



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-42920

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "BENZOXAZINONAS SUSTITUIDAS Y USOS DE LAS MISMAS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 265/36 A61K31/528 ; A61P25/28

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 1 MAYO 2006



PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05042920 00000000 Folios: 199
 Fecha (CMD): 2005-05-04 17:24:15
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 08-06-2005

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II

②

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG;

Dirección Grenzacherstrasse 124,
 CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio Basilea,
 Suiza

Lugar de Constitución Suiza

Teléfono. 3264270 Fax: 6069701

E-mail. jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
 O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5o

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39 690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
 (72)**

Nombre. MAAG, Hans, SUI, Meng y ZHAO, Shu-Hai.

Dirección 325 Sausalito Boulevard, Sausalito, CA 94965, Apartment 204, 35580
 Monterra Terrace, Union City, CA 94587, 426 Ositos Avenue, Sunnyvale, CA
 94087

Nacionalidad o Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/012278

Fecha. Noviembre 4, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/041792 A1

Fecha Mayo 21, 2004

⑥

Título (54) "BENZOXAZINONAS SUSTITUIDAS Y USOS DE LAS MISMAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 265/36 A61K31/538 A61P25/28

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

US

Noviembre 8, 2002

60/424,946

⑨

Comprobante de Pago No. 05-28.475

Fecha: Abril 19 de 2005

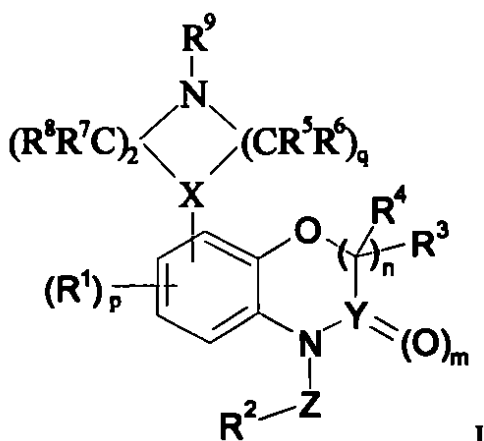
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o su causante a SYNTEX(USA) LLC y de SYNTEX(USA) LLC a F. HOFFMANN LAROCHE AG
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE. ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA 

C.C. 39.690.713 Usaquén

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05042920 03000000 Folios: 199

Fecha (AMD): 2005-05-04 17:24:15

Tramite : 011 FCI-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 8001760

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 28,475
FECHA : ABRIL 19 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AYDEE LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29721124	19/04/2005	8,429,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

2

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
María Uribechea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

ZONA SET-3 P 12-12
MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEÑOR DEL CANTON
DE BOGOTÁ, NO SE RESPONSABILIZA
DE LA VERACIDAD DEL CONTENIDO
DE ESTE DOCUMENTO, SOLO
DE SU FORMULA Y VISTA
QUE SE LE PRESENTA
JUAN MANUEL RUIZ MORA
17 MAR 2005

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

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

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

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

Dado y firmado

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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA
and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia,
with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth
Floor, our true and legal representatives in Bogotá,
with power to receive notifications and to appoint
judicial or extrajudicial agents, so as to comply with
paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

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

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

Given and signed this 11th day of August 2004.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strehle a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien rápidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mo datorio de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este Instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada en prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)



Allg. Prot. 20

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

6

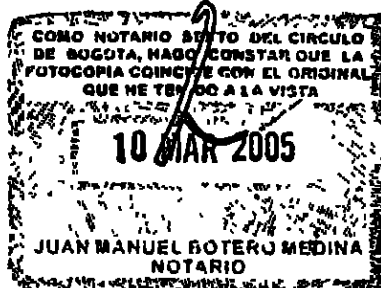
On this 17th day of August 2004 personally, Fridolin Klausner and Denise Strehle came both Swiss citizens and Swiss resident to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing Instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this Instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

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

Dr. P. Kuster
M. Strehle

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1 Country Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2 is signed by

3 in his/her function as

4 and certified by the seal of the

Certified,

18. Aug. 2004

5 in Basel (Bâle)

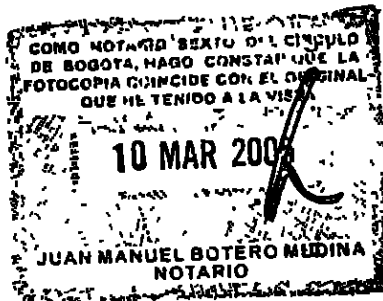
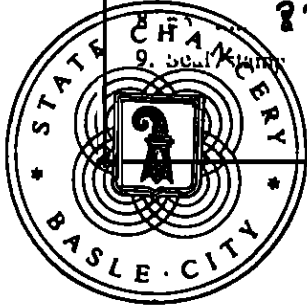
6 on

7 by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 113 226

10 Signature:

Ruedi Egge



folio 8 extracto
folios 9 y 10
tarjetas
AL



Expediente No		05042920.	No de Folin
Item		no de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones: un sobre q1 contiene arte final.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP 03/12278

A CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D265/36 C07D413/06 C07D291/08 A61K 31/538 A61K 31/54
A61P25/28

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

B CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D

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

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

Dato WPI, PAJ, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato, EPO-Interno

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
E	WO 03 095434 A (HOFFMANN LA ROCHE) Noviembre 20, 2003 (2003-11-20) el documento completo	1-17
A	BROMIDGE S M ET AL."Las fenil bencenosulfonamidas son nuevos y selectivos antagonistas de 5 HT6. identificación de N-(2,5-dibromo-3-fluorofenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-ilbenceno sulfonamida (SB-357134)" BIOORGANIC & MEDICIANAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Vol 11, no. 1, Enero 8, 2001 (2001-01-08), páginas 55-58, XP004225321 ISSN 0960-894X el documento completo	1-17

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de documentos citados

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

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

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

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

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

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

18 de Marzo de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

24/03/2004

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P.B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel No (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax No (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
Scruton-Evans, I

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
 PCT/EP 03/12278

9

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	WO 01 14330 A (TULP MARTINUS T M, VLIET BERNARD J VAN (NL), HES ROELOF VAN (NL),) Marzo 1, 2001 (2001-03-01) el documento completo -----	1-17
A	US 4 902 335 A (KUME TOYOHICO ET AL) Febrero 20, 1990 (1990-02-20) el documento completo -----	1-17
P,A	WO 03 014097 A (HOFFMANN LA ROCHE) Febrero 20, 2003 (2003-02-20) el documento completo -----	1-17
A	US 5 955 470 A (GITTO MAURICE W) Septiembre 21, 1999 (1999-09-21) ver definición (m) para Q -----	1-17
A	EP 0 478 446 A (ADIR) Abril 1, 1992 (1992-04-01) el documento completo -----	1-17
A	WO 02 34754 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT , RAMI HARSHAD KANTILAL (GB), VONG ANTO) Mayo 2, 2002 (2002-05-02) ver el documento completo, 5 y E158 -----	1-17

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla I.2

Reivindicaciones No. 1,5-8 (parcialmente)

Las reivindicaciones presentes 1,5-8 están dirigidas a un compuesto definido por la referencia a la característica o propiedad deseable, a saber que sería un profármaco de formula I.

Las reivindicaciones cubren todos los compuestos que tienen esta característica o propiedad, mientras que la solicitud proporciona soporte en el significado del artículo 6 de PCT y/o la revelación en el significado del Artículo 5 de PCT para ninguno de tales compuestos. En el presente caso, las reivindicaciones carecen de soporte y la solicitud carece tanto de revelación, que una búsqueda significativa de todo el alcance reivindicado es imposible. Independiente del razonamiento anterior, las reivindicaciones también carecen de claridad (Artículo 6 PCT). Se hace un intento por definir el compuesto por la referencia a un resultado a ser logrado. De nuevo, esta falta de claridad en el caso presente es tal que producir una búsqueda significativa del todo el alcance reivindicado es imposible. En consecuencia, se ha realizado la búsqueda en partes de las reivindicaciones que parecen ser claras, soportadas y reveladas, a saber, aquellas partes que relacionan los compuestos de formula I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se llama la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones que relacionan las invenciones con respecto a las cuales no se ha establecido reporte de búsqueda internacional no necesitan ser sujeto de un examen internacional preliminar (Regla 66.1(e) PCT). Se le notifica al solicitante que la política de EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional no es usualmente realizar un examen preliminar sobre la materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si las reivindicaciones están enmendadas o no siguiendo el recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No
PCT/EP 03/12278**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

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

1. ☐ Reivindicaciones Nos. :
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
2. ☒ Reivindicaciones Nos. 1,5-8 (parcialmente)
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente.
ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones No :
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a)

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

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

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

Comentario sobre Protesta

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

74

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/EP 03/12278

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	03095434	A	20-11-2003	WO	03095434	A1	20-11-2003
				US	2003232825	A1	18-12-2003
WO	0114330	A	01-03-2001	AU	7411800	A	19-03-2001
				BR	0013498	A	14-05-2002
				CA	2379021	A1	01-03-2001
				CN	1390215	T	08-01-2003
				CZ	20020619	A3	14-08-2002
				WO	0114330	A2	01-03-2001
				EP	1212320	A2	12-06-2002
				HU	0203194	A2	28-01-2003
				JP	2003507454	T	25-02-2003
				NO	20020810	A	19-02-2002
				NZ	517900	A	29-08-2003
				SK	2492002	A3	10-09-2002
				TR	200200460	T2	21-06-2002
				ZA	200201829	A	05-06-2003
US	4902335	A	20-02-1990	JP	1075486	A	22-03-1989
				JP	1102076	A	19-04-1989
				AU	605304	B2	10-01-1991
				AU	1694488	A	22-12-1988
				BR	8803045	A	10-01-1989
				DE	3873192	D1	03-09-1992
				EP	0296416	A1	28-12-1988
				JP	1085977	A	30-03-1989
				US	5077401	A	31-12-1991
WO	03014097	A	20-02-2003	WO	03014097	A1	20-02-2003
				US	2003069254	A1	10-04-2003
US	5955470	A	21-09-1999	EP	0517984	A1	16-12-1992
				AT	214392	T	15-03-2002
				AU	649836	B2	02-06-1994
				AU	1803792	A	24-12-1992
				CA	2070573	A1	12-12-1992
				DE	69232473	D1	18-04-2002
				DE	69232473	T2	21-11-2002
				DK	518767	T3	01-07-2002
				EP	0518767	A2	16-12-1992
				ES	2173863	T3	01-11-2002
				FI	922695	A	12-12-1992
				HU	61549	A2	28-01-1993
				IE	921874	A1	16-12-1992
				IL	102132	A	31-10-1996
				JP	3377227	B2	17-02-2003
				JP	5202044	A	10-08-1993
				KR	234926	B1	15-12-1999
				NO	922270	A	14-12-1992
				NZ	243031	A	25-02-1994
				PT	518767	T	30-09-2002
EP	0478446	A	01-04-1992	FR	2667068	A1	27-03-1992
				AT	160344	T	15-12-1997
				AU	644212	B2	02-12-1993
				AU	8471191	A	16-04-1992
				CA	2052234	A1	27-03-1992
				DE	69128231	D1	02-01-1998

