxi, halógeno, trifluorometilo, p-bromometilo, p-benciloxi, dimetilaminometilo, metilaminometilo, 4-alkilpiperazinometilo de C₁₋₄, piperidinometilo o morfolinometilo, y R₃ es hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo o alcoxi de C₁₋₄, entonces R₁ es diferente de metilo,

en una forma de base libre o de sal de adición de ácido.

3.- 6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona en una forma de base libre o de sal de adición de ácido.

4.- 6-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-metil-3-fenil-5H-isoxazolo[4,5-c]piridin-4-ona en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido.

5.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se definió en la reivindicación 2, o una sal del mismo, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde R_1 y R_3 son como se definieron en la reivindicación 2, con un compuesto de la fórmula III:



III

en donde R_2 es como se definió en la reivindicación 2 y R_7 es CHO, CN, CO-Hal, en donde Hal es halógeno, CON(CH₃)-OCH₃ o morfolinocarbonilo, y recuperar el compuesto resultante en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido.

6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para usarse como un farmacéutico.

7.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, junto con un vehículo o diluyente farmacéutico.

8.- Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 2 en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia de fármaco, para la administración simultánea o secuencial.

9.- El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un farmacéutico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

10.- Un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un sujeto con la necesidad de dicho tratamiento, el cual

comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 2 en la forma de una base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 02/09134
International Application No.

14 AUG 2002 (14.08.2002)
International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-31997A

Box No. I TITLE OF INVENTION ISOXAZOLOPYRIDINONES	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) HINTERMANN, Samuel Klingelbergstrasse 93 4056 Basel CH	
This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) HENGERER, Bastian Faulacker 1 79576 Weil am Rhein DE	
This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) VON KROSIGK, Ulrike Wettsteinallee 83 4058 Basel CH	
This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES *Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☐ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☐ MW Malawi | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norway | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
- ☐ ☐
- ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

- (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

- (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

- (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*

- (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*

- (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*

- (vi) *If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*

2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 15 August 2001 (15.08.01)	0119911.6	GB		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this International application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

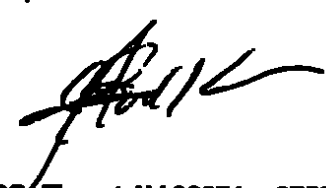
Country (or regional Office)

Box No. VII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | | |
|--------------------------|---------------------------|---|---|
| ☐ | Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ | Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ | Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ | Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ | Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listing part) : 16 claims : 3 abstract : 1 drawings : — Sub-total number of sheets : 26 sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : — Total number of sheets : 26 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☒ original separate power of attorney : 1 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 37586 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column : 10. ☐ other (specify): :	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>		
In the name of the applicants The representative  GROS, Florent AV 36671 + 37586 29.07.2002		

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	14 AUG 2002 (14. 08. 02)	2. Drawings: ☐ received ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:		

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/015780 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/437,
A61P 25/16, C07D 498/04 // (C07D 498/04, 261:00,
221:00)

(74) Agents: GROS, Florent, et al.; NOVARTIS AG, Corpo-
rate Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/09134

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 14 August 2002 (14.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0119911.6 15 August 2001 (15.08.2001) GB

(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

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

(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

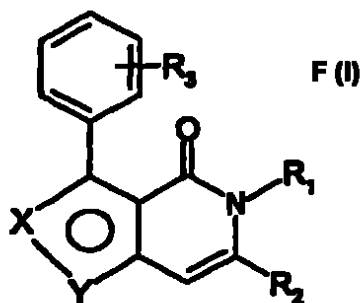
(88) Date of publication of the international search report:
13 November 2003

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): HINTERMANN,
Samuel [CH/CH]; Kingelbergstrasse 93, CH-4056 Basel
(CH). HENGERER, Bastian [DE/DE]; Faulacker 1,
79576 Weil am Rhein (DE). VON KROSIGK, Ulrike
[DE/CH]; Wettsteinallee 83, CH-4058 Basel (CH).

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

(54) Title: ISOXAZOLOPYRIDINONES AND USE THEREOF IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE



(57) Abstract: The invention provides compounds of formula I, wherein X, Y, R₁, R₂, and R₃ are as defined in the description, and the preparation thereof. The compounds of formula I are useful as pharmaceuticals for the treatment of parkin-
son's disease.