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/EP 03/12278

13

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP	0478446	A		DE	69128231	T2	18-06-1998
				DK	478446	T3	27-07-1998
				EP	0478446	A1	01-04-1992
				ES	2111556	T3	16-03-1998
				GR	3025948	T3	30-04-1998
				IE	913363	A1	08-04-1992
				JP	2053210	C	10-05-1996
				JP	6100548	A	12-04-1994
				JP	7086097	B	20-09-1995
				NZ	239929	A	22-12-1994
				PT	99055	A,B	31-08-1992
				US	5196434	A	23-03-1993
				US	5225409	A	06-07-1993
				US	5234924	A	10-08-1993
				US	5268381	A	07-12-1993
				US	5296477	A	22-03-1994
				ZA	9107701	A	24-06-1992
WO	0234754	A	02-05-2002	AU	2479102	A	06-05-2002
				BR	0114881	A	30-09-2003
				CA	2426706	A1	02-05-2002
				CN	1478092	T	25-02-2004
				WO	0234754	A2	02-05-2002
				EP	1330460	A2	30-07-2003
				HU	0301458	A2	28-10-2003
				NO	20031838	A	24-06-2003

716

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati ilication No
PCT/EP 03/12278

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D265/36 C07D413/06 C07D291/08 A61K31/538 A61K31/54
A61P25/28

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 C07D

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)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
E	WO 03 095434 A (HOFFMANN LA ROCHE) 20 November 2003 (2003-11-20) the whole document	1-17
A	BROMIDGE S M ET AL: "Phenyl benzenesulfonamides are novel and selective 5-HT6 antagonists: identification of N-(2,5-dibromo-3-fluorophenyl)-4-methoxy-3 -piperazin-1-ylbenzenesulfonamide (SB-357134)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 1, 8 January 2001 (2001-01-08), pages 55-58, XP004225321 ISSN: 0960-894X the whole document	1-17



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
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 2004

Date of mailing of the international search report

24/03/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat ublication No
PCT/EP 03/12278

15

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 01 14330 A (TULP MARTINUS T M ,VLIET BERNARD J VAN (NL); HES ROELOF VAN (NL),) 1 March 2001 (2001-03-01) the whole document ---	1-17
A	US 4 902 335 A (KUME TOYOHICO ET AL) 20 February 1990 (1990-02-20) the whole document ---	1-17
P,A	WO 03 014097 A (HOFFMANN LA ROCHE) 20 February 2003 (2003-02-20) the whole document ---	1-17
A	US 5 955 470 A (GITTO MAURICE W) 21 September 1999 (1999-09-21) see definition (m) for Q ---	1-17
A	EP 0 478 446 A (ADIR) 1 April 1992 (1992-04-01) the whole document ---	1-17
A	WO 02 34754 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT ;RAMI HARSHAD KANTILAL (GB), VONG ANTO) 2 May 2002 (2002-05-02) see whole document, able 5 and E158 -----	1-17

78

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1,5-8(partly)

Present claims 1,5-8 are directed to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely that it be a prodrug of formula I.

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for none of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte al application No
PCT/EP 03/12278

17

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
- 2 ☒ Claims Nos. 1,5-8(partly) 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
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 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

Internat application No
PCT/EP 03/12278

18

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03095434	A	20-11-2003	WO 03095434 A1	20-11-2003
			US 2003232825 A1	18-12-2003
WO 0114330	A	01-03-2001	AU 7411800 A	19-03-2001
			BR 0013498 A	14-05-2002
			CA 2379021 A1	01-03-2001
			CN 1390215 T	08-01-2003
			CZ 20020619 A3	14-08-2002
			WO 0114330 A2	01-03-2001
			EP 1212320 A2	12-06-2002
			HU 0203194 A2	28-01-2003
			JP 2003507454 T	25-02-2003
			NO 20020810 A	19-02-2002
			NZ 517900 A	29-08-2003
			SK 2492002 A3	10-09-2002
			TR 200200460 T2	21-06-2002
			ZA 200201829 A	05-06-2003
US 4902335	A	20-02-1990	JP 1075486 A	22-03-1989
			JP 1102076 A	19-04-1989
			AU 605304 B2	10-01-1991
			AU 1694488 A	22-12-1988
			BR 8803045 A	10-01-1989
			DE 3873192 D1	03-09-1992
			EP 0296416 A1	28-12-1988
			JP 1085977 A	30-03-1989
			US 5077401 A	31-12-1991
WO 03014097	A	20-02-2003	WO 03014097 A1	20-02-2003
			US 2003069254 A1	10-04-2003
US 5955470	A	21-09-1999	EP 0517984 A1	16-12-1992
			AT 214392 T	15-03-2002
			AU 649836 B2	02-06-1994
			AU 1803792 A	24-12-1992
			CA 2070573 A1	12-12-1992
			DE 69232473 D1	18-04-2002
			DE 69232473 T2	21-11-2002
			DK 518767 T3	01-07-2002
			EP 0518767 A2	16-12-1992
			ES 2173863 T3	01-11-2002
			FI 922695 A	12-12-1992
			HU 61549 A2	28-01-1993
			IE 921874 A1	16-12-1992
			IL 102132 A	31-10-1996
			JP 3377227 B2	17-02-2003
			JP 5202044 A	10-08-1993
			KR 234926 B1	15-12-1999
			NO 922270 A	14-12-1992
			NZ 243031 A	25-02-1994
			PT 518767 T	30-09-2002
EP 0478446	A	01-04-1992	FR 2667068 A1	27-03-1992
			AT 160344 T	15-12-1997
			AU 644212 B2	02-12-1993
			AU 8471191 A	16-04-1992
			CA 2052234 A1	27-03-1992
			DE 69128231 D1	02-01-1998

24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal publication No
PCT/EP 03/12278

19

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0478446	A		DE 69128231 T2	18-06-1998
			DK 478446 T3	27-07-1998
			EP 0478446 A1	01-04-1992
			ES 2111556 T3	16-03-1998
			GR 3025948 T3	30-04-1998
			IE 913363 A1	08-04-1992
			JP 2053210 C	10-05-1996
			JP 6100548 A	12-04-1994
			JP 7086097 B	20-09-1995
			NZ 239929 A	22-12-1994
			PT 99055 A , B	31-08-1992
			US 5196434 A	23-03-1993
			US 5225409 A	06-07-1993
			US 5234924 A	10-08-1993
			US 5268381 A	07-12-1993
			US 5296477 A	22-03-1994
			ZA 9107701 A	24-06-1992
WO 0234754	A	02-05-2002	AU 2479102 A	06-05-2002
			BR 0114881 A	30-09-2003
			CA 2426706 A1	02-05-2002
			CN 1478092 T	25-02-2004
			WO 0234754 A2	02-05-2002
			EP 1330460 A2	30-07-2003
			HU 0301458 A2	28-10-2003
			NO 20031838 A	24-06-2003

22

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Mayo 21 de 2004 (21 05 2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/041792 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 265/36.
413/06, 291/08, 61K 31/538, 31/54, A61P 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2003/012278

(22) Fecha de Registro Internacional:
Noviembre 4 de 2003 (04 11 2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/424,946 Noviembre 8 de 2002 (08 11 2002) US

(71) Solicitante: F. HOFFMANN - LA ROCHE AG [CH/CH], 124, Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH)

(72) Inventores: MAAG, Hans; 325 Sausalito Boulevard, Sausalito, CA 94965 (US) SUI, Meng, Apartment 204, 35580 Monterra Terrace, Union City, CA 94587 (US) ZHAO, Shu-Hai, 426 Ostos Avenue, Sunnyvale, CA 94087 (US)

(74) Agente: WAECHTER, Dieter; 124, Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH)

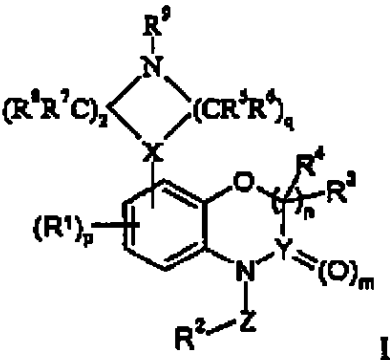
(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM,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

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54) Título "BENZOXAZINONAS SUSTITUIDAS Y USOS DE LAS MISMAS"



(57) Resumen: La invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y sales o pro-fármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ m, n, p y q son tal como se definen aquí. La invención también proporciona métodos para la preparación, composiciones que lo comprenden, y métodos para el uso de compuestos de Fórmula I.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 May 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/041792 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 265/36,
413/06, 291/08, A61K 31/538, 31/54, A61P 25/28

(21) International Application Number.
PCT/EP2003/012278

(22) International Filing Date:
4 November 2003 (04 11 2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/424,946 8 November 2002 (08 11 2002) US

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH],
124, Grenzachstrasse, CH-4070 Basle (CH)

(72) Inventors: MAAG, Hans, 325 Sausalito Boulevard,
Sausalito, CA 94965 (US) SUI, Meng, Apartment 204,
35580 Monterra Terrace, Union City, CA 94587 (US)
ZHAO, Shu-Hai, 426 Ositos Avenue, Sunnyvale, CA
94087 (US)

(74) Agent: WAECHEITER, Dieter, 124, Grenzachstrasse,
CH-4070 Basle (CH)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD,
GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

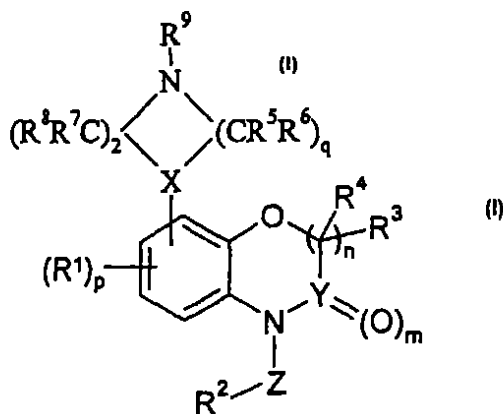
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Burasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

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

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: SUBSTITUTED BENZOXAZINONES AND USES THEREOF

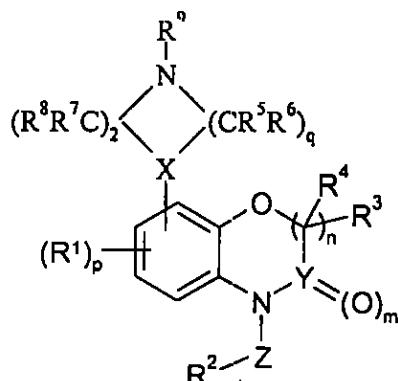


(57) Abstract: The invention provides compound of the Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof, wherein Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n, p and q are as defined herein. The invention also provides methods for preparing, compositions comprising, and methods for using compounds of Formula (I).

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

Reivindicaciones

1 Un compuesto de la fórmula



I

o una sal o pro-fármaco aceptable farmacéuticamente del mismo,

en donde:

Y es C ó S;

m es 1 cuando Y es C y m es 2 cuando Y es S;

n es 1 ó 2;

p es de 0 a 3;

q es de 1 a 3;

Z es $-(CR^aR^b)_r-$ o $-SO_2-$, donde cada R^a y R^b son hidrógeno o alquilo, independientemente;

r es de 0 a 2;

X es CH ó N;

cada R^1 es independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ciano, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, o $-C(=O)-R^c$, donde cada R^c y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

s es de 0 a 2;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo

opcionalmente sustituido;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo, o R^3 y R^4 junto con sus carbonos compartidos pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 junto con uno de R^7 , R^8 y R^9 y los átomos de en medio pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros.

2. Un compuesto de la reivindicación 1
en donde

Y es C ó S;

m es 1 cuando Y es C y m es 2 cuando Y es S;

n es 1;

p es de 0 ó 1;

q es 2;

Z es $-(CR^aR^b)_r$, donde cada R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo;

r es 1;

X es N;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente alquilo o hidrógeno, o R^3 y R^4 junto con sus carbonos compartidos pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

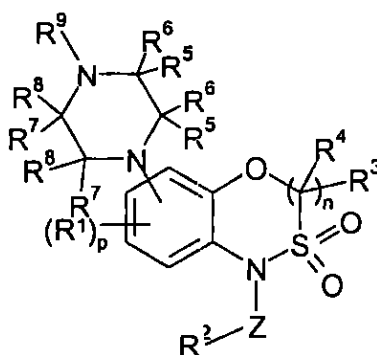
cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente alquilo o hidrógeno.

25

3 El compuesto de la reivindicación 2, en donde cada uno de R^a y R^b es independientemente metilo o hidrógeno; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo o piridina opcionalmente sustituida; cada uno de P^3 y R^4 es independientemente metilo o hidrógeno, o R^3 y R^4 juntos forman un anillo ciclobutilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^2 es 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, naftilen-2-ilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3-metoxifenilo, 3-ureafenilo, 3-metilsulfonilaminofenilo o piridina-4-ilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula



15

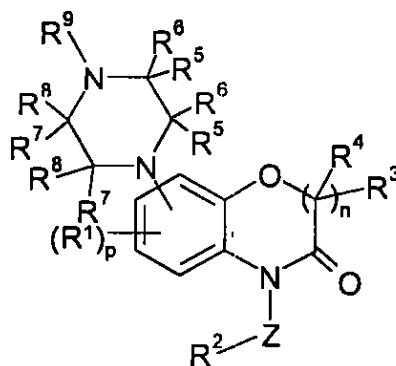
Ia

o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , n, y p son como se definen en la reivindicación 1.

6 El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula

20

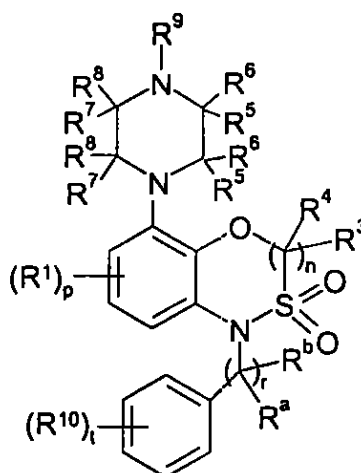
26



Ib

o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n, y p son como se definen en la reivindicación 1.

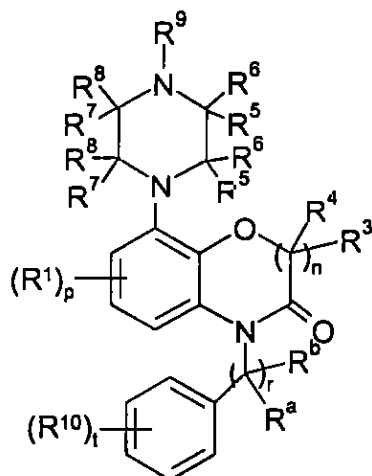
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula



Ia1

o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, Rᵃ, Rᵇ, n, r y p son como se definen en la reivindicación 1, y en donde t es de 0 a 4; y cada R¹⁰ independientemente es hidrógeno, halo alquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonilamino.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula



Ib1

o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b , n , r y p son como se definen en la reivindicación 1, y en donde t es de 0 a 4; y cada R^{10} independientemente es hidrógeno, halo alquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonilamino.

9. El compuesto de la reivindicación 1 a 8, en donde dicho compuesto se selecciona de:

4-bencil-6-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-bencil-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;

4-(2-fluoro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(2-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 4-bencil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-bencil-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;
4-(2-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
5 oxazin-3-ona,
4-(4-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;
4-(4-cloro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;
10 4-(4-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(2-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(2-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-
15 benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(4-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-fluoro-4-naftalen-2-ilmetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;
20 4-(3-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;
3-(3-oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]-
oxazin-4-ilmetil)-benzonitrilo;
4-(3-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
25 oxazin-3-ona,
4-bencil-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;
(R)-4-bencil-2-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-

oxazin-3-ona;

4-Bencil-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(4-Fluoro-bencil)-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

5 (S)-4-Bencil-2-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

8-Piperazin-1-il-4-piridin-4-ilmetil-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-Bencil-6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-
10 benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-Bencil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-(1-Fenil-etil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-
3-ona;

15 4-(3-Metoksı-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-(3-Nitro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-(3-Amino-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
20 oxazin-3-ona;

3-(3-Oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]-
oxazin-4-ilmetil)-benzonitrilo;

N-[3-(3-Oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]-
oxazin-4-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida;

25 4-(4-Fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(3-Fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona,

[3-(3-Oxo-8-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]-
oxazin-4-ilmetil)-fenil]-urea;

4-(3-Cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

5 4-Bencil-8-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-(4-Cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

10 4-Bencil-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(4-Cloro-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-
il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

6-Fluoro-4-(3-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-
1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

15 6-Fluoro-4-(2-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-
1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

6-Fluoro-4-(4-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-
1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

20 4-(3-Cloro-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-
il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-Bencil-8-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

1-Bencil-5-piperazin-1-il-1H-benzo[1,3,4]oxatiazina
2,2-dióxido; y

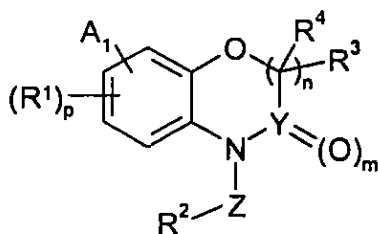
25 4-Bencil-2,2-espiro-ciclobutan-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona.

10. Una composición farmacéutica que comprende una
cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 en una

mezcla con un vehículo aceptable farmacéuticamente.

11. Un proceso para producir un compuesto benzoxazina sustituido, dicho proceso comprende:

poner en contacto una benzoxazinona de N-arilalquilo de
5 fórmula



1;

en donde:

A₁ es un grupo saliente;

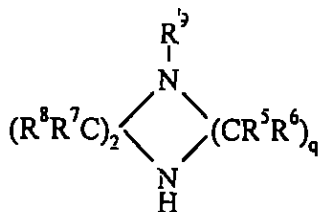
10 Z, Y, R¹, R³, R⁴, m, n, y p son como se definen en la reivindicación 1;

R² es arilo o heteroarilo que está sustituido opcionalmente por (R¹⁰)_t, en donde

t es de 0 a 4;

15 cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonilamino;

con un compuesto heterocíclico de fórmula:



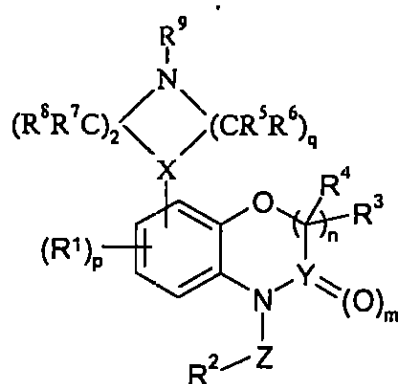
9;

en donde

20 q es de 1 a 3; y

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independiente-
mente alquilo o hidrógeno, o uno de R^5 y R^6 junto
con uno de R^7 , R^8 y R^9 pueden formar un anillo de 5
a 7 miembros;

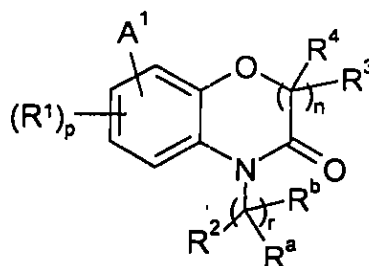
5 en presencia de un catalizador de paladio para producir el
compuesto benzoxaninona N-arilalquilo heterociclilo-
sustituido de la fórmula:



I.

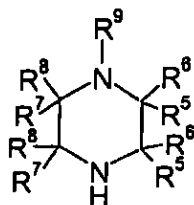
12. El proceso de la reivindicación 11, dicho proceso
10 comprende:

contactar una benzoxaznona de N-arilalquilo de fórmula



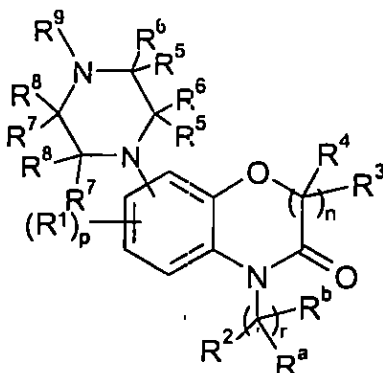
J

con el compuesto heterocíclico de fórmula



h;

tal que el compuesto benzoxaninona de N-arilalquilo heterociclilo-sustituido es de fórmula:



Ic

y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , n , p , r y t son
5 como se describen en la reivindicación 11.

13. El proceso de la reivindicación 11, en donde los grupos salientes A^1 son halógeno.

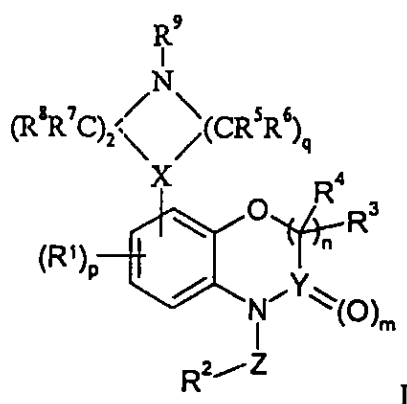
14. El uso de uno o más compuestos de cualquier reivindicación de 1 a 9 para la elaboración de un medicamento
10 para el tratamiento o prevención de una enfermedad del sistema nervioso central

15. El uso de la reivindicación 14, en donde la enfermedad se selecciona de psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastorno del déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

16. El uso de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno
20 del tracto gastrointestinal.

17 La invención tal como se describe hasta aquí.

1. A compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof,

- 5 wherein:

Y is C or S;

m is 1 when Y is C and m is 2 when Y is S;

n is 1 or 2;

p is from 0 to 3;

- 10 q is from 1 to 3;

Z is $-(CR^aR^b)_r-$ or $-SO_2-$, where each of R^a and R^b is independently hydrogen or alkyl,

r is from 0 to 2;

X is CH or N;

- 15 each R^1 is independently halo, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, alkoxy, cyano, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, or $-C(=O)-R^c$, where each of R^c and R^d is independently hydrogen or alkyl;

s is from 0 to 2,

35

R^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

each of R^3 and R^4 is independently hydrogen or alkyl, or R^3 and R^4 together with their shared carbon may form a cycloalkyl ring of 3 to 6 members; and

5 each of R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is independently hydrogen or alkyl, or one of R^5 and R^6 together with one of R^7 , R^8 and R^9 and the atoms therebetween may form a ring of 5 to 7 members.