WO 03/015780 A3

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

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
27 de Febrero del 2003 (27.02.2003)



PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/015780 A3

(51) Clasificación de Patente Inter.: A61K 31/437, A61P 25/16, C07D 498/04 // (C07D 498/04, 261:00, 221:00)

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP02/09134

(22) Fecha de Presentación Inter.: 14 de Agosto del 2002
(14.08.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
0119911.6 15 de Agosto del 2001 (15.08.2001) GB

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante (sólo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y

(73) Inventores/Solicitantes (sólo para US): HINTERMANN, Samuel [CH/CH]; Kingelbergstrasse 93, CH-4056 Basel (CH). HENGERER, Bastian [DE/DE]; Faulacker 1, 79576 Weil am Rhein (DE). VON KROSIGK, Ulrike [DE/CH]; Wettsteinallee 83, CH-4058 Basel (CH).

(74) Agentes: GROS, Florent, et al.; NOVARTIS AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CZ, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional

- Antes del término del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para volver a publicar en caso de recibir las enmiendas.

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda Inter.
13 de Noviembre del 2003

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: ISOXAZOLOPIRIDINONAS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON

(57) Resumen:

La invención proporciona compuestos de la fórmula I en donde X, Y, R₁, R₂ y R₃ son como se definen en la descripción, y su preparación. Los compuestos de la fórmula I son útiles como fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-31997A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/09134	International filing date (day/month/year) 14/08/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/08/2001
Applicant NOVARTIS PHARMA GMBH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

ISOXAZOLOPYRIDINONES AND USE THEREOF IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

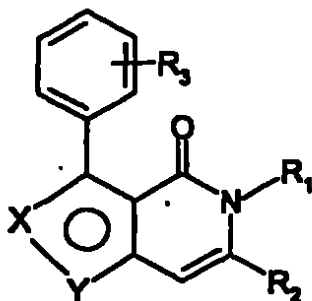
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/09134

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention provides compounds of formula I



wherein X, Y, R₁, R₂ and R₃ are as defined in the description, and the preparation thereof. The compounds of formula I are useful as pharmaceuticals for the treatment of Parkinson's disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/09134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/437 A61P25/16 C07D498/04 //(C07D498/04,261:00,
221:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, SCISEARCH, BIOSIS, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 545 575 A (SANDOZ LTD) 10 May 1979 (1979-05-10) Examples	
A	US 4 049 813 A (NADELSON JEFFREY) 20 September 1977 (1977-09-20) Examples	
A	US 4 158 735 A (NADELSON JEFFREY) 19 June 1979 (1979-06-19) Examples	
A	US 4 064 251 A (NADELSON JEFFREY) 20 December 1977 (1977-12-20) Examples	
	— — — — — — / —	

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

19 September 2003

Date of mailing of the international search report

08/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenthuis 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Strack, E

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAKAMURA, MASAYUKI ET AL: "Preparation of isoxazolopyridone derivatives as metabotropic glutamate receptor antagonists" retrieved from STN Database accession no. 138:55955 HCA XP002251231 abstract -& WO 2002 102807 A (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 27 December 2002 (2002-12-27) Synthesis page 11	1,2,5-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/09134

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 9-10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09134

51

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1545575	A	10-05-1979	AT 358590 B 25-09-1980
			AT 181576 A 15-02-1980
			AU 505460 B2 22-11-1979
			AU 1201276 A 22-09-1977
			BE 839539 A1 13-09-1976
			CA 1064038 A1 09-10-1979
			CH 601241 A5 30-06-1978
			DE 2609127 A1 23-09-1976
			DK 98176 A 15-09-1976
			ES 446035 A1 16-09-1977
			FI 760572 A 15-09-1976
			FR 2303545 A1 08-10-1976
			FR 2371435 A1 16-06-1978
			GB 1545576 A 10-05-1979
			GB 1545577 A 10-05-1979
			HK 46581 A 25-09-1981
			HK 46681 A 25-09-1981
			IE 43908 B1 01-07-1981
			IE 43909 B1 01-07-1981
			IE 43907 B1 01-07-1981
			IL 49202 A 30-09-1979
			JP 51113877 A 07-10-1976
			MY 14182 A 31-12-1982
			MY 14282 A 31-12-1982
			NL 7602494 A 16-09-1976
			NO 760764 A 15-09-1976
			NZ 180299 A 28-07-1978
			NZ 185125 A 28-07-1978
			NZ 185126 A 28-07-1978
			PT 64899 A , B 01-04-1976
			SE 7602542 A 15-09-1976
			US 4208532 A 17-06-1980
			YU 63676 A1 28-02-1982
			ZA 7601525 A 26-10-1977
US 4049813	A	20-09-1977	AU 2702277 A 18-01-1979
			BE 856782 A1 13-01-1978
			DE 2730194 A1 26-01-1978
			FI 772122 A 16-01-1978
			JP 53009794 A 28-01-1978
			NL 7707684 A 17-01-1978
			PT 66800 A , B 01-08-1977
			SE 7707940 A 15-01-1978
			US 4086421 A 25-04-1978
			ZA 7704277 A 28-02-1979
US 4158735	A	19-06-1979	US 4103013 A 25-07-1978
			BE 862986 A4 17-07-1978
			DE 2801190 A1 20-07-1978
			FR 2378011 A2 18-08-1978
			JP 53108975 A 22-09-1978
			NL 7800431 A 21-07-1978
			US 4238616 A 09-12-1980
			ZA 7800342 A 29-08-1979
US 4064251	A	20-12-1977	US 4124714 A 07-11-1978
WO 2002102807	A	NONE	