2 A compound of claim 1

wherein:

10 Y is C or S;

m is 1 when Y is C and m is 2 when Y is S;

n is 1;

p is from 0 or 1,

q is 2;

15 Z is $-(CR^aR^b)_r$, where each of R^a and R^b is independently hydrogen or alkyl;

r is 1;

X is N,

R^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

20 each of R^3 and R^4 is independently hydrogen or alkyl, or R^3 and R^4 together with their shared carbon may form a cycloalkyl ring of 3 to 6 members; and

each of R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is independently hydrogen or alkyl.

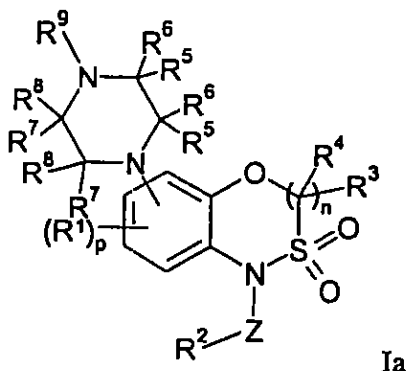
25 3. The compound of claim 2, wherein each of R^a and R^b is independently hydrogen or methyl; R^2 is optionally substituted phenyl, naphthyl or

38

36

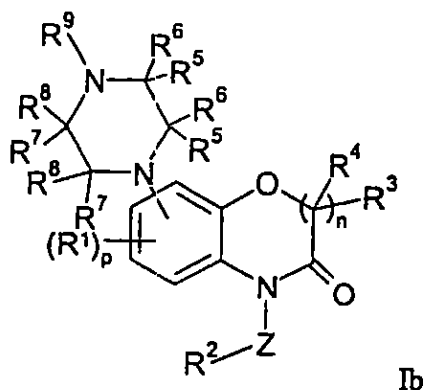
optionally substituted pyridine; each of R^3 and R^4 is independently hydrogen or methyl, or R^3 and R^4 together form a cyclobutyl ring.

- 4 The compound of claim 3, wherein R^2 is 2-halophenyl, 3-halophenyl, 4-halophenyl, naphthyl-2-yl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 3-nitrophenyl, 3-aminophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-ureaphenyl, 3-methylsulfonylamino-phenyl or pyridine-4-yl.
- 5
5. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula



10 or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , n, and p are as defined in claim 1.

- 6 The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula

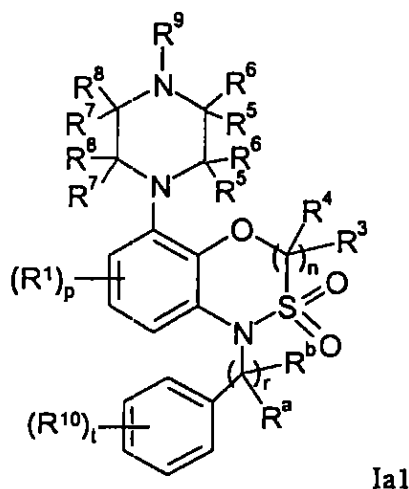


or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , n, and p are as defined in claim 1

39

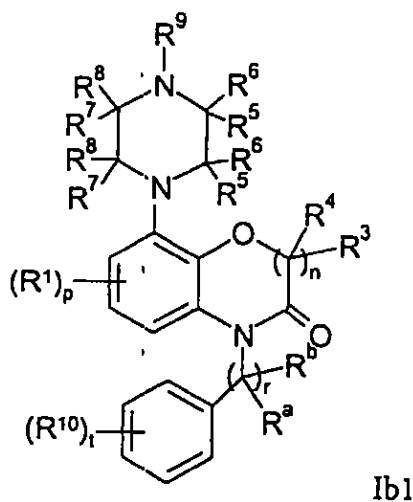
37

7 The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula



5 or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b , n , r and p are as defined in claim 1, and wherein t is from 0 to 4; and each R^{10} independently is hydrogen, halo alkyl, alkoxy, cyano, nitro, amino, urea or ethanesulfonylamino.

8. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula



10 or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b , n , r and p are as defined in claim 1, and wherein t is from 0 to 4; and each R^{10} independently is hydrogen, halo alkyl, alkoxy, cyano, nitro, amino, urea or ethanesulfonylamino

9. The compound of claim 1 to 8, wherein said compound is selected from:

4-benzyl-6-methyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

4/6

- 4-benzyl-6-methoxy-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(2-fluoro-benzyl)-6-methoxy-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(2-chloro-benzyl)-6-methoxy-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(3-chloro-benzyl)-6-methoxy-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 5 4-benzyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-benzyl-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(2-fluoro-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(4-fluoro-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(4-chloro-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 10 4-(4-fluoro-benzyl)-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(2-fluoro-benzyl)-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(2-chloro-benzyl)-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(4-chloro-benzyl)-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 6-fluoro-4-naphthalen-2-ylmethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 15 4-(3-chloro-benzyl)-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 3-(3-oxo-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethyl)-benzonitrile;
- 4-(3-fluoro-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-benzyl-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- (R)-4-benzyl-2-methyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 20 4-Benzyl-6-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(4-Fluoro-benzyl)-6-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- (S)-4-Benzyl-2-methyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-Piperazin-1-yl-4-pyridin-4-ylmethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

- 4-Benzyl-6-methyl-8-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-Benzyl-8-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(1-Phenyl-ethyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(3-Methoxy-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 5 4-(3-Nitro-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(3-Amino-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 3-(3-Oxo-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethyl)-benzonitrile;
- N-[3-(3-Oxo-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethyl)-phenyl]-methanesulfonamide;
- 10 4-(4-Fluoro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one,
- 4-(3-Fluoro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- [3-(3-Oxo-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethyl)-phenyl]-urea;
- 15 4-(3-Chloro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-Benzyl-8-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(4-Chloro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-Benzyl-6-fluoro-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(4-Chloro-benzyl)-6-fluoro-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-
- 20 benzo[1,4]oxazin-3-one,
- 6-Fluoro-4-(3-fluoro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 6-Fluoro-4-(2-fluoro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

6-Fluoro-4-(4-fluoro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one

4-(3-Chloro-benzyl)-6-fluoro-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

5 4-Benzyl-8-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

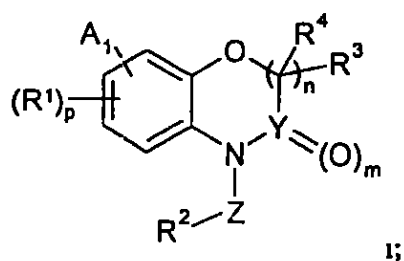
1-Benzyl-5-piperazin-1-yl-1H-benzo[1,3,4]oxathiazine 2,2-dioxide; and

4-Benzyl-2,2-spiro-cyclobutan-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one.

10. A pharmaceutical composition comprising an efficacious amount of the compound of claim 1 in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

10 11. A process for producing a substituted benzoxazinone compound, said process comprising.

contacting an N-arylalkyl benzoxazinone of the formula



wherein.

15 A₁ is a leaving group;

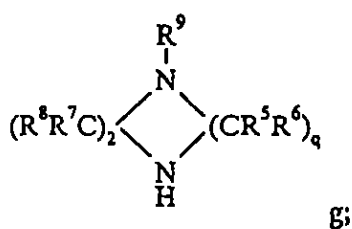
Z, Y, R¹, R³, R⁴, m, n, and p are as defined in claim 1;

R² is aryl or heteroaryl which is optionally substituted by (R¹⁰)_t, wherein

t is from 0 to 4;

20 each R¹⁰ is independently hydrogen, halo, alkyl, alkoxy, cyano, nitro, amino, urea or ethanesulfonylamino;

with a heterocyclic compound of the formula:

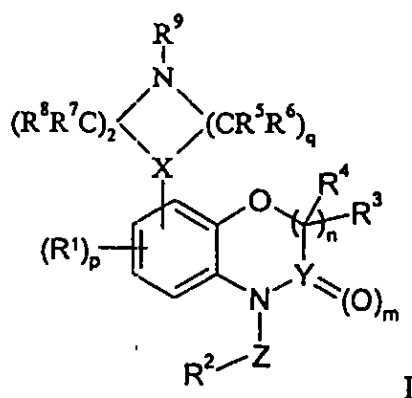


wherein:

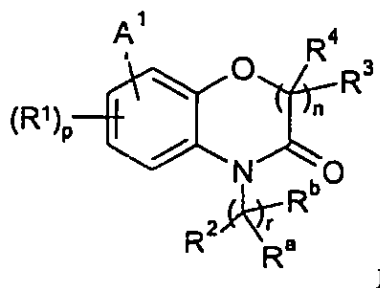
q is from 1 to 3; and

each of R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is independently hydrogen or alkyl, or one of R^5 and R^6 together with one of R^7 , R^8 and R^9 may form a ring of 5 to 7 members;

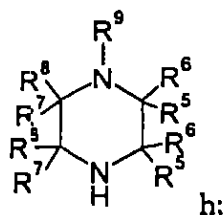
in the presence of a palladium catalyst to produce the heterocyclyl-substituted N-arylalkyl benzoxazinone compound of the formula:



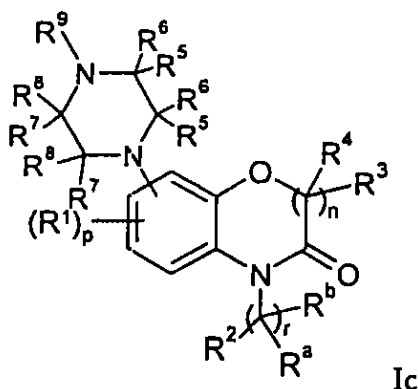
12. The process of claim 11, said process comprising:
contacting an N-arylalkyl benzoxazinone of the formula



with the heterocyclic compound of the formula



such that the heterocyclyl-substituted N-arylalkyl benzoxaninone compound is of the formula.



5 and $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, n, p, r$ and t are as described in claim 11.

13. The process of claim 11, wherein the leaving groups A^1 is halo.

14. Use of one or more compounds of any claim 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a central nervous system disease state.

10 15. The use of claim 14, wherein the disease state is selected from psychoses, schizophrenia, manic depressions, neurological disorders, memory disorders, attention deficit disorder, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Huntington's disease.

16 Use of one or more compound of any claim 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disorder of the gastrointestinal tract.

15 17. The invention as hereinbefore described

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

43

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21488	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/12278	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04 11 2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08 11 2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D265/36		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT) Estos anexos constan de un total de <u>10</u> páginas

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:
I ☒ Bases del Reporte
II ☐ Prioridad
III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
IV ☐ Falta de unidad de invención
V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
VI ☐ Ciertos documentos citados
VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 05.05.2004	Fecha de terminación de este reporte 15.09.2004
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx. 523656 eppmu d Fax. +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Scruton-Evans, I Teléfono No +49 89 2399 8272

46

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/12278

44

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17).

Descripción, Páginas:

1-65 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-17 recibidas en 02.08.2004 con carta de 30.07.2004

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia aminoácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

47

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con

- ☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicación Nos.1,5-8 (parcialmente)

Porque

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. se relaciona con el siguiente asunto/ materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar)

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique).

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

- ☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1,5-8 (parcialmente)

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1	Afirmación			
	Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones	1-17
		No	Reivindicaciones	
	Nivel inventivo (IS)	Sí	Reivindicaciones	1-17
		No	Reivindicaciones	
	Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Rervindicaciones	1-17
		No:	Reivindicaciones	

2 Citas y explicaciones

 Ver hoja separada

Re Item III

No se establece opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

Las reivindicaciones 1, 5-8 (parcialmente) no fueron investigadas (ver PCT/ISA/210) en cuanto a que el término "profármaco" está relacionado, y así, no formará parte del objeto de esta opinión.

Re Item V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

Los siguientes documentos citados en el reporte de búsqueda están relacionados a este, en esta comunicación.

- D1: WO 03 095434 A (HOFFMANN LA ROCHE); Noviembre 20 de 2003 (2003-11-20)
- D2: BROMIDGE S M ET AL: "Phenyl benzenesulfonamides are novel and selective 5-HT₆ antagonists. identification of N-(2,5-dibromo-3-fluorophenyl)-4-metoxi-3-piperazin-1-ilbenzenesulfonamida (SB-357134) BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 1, 8 January 2001 (2001-01-08), pages 55-58, XP004225321 ISSN 0960-894X
- D3: WO 01 14330 A (TULP MARTINUS T M; VLIET BERNARD J VAN (NL), HES ROELOF VAN (NL); Marzo 1 de 2001 (2001-03-01)
- D4: US-A-4 1992 335 (KUME TOYOHICO LA ROCHE) Febrero 20 de 1990 (1990-02-20)
- D5: WO 03 014097 A (HOFFMANN LA ROCHE) Febrero 20 de 2003 (2003-02-20)
- D6: US-A-5 955 470 (GITTOS MAURICE W) Septiembre 21 de 1999 (1999-09-21)
- D7: EP-A-0 478 446 (ADIR) Abril 1 de 1992 (1992-04-01)
- D8: WO 02 34754 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT, RAMI HARSHAD KANTILAL (GB); VONG ANTO) Mayo 2 de 2002 (2002-05-02)

D1 y D5 fueron publicados después de la fecha de prioridad y fecha de registro de la presente solicitud, y no se tomarán en consideración para esta opinión.

Con respecto al requisito de novedad (Artículo 33(2) del PCT), los compuestos de la presente solicitud son nuevos con respecto a las técnicas previas D2-D4, D6-D8, ya sea por cuenta de la estructura del núcleo o

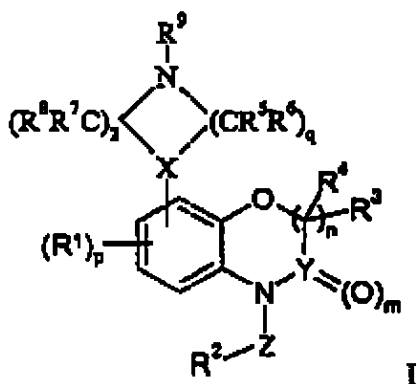
el grupo cíclico unido al anillo benzo El artículo 33(2) del PCT está de esta forma insatisfecho

Con respecto al requisito de nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), los compuestos de la presente solicitud están descritos como que son moduladores de 5HT. Los datos dados en las páginas 63-65 muestran que para ciertos ejemplos, esta actividad ha sido demostrada. Las técnicas previas D2, D3, D6, D7 y D8, todas revelan compuestos con un efecto modulador de 5-hidroxitriptamina De las técnicas previas D3, D6, D7 y D8, se pueden observar ciertas similitudes estructurales, pero no se puede decir con ningún grado de precisión que el experto en la técnica, enfrentando el problema de proveer nuevo compuestos adicionales con esta actividad, hubiera sido conducido ambiguamente a preparar los compuestos de la presente solicitud Así, se puede considerar que el artículo 33(3) de PCT ha sido satisfecho por los compuestos preparados y probados, y una razonable generalización de estos Se nota que las definiciones de opcionalmente sustituido han sido incluidas en las reivindicaciones según las dadas en la página 8 de la descripción, pero que estos no corresponden a los declaradas en la página 16, y que las definiciones "heteroarilo" y "arilo" permanecen en las reivindicaciones.

La reivindicación 17 debe ser borrada por ser superflua y poco clara (artículo 6 PCT)

Reivindicaciones

1 Un compuesto de formula



o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable de este,
en donde

Y es C o S;

m es 1 cuando Y es C, y m es 2 cuando Y es S,

n es 1 o 2;

p es de 0 a 3;

q es de 1 a 3;

Z es $-(CR^aR^b)_r$ o $-SO_2$, en donde cada R^a y R^b son hidrógeno o alquilo independientemente;

r es de 0 a 2;

X es CH o N,

Cada R^1 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ciano, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, o $-C(=O)-R^c$, en donde cada R^c y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo; s es de 0 a 2;

R^2 es arilo o heteroarilo que están opcionalmente sustituidos por $(R^{10})_t$, en donde, t es de 0 a 4;

cada R^{10} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, acoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonamino;

cada R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo, o R^3 y R^4 junto con sus carbonos compartidos pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 junto con uno de R^7 , R^8 y R^9 y los átomos de en medio pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros.

- 2 Un compuesto de la reivindicación 1, en donde.

Y es C o S;

m es 1 cuando Y es C, y m es 2 cuando Y es S;

n es 1;

p es 0 o 1;

q es de 2;

Z es $-(CR^aR^b)_r$, en donde cada R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo;

r es 1;

X es N;

R^2 es arilo o heteroarilo que están opcionalmente sustituidos por $(R^{10})_t$, en donde,

t es de 0 a 4;

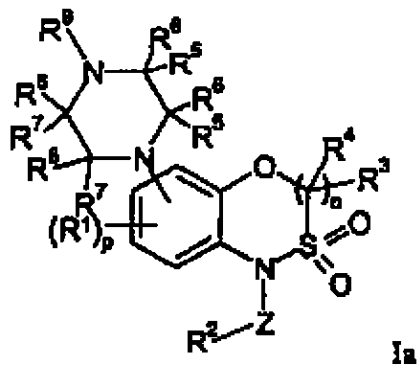
cada R^{10} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, acoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonamino;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 junto con sus carbonos compartidos pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo

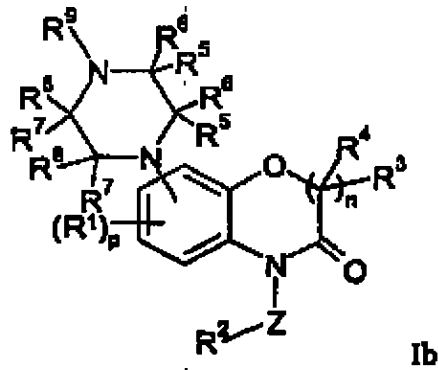
- 3 El compuesto de la reivindicación 2, en donde cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o metilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo o piridina opcionalmente sustituida, cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o metilo, o R^3 y R^4 juntos forman un anillo ciclobutilo
- 4 El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^2 es 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, naftilen-2-ilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3-metoxifenilo, 3-ureafenilo, 3-metilsulfonilamino-fenilo o piridin-4-ilo

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de formula



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n y p son como se definieron en la reivindicación 1.

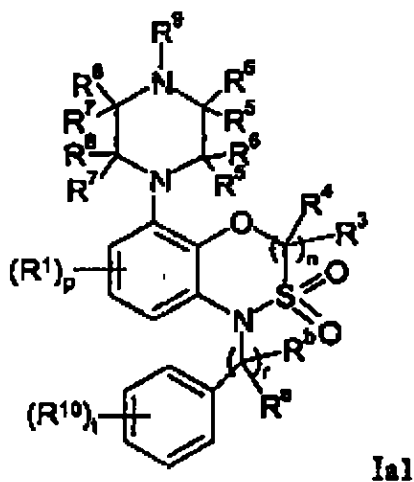
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de formula



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n y p son como se definieron en la reivindicación 1.

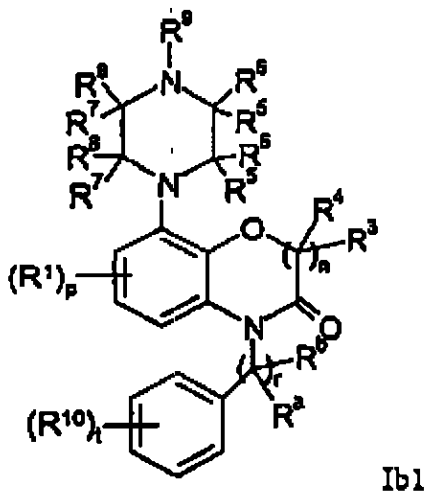
[Handwritten signature]

- 7 El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de formula



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b , n , r y p son como se definieron en la reivindicación 1, y en donde t es de 0 a 4; y cada R^{10} es independientemente hidrógeno, haloalquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonilamino.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de formula



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b , n , r y p son como se definieron en la reivindicación 1, y en donde t es de 0 a 4, y cada R^{10} es independientemente hidrógeno, haloalquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonilamino.