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT**CHAPTER II****DEMAND**

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-31997A
International application No. PCT/EP 02/09134	International filing date (day/month/year) 14 August 2002 (14.08.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 15 August 2001 (15.08.01)
Title of invention ISOXAZOLOPYRIDINONES		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11
		Facsimile No. +4161 322 75 32
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT		
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> HINTERMANN, Samuel Klingelbergstrasse 93 4056 Basel CH		
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Sheet No. .2

International application No.
PCT/EP 02/09134

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

HENGERER, Bastian
Faulacker 1
79576 Weil am Rhein
DE

State (that is, country) of nationality:
DEState (that is, country) of residence:
DE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

VON KROSIK, Ulrike
Wettsteinallee 83
4058 Basel
CH

State (that is, country) of nationality:
DEState (that is, country) of residence:
CH

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP 02/09134

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general authorization 48171 |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



29.01.2003

GROS, Florent AV 36671 + 48171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 02/09134		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference A-31997A		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EUR	1530.-- P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EUR	159.-- H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR	1689.--
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒	authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐	cash
☐	cheque	☐	revenue stamps
☐	postal money order	☐	coupons
☐	bank draft	☐	other (specify):
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ EP	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: 2811 0031	
		Date: 29.01.2003	
		Name: Novartis AG	
		Signature: <i>[Signature]</i>	

23. Jan. 2004

PATENT COOPERATION TREATY

APPL M D F L P S Copy

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent,
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)

20 January 2004 (20.01.2004)

Applicant's or agent's file reference

4-31997A

International application No.

PCT/EP2002/009134

International filing date (day/month/year)

14 August 2002 (14.08.2002)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

☒

the applicant

☒

the inventor

☐

the agent

☐

the common representative

Name and Address

HENGERER, Bastian
Faulacker 1
79576 Weil am Rhein
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐

the person

☐

the name

☒

the address

☐

the nationality

☐

the residence

Name and Address

HENGERER, Bastian
Welschweg 13
89077 Ulm
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒

the receiving Office

☐

the International Searching Authority

☐

the International Preliminary Examining Authority

☐

the designated Offices concerned

☒

the elected Offices concerned

☐

other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8748

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent,
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

05. Feb. 2003

APPL. M/D F/L PS Copy:

Date of mailing (day/month/year) 28 January 2003 (28.01.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 4-31997A	
International application No. PCT/EP02/09134	International filing date (day/month/year) 14 August 2002 (14.08.02)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address NOVARTIS PHARMA GMBH Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned	
☒ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Authorized officer Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8748
--	--



International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

January 14, 2004

Your Ref:

Our Ref:
RHA

Case: 4-31997A
International Application No. PCT/EP 02/09134

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: **HENGERER Bastian**
Welschweg 13
89077 Ulm
Germany

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Grubb'.

GRUBB, Philip GA 36671

Superintendencia del Concreto
Radicación : 04023011 00000000
Fecha (AMB): 2004-03-12 16:14:19
Folios: 59
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable: 

Fecha:

ISUPERINDUSTRIA Y COMERCIO		SISTEMA DE REGISTRO	
Fecha 12/04/2004			
MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS			
Numero : 17398			
Fecha : 16/04/1997			
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)			
Pais : CH SUIZA			
Ciudad : 3 BASILEA			
Represent: S Sustituir: S Desistir: S			
No. Radicacion: 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0			
Isencia		Codigo	Nombre
1	5376	ESCOBAR URIBE JIMENA	
2	267	ESCOBAR URIBE IGNACIO	
Encontrados (1/1) registro(s)			



62

2020
Bogotá, D.C.,

2628

03893

Doctor:
Jimena Escobar Uribe
Apoderada
Novartis AG.

Oficio N°

ASUNTO:	Radicación N°	04-23011
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/09134
	Fecha inicio fase nacional	15/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

16 ABR. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.