9 El compuesto de la reivindicación 1 a 8, en donde dicho compuesto se selecciona de:

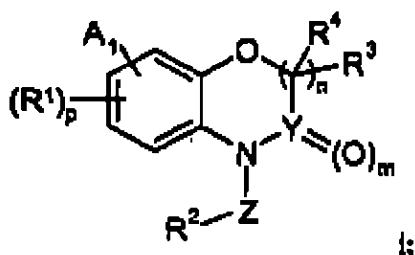
4-bencil-6-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-bencil-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(2-fluoro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-(2-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-bencil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-bencil-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(2-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(4-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-(4-cloro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(4-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-(2-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(2-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-(4-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 6-fluoro-4-naftalen-2-ilmetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(3-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 3-(3-oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-benzonitrilo,
 4-(3-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-bencil-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 (R)-4-bencil-2-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-bencil-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-(4-fluoro-bencil)-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 (S)-4-bencil-2-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 8-piperazin-1-il-4-piridin-4-ilmetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-bencil-6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-bencil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(1-fenil-etil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-(3-metoxi-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(3-nitro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(3-amino-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 3-(3-oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-benzonitrilo;
 N-[3-(3-oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida;
 4-(4-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(3-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 [3-(3-oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-fenil]-urea;
 4-(3-cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-bencil-8-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(4-cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-bencil-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

4-(4-cloro-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 6-fluoro-4-(3-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 6-fluoro-4-(2-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 6-fluoro-4-(4-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(3-cloro-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-bencil)-8-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 1-bencil-5-piperazin-1-il-1H-benzo[1,3,4]oxatiazina 2,2-dióxido; y
 4-bencil-2,2-espiro-ciclobutan-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1, en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable

11. Un proceso para producir un compuesto benzoxazinona sustituida, dicho proceso comprende:

poner en contacto una benzoxazinona de N-arilalquilo de formula



en donde

A₁ es un grupo saliente;

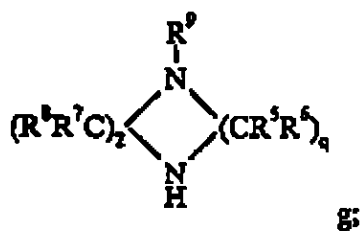
Z, Y, R¹, R³, R⁴, m, n y p son como se definen en la reivindicación 1;

R² es arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por (R¹⁰)_t, en donde

t es de 0 a 4;

cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonamino,

con un compuesto heterocíclico de formula

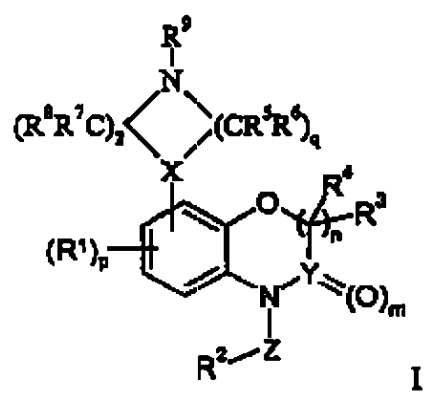


en donde.

q es de 1 a 3; y

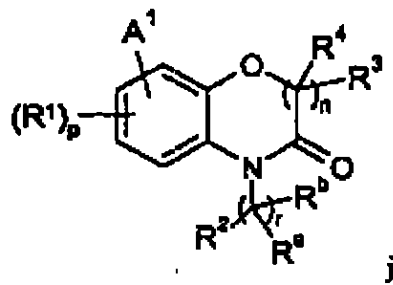
cada uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R⁵ y R⁶ junto con uno de R⁷, R⁸ y R⁹ pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros,

en presencia de un catalizador de paladio, para producir el compuesto benzoxazinona N-arilalquilo heterociclilo sustituido de la formula

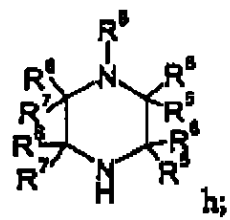


12. El proceso de la reivindicación 11, dicho proceso comprende:

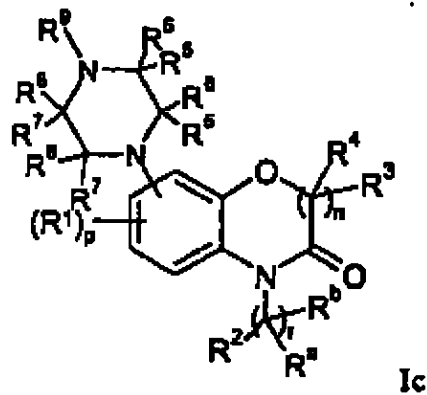
contactar una benzoxazinona de N-arilalquilo de formula



con el compuesto heterocíclico de formula



de forma que el compuesto benzoxazinona de N-arilalquilo heterociclilo-sustituido es de formula



y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, n, p, r y t son como se describen en la reivindicación 11

13. El proceso de la reivindicación 11, en donde los grupos salientes A¹ son halógeno.
14. El uso de uno o más compuestos de cualquier reivindicación 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un estado de enfermedad del sistema nervioso central.
15. El uso de la reivindicación 14, en donde el estado de enfermedad se selecciona de psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastorno del déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.
16. El uso de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno del tracto intestinal.
17. La invención como se describe hasta aquí.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21488	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No PCT/EP 03/2278	International filing date (day/month/year) 04.11.2003	Priority date (day/month/year) 08.11.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D265/36		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of 10 sheets		
3. This report contains indications relating to the following items I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		

Date of submission of the demand 05.05.2004	Date of completion of this report 15.09.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Scruton-Evans, I Telephone No. +49 89 2399-8272 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No

PCT/EP 03/12278

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*)

Description, Pages

1-65 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 received on 02 08 2004 with letter of 30.07.2004

- 2 With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language , which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55.3)

- 3 With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination 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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos
☐ the drawings, sheets

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

- 6 Additional observations, if necessary

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/12278

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos 1,5-8 (partly)
because
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos 1,5-8(partly)
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-17
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes.	Claims	1-17
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-17
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 1,5-8(partly) were not searched (see PCT/ISA/210) in as far as the term "prodrug" is concerned, and thus will not form the subject matter of this opinion.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents cited in the search report are referred to in this communication;

- D1: WO 03 095434 A (HOFFMANN LA ROCHE) 20 November 2003 (2003-11-20)
- D2: BROMIDGE S M ET AL: 'Phenyl benzenesulfonamides are novel and selective 5-HT₆ antagonists: identification of N-(2,5-dibromo-3-fluorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzenesulfonamide (SB-357134)' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 1, 8 January 2001 (2001-01-08), pages 55-58, XP004225321 ISSN: 0960-894X
- D3: WO 01 14330 A (TULP MARTINUS T M ;VLIET BERNARD J VAN (NL); HES ROELOF VAN (NL);) 1 March 2001 (2001-03-01)
- D4: US-A-4 902 335 (KUME TOYOHICO ET AL) 20 February 1990 (1990-02-20)
- D5: WO 03 014097 A (HOFFMANN LA ROCHE) 20 February 2003 (2003-02-20)
- D6: US-A-5 955 470 (GITTOS MAURICE W) 21 September 1999 (1999-09-21)
- D7: EP-A-0 478 446 (ADIR) 1 April 1992 (1992-04-01)
- D8: WO 02 34754 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT ;RAMI HARSHAD KANTILAL (GB); VONG ANTO) 2 May 2002 (2002-05-02)

D1 and D5 were published after the priority date or filing date of the present application, and will not be taken into consideration for this opinion.

With regard to the requirement for novelty (Article 33(2) of the PCT), the compounds of the present application are novel with respect to all of the prior arts D2-D4, D6-D8 either on account of the core structure, or the cyclic group attached to the benzoring. Article

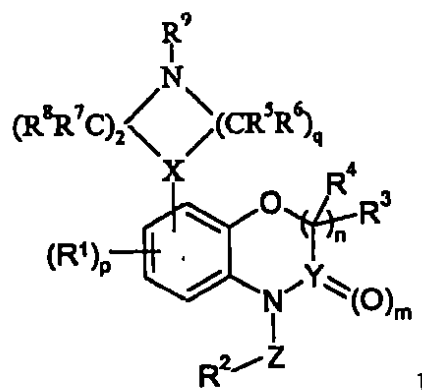
33(2) of the PCT is thus satisfied.

With regard to the requirement for inventive step (Article 33(3) of the PCT), the compounds of the present application are described as being 5HT modulators. Data given on pages 63-65 shows that for certain examples, this activity has been demonstrated. The prior arts D2,D3,D6,D7 and D8 all disclose compounds with a 5-hydroxytryptamine modulating effect. From the prior arts D3,D6,D7 and D8, certain structural similarities can be observed, but it cannot be said with any degree of accuracy that the man skilled in the art, faced with the problem of providing further novel compounds with this activity would have been unambiguously led to prepare the compounds of the present application. Thus Article 33(3) of the PCT can be considered to have been satisfied for those compounds prepared and tested, and a reasonable generalisation thereof. It is noted that the definitions of optionally substituted have been included into the claims according to those given on page 8 of the description, but that these do not correspond to those stated on page 16, and that the definitions "heteroaryl" and "aryl" still remain in the claims..

Claim 17 should be deleted as being superfluous and unclear (Article 6 PCT).

Claims

1. A compound of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof,

wherein:

Y is C or S;

m is 1 when Y is C and m is 2 when Y is S;

n is 1 or 2;

p is from 0 to 3;

q is from 1 to 3;

Z is $-(CR^aR^b)_r-$ or $-SO_2-$, where each of R^a and R^b is independently hydrogen or alkyl;

r is from 0 to 2;

X is CH or N;

WO 21488

- 67 -

each R^1 is independently halo, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, alkoxy, cyano, $-S(O)_s-$, R^c , $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, or $-C(=O)-R^c$, where each of R^c and R^d is independently hydrogen or alkyl;

s is from 0 to 2;

R^2 is aryl or heteroaryl which are optionally substituted by $(R^{10})_t$, wherein

t is from 0 to 4;

each R^{10} is independently hydrogen, halo, alkyl, alkoxy, cyano, nitro, amino, urea or ethanesulfonylamino;

each of R^3 and R^4 is independently hydrogen or alkyl, or R^3 and R^4 together with their shared carbon may form a cycloalkyl ring of 3 to 6 members; and

each of R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is independently hydrogen or alkyl, or one of R^5 and R^6 together with one of R^7 , R^8 and R^9 and the atoms therebetween may form a ring of 5 to 7 members.

2. A compound of claim 1

wherein:

Y is C or S;

m is 1 when Y is C and m is 2 when Y is S;

n is 1;

p is from 0 or 1;

q is 2;

Z is $-(CR^aR^b)_r$, where each of R^a and R^b is independently hydrogen or alkyl;

r is 1;

VB/IG 30.07.2004

AMENDED SHEET

68

X is N;

R^2 is aryl or heteroaryl which are optionally substituted by $(R^{10})_t$, wherein

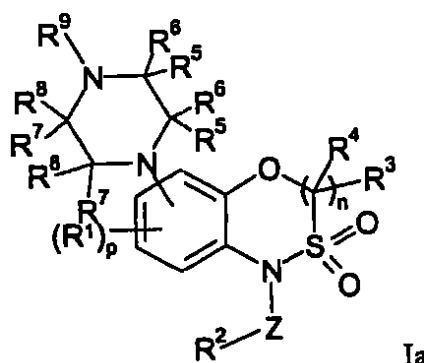
t is from 0 to 4;

each R^{10} is independently hydrogen, halo, alkyl, alkoxy, cyano, nitro, amino, urea or ethanesulfonylamino;

each of R^3 and R^4 is independently hydrogen or alkyl, or R^3 and R^4 together with their shared carbon may form a cycloalkyl ring of 3 to 6 members; and

each of R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is independently hydrogen or alkyl.

3. The compound of claim 2, wherein each of R^a and R^b is independently hydrogen or methyl; R^2 is optionally substituted phenyl, naphthyl or optionally substituted pyridine; each of R^3 and R^4 is independently hydrogen or methyl, or R^3 and R^4 together form a cyclobutyl ring.
4. The compound of claim 3, wherein R^2 is 2-halophenyl, 3-halophenyl, 4-halophenyl, naphthyl-2-yl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 3-nitrophenyl, 3-aminophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-ureaphenyl, 3-methylsulfonylamino-phenyl or pyridine-4-yl.
5. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula



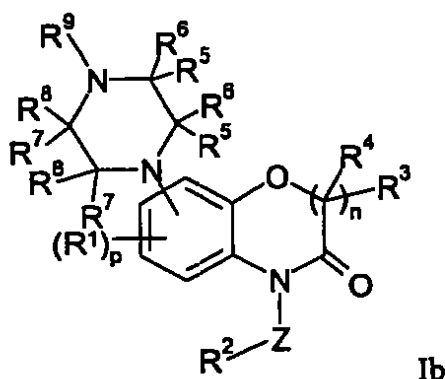
or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , n, and p are as defined in claim 1.

64

WO 21488

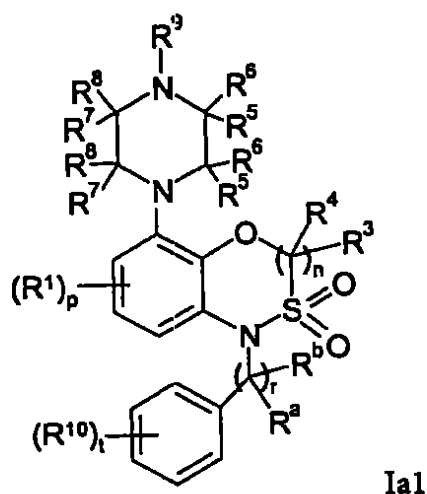
- 69 -

6. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n, and p are as defined in claim 1.

7. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula



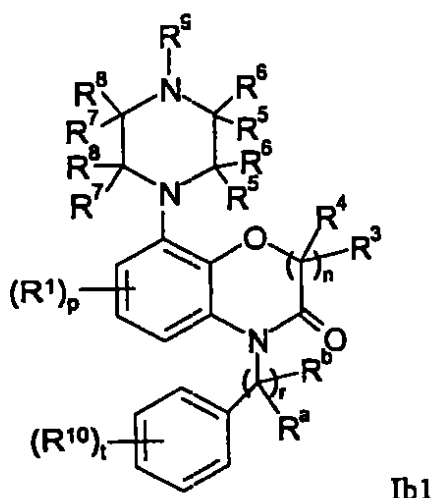
or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^a, R^b, n, r and p are as defined in claim 1, and wherein t is from 0 to 4; and each R¹⁰ independently is hydrogen, halo alkyl, alkoxy, cyano, nitro, amino, urea or ethanesulfonylamino.

VB/IG 30.07.2004

AMENDED SHEET

67

8. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b , n , r and p are as defined in claim 1, and wherein t is from 0 to 4; and each R^{10} independently is hydrogen, halo alkyl, alkoxy, cyano, nitro, amino, urea or ethanesulfonylamino.

9. The compound of claim 1 to 8, wherein said compound is selected from:

4-benzyl-6-methyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
 4-benzyl-6-methoxy-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
 4-(2-fluoro-benzyl)-6-methoxy-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
 4-(2-chloro-benzyl)-6-methoxy-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
 4-(3-chloro-benzyl)-6-methoxy-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
 4-benzyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
 4-benzyl-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
 4-(2-fluoro-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
 4-(4-fluoro-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

VB/IG 30.07.2004

AMENDED SHEET

65

- 71 -

4-(4-chloro-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-(4-fluoro-benzyl)-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-(2-fluoro-benzyl)-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-(2-chloro-benzyl)-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-(4-chloro-benzyl)-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
6-fluoro-4-naphthalen-2-ylmethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-(3-chloro-benzyl)-6-fluoro-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
3-(3-oxo-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethyl)-benzonitrile;
4-(3-fluoro-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-benzyl-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
(R)-4-benzyl-2-methyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-Benzyl-6-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-(4-Fluoro-benzyl)-6-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
(S)-4-Benzyl-2-methyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
8-Piperazin-1-yl-4-pyridin-4-ylmethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-Benzyl-6-methyl-8-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-Benzyl-8-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-(1-Phenyl-ethyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-(3-Methoxy-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-(3-Nitro-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
4-(3-Amino-benzyl)-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
VB/IG 30.07.2004

AMENDED SHEET

69

- 72 -

3-(3-Oxo-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethyl)-benzonitrile;

N-[3-(3-Oxo-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethyl)-phenyl]-methanesulfonamide;

4-(4-Fluoro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

4-(3-Fluoro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

[3-(3-Oxo-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethyl)-phenyl]-urea;

4-(3-Chloro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

4-Benzyl-8-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

4-(4-Chloro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

4-Benzyl-6-fluoro-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

4-(4-Chloro-benzyl)-6-fluoro-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

6-Fluoro-4-(3-fluoro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

6-Fluoro-4-(2-fluoro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

6-Fluoro-4-(4-fluoro-benzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one

4-(3-Chloro-benzyl)-6-fluoro-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

4-Benzyl-8-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

1-Benzyl-5-piperazin-1-yl-1H-benzo[1,3,4]oxathiazine 2,2-dioxide; and

4-Benzyl-2,2-spiro-cyclobutan-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one.

10. A pharmaceutical composition comprising an efficacious amount of the compound of claim 1 in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

11. A process for producing a substituted benzoxazinone compound, said process comprising:

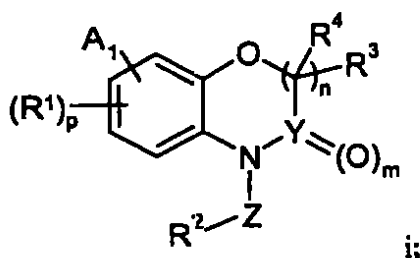
VB/IG 30.07.2004

AMENDED SHEET

70

- 73 -

contacting an N-arylalkyl benzoxazinone of the formula



wherein:

A_1 is a leaving group;

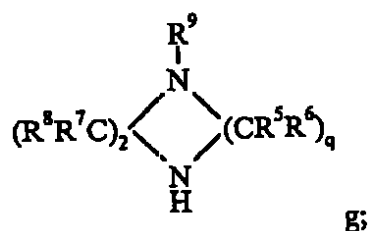
Z, Y, R^1 , R^3 , R^4 , m, n, and p are as defined in claim 1;

R^2 is aryl or heteroaryl which is optionally substituted by $(R^{10})_t$, wherein

t is from 0 to 4;

each R^{10} is independently hydrogen, halo, alkyl, alkoxy, cyano, nitro, amino, urea or ethanesulfonylamino;

with a heterocyclic compound of the formula:



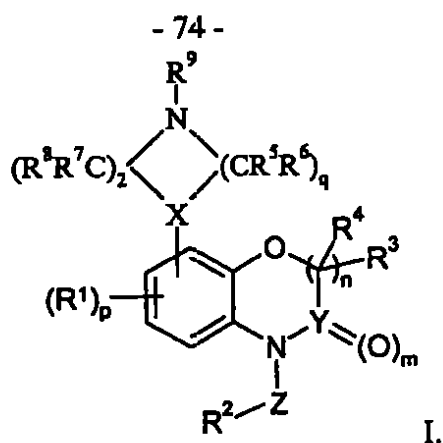
wherein:

q is from 1 to 3; and

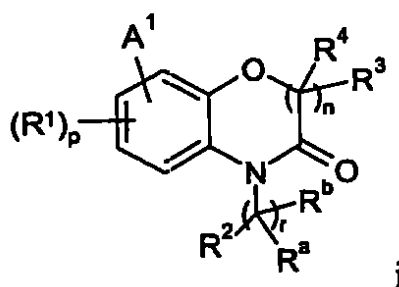
each of R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is independently hydrogen or alkyl, or one of R^5 and R^6 together with one of R^7 , R^8 and R^9 may form a ring of 5 to 7 members;

in the presence of a palladium catalyst to produce the heterocyclyl-substituted N-arylalkyl benzoxazinone compound of the formula:

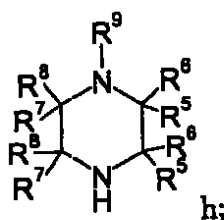
VB/IG 30.07.2004



12. The process of claim 11, said process comprising:
contacting an N-arylalkyl benzoxazinone of the formula

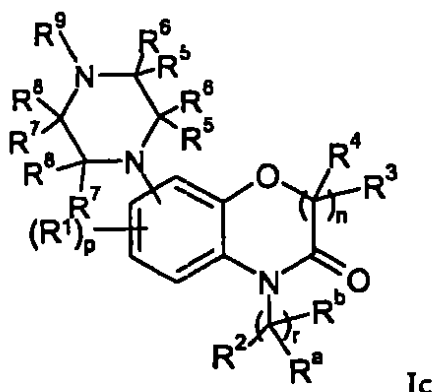


with the heterocyclic compound of the formula



such that the heterocyclyl-substituted N-arylalkyl benzoxazinone compound is of the formula:

- 75 -



and $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, n, p, r$ and t are as described in claim 11.

13. The process of claim 11, wherein the leaving groups A^1 is halo.

14. Use of one or more compounds of any claim 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a central nervous system disease state.

15. The use of claim 14, wherein the disease state is selected from psychoses, schizophrenia, manic depressions, neurological disorders, memory disorders, attention deficit disorder, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Huntington's disease.

16. Use of one or more compound of any claim 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disorder of the gastrointestinal tract.

17. The invention as hereinbefore described.

VB/IG 30.07.2004

AMENDED SHEET

73

71

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

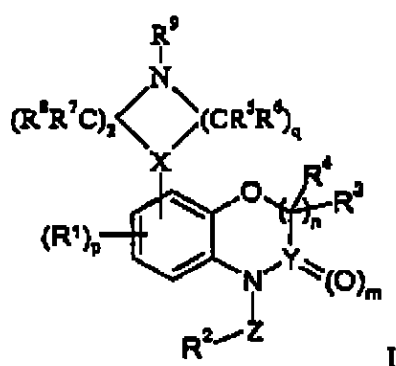
~~74~~

BENZOXAZINONAS SUSTITUIDAS Y USOS DE LAS MISMAS

72

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



y sales o pro-fármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ m, n, p y q son tal como se definen aquí. La invención también proporciona métodos para la preparación, composiciones que lo comprenden, y métodos para el uso de compuestos de Fórmula I.

78

BENZOXAZINONAS SUSTITUIDAS Y USOS DE LAS MISMASCaso 21488

Esta invencion se refiere a compuestos benzoxazinona
sustituidos, y composiciones asociadas, métodos para su uso
como agentes terapéuticos, y métodos de preparación de los
5 mismos.

Las acciones de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) como un
neurotransmisor modulador principal en el cerebro están me-
diadas a través de un número de familias de receptores lla-
mados 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, y 5-HT7.
10 Basándose en el alto nivel de mRNA del receptor 5-HT6 en el
cerebro, se ha indicado que el receptor 5-HT6 puede jugar
un papel en la patología y tratamiento de trastornos del
sistema nervioso central. En particular, los ligandos se-
lectivos de 5-HT2 y 5-HT6 se han identificado como poten-
15 cialmente útiles en el tratamiento de ciertos trastornos
del SNC tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de
Huntington, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psico-
sis, epilepsia, trastornos obsesivos compulsivos, cambios
de humor, migraña, enfermedad de Alzheimer (potenciación de
20 la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos de
la alimentación tales como anorexia, bulimia y obesidad,
ataques de pánico, acatisia, trastorno de hiperactividad y
déficit de atención (ADHD), síndrome del déficit de aten-
ción (ADD), dependencia de drogas de abuso tales como co-
25 caína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia, y
también trastornos asociados con daños espinales y/o lesio-
nes cerebrales tales como hidrocefalia. Estos compuestos
también se espera que sean útiles en el tratamiento de

5

10

de fórmula:



mismo,

en donde:

Y es C ó S;

m es 1 cuando Y es C y m es 2 cuando Y es S;

n es 1 ó 2;

p es de 0 a 3;

q es de 1 a 3;

75

Z es $-(CR^aR^b)_r-$ or $-SO_2-$, donde cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo;

r es de 0 a 2;

X es CH ó N;

5 cada R^1 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ciano, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, o

10 $-C(=O)-R^c$, donde cada uno de R^c y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

s es de 0 a 2;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo, o R^3 y R^4 junto con su carbono compartido puede formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

20 cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 junto con uno de R^7 , R^8 y R^9 y los átomos de en medio pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros.

Otros objetos de la presente invención son:

(11) Un compuesto de (1)

en donde:

25 Y es C ó S;

m es 1 cuando Y es C y m es 2 cuando Y es S;

n es 1;

p es de 0 ó 1;

~~73~~

q es 2;

Z es $-(CR^aR^b)_r$, donde cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo;

r es 1;

5 X es N;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo, o R^3 y R^4 junto con su carbono compartido pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

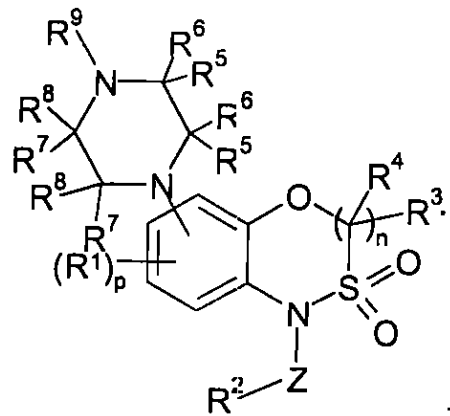
cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo.

15 (iii) El compuesto de (ii), en donde cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o metilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo o piridina opcionalmente sustituidos; cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o metilo, o R^3 y R^4 juntos forman un anillo ciclobutilo.

20 (iv) El compuesto de (iii), en donde R^2 es 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, naftilen-2-ilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3-metoxifenilo, 3-ureaifenilo, 3-metilsulfonilamino-fenilo o piridina-4-ilo.

25 (v) El compuesto de (i), en donde dicho compuesto es de la fórmula

5



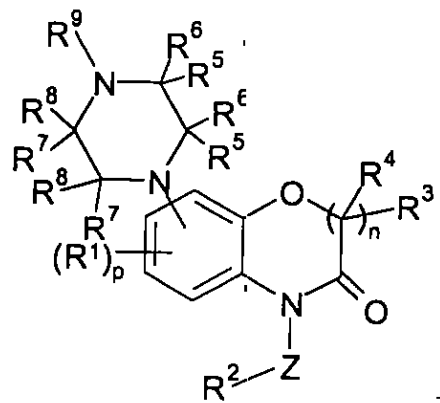
Ia

o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n, y p son como se definen en (1).

10

(vi) El compuesto de (1), en donde dicho compuesto es de la fórmula

15



Ib

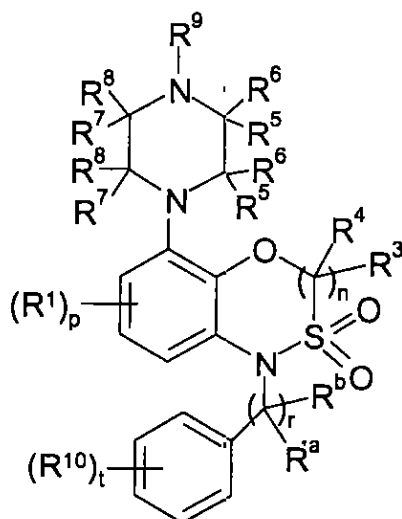
20

o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n, y p son tal como se definen en (1).

(vii) El compuesto de (1), en donde dicho compuesto es de fórmula

25

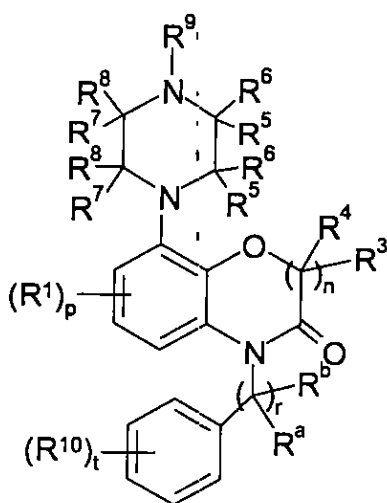
78



Ia1

o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b , n , r y p son tal como se definen en (i), y en donde t es desde 0 a 4; y cada R^{10} independientemente es hidrógeno, halo alquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonilamino.

(viii) El compuesto de (i), en donde dicho compuesto es de la fórmula



Ib1

o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b , n , r y p

84

son tal como se definen en (i), y en donde t es de 0 a 4; y cada R¹⁰ independientemente es hidrógeno, halo alquilo, alcoilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonilamino.

(ix) El compuesto de (i) a (viii), en donde dicho compuesto se selecciona de:

4-bencil-6-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-bencil-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

10 4-(2-fluoro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(2-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

15 4-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-bencil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-bencil-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

20 4-(2-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(4-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(4-cloro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

25 4-(4-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(2-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

4-(2-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(4-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

5 6-fluoro-4-naftalen-2-ilmetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(3-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

10 3-(3-oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-
4-ilmetil)-benzonitrilo;

4-(3-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-bencil-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

15 (R)-4-bencil-2-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-Bencil-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(4-Fluoro-bencil)-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

20 (S)-4-Bencil-2-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

8-Piperazin-1-il-4-piridin-4-ilmetil-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-Bencil-6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-
25 benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-Bencil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-(1-Fenil-etil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-

3-ona;

4-(3-Metoksi-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-(3-Nitro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-

5 oxazin-3-ona;

4-(3-Amino-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

3-(3-Oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-
4-ilmetil)-benzonitrilo;

10 N-[3-(3-Oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]-
oxazin-4-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida;

4-(4-Fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

15 4-(3-Fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

[3-(3-Oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]-
oxazin-4-ilmetil)-fenil]-urea;

4-(3-Cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

20 4-Bencil-8-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

4-(4-Cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

25 4-Bencil-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(4-Cloro-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-
il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

6-Fluoro-4-(3-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-

11-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

6-Fluoro-4-(2-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-
11-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

6-Fluoro-4-(4-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-
5 11-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

4-(3-Cloro-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-
11-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-Bencil-8-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona;

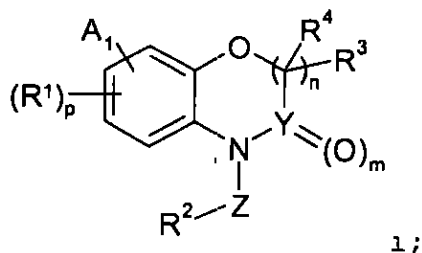
10 1-Bencil-5-piperazin-1-il-1H-benzo[1,3,4]oxatiazina
2,2-dióxido; y

4-Bencil-2,2-spiro-ciclobutan-8-piperazin-1-il-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona.

(x) Una composición farmacéutica que comprende una can-
15 tidad eficaz del compuesto de (1) en mezcla con un vehículo
farmacéuticamente aceptable.

(xi) Un proceso para la producción de un compuesto ben-
zoxazinona sustituido, comprendiendo dicho proceso:

poner en contacto una N-arilalquil benzoxazinona de la
20 fórmula



25 en donde:

A₁ es un grupo saliente;

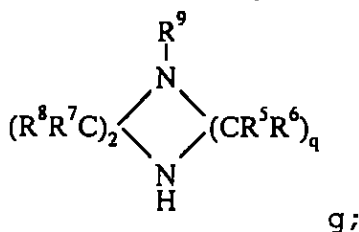
Z, Y, R¹, R³, R⁴, m, n, y p son tal como se definen en
(1);

R^2 es arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por $(R^{10})_t$, en donde

t es de 0 a 4;

cada R^{10} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonilamino;

con un compuesto heterocíclico de la fórmula:

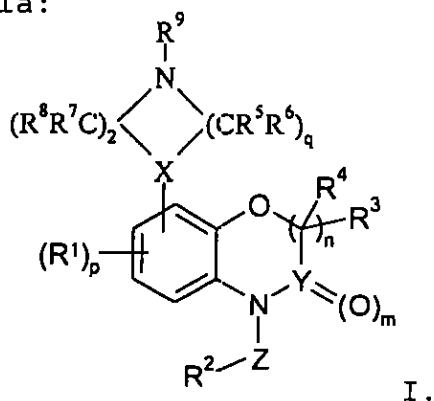


en donde:

q es de 1 a 3; y

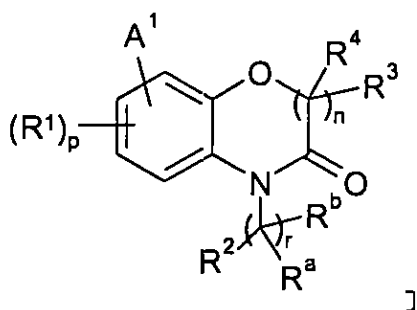
cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 junto con uno de R^7 , R^8 y R^9 puede formar un anillo de 5 a 7 miembros;

en presencia de un catalizador de paladio para producir el compuesto heterocíclico-sustituido N-arilalquil benzoxazinona de la fórmula:



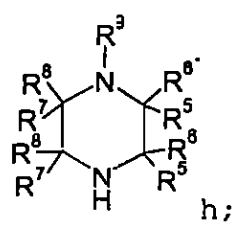
(x11) El proceso de (x1), dicho proceso comprende:

poner en contacto una N-arilalquil benzoxazinona de fórmula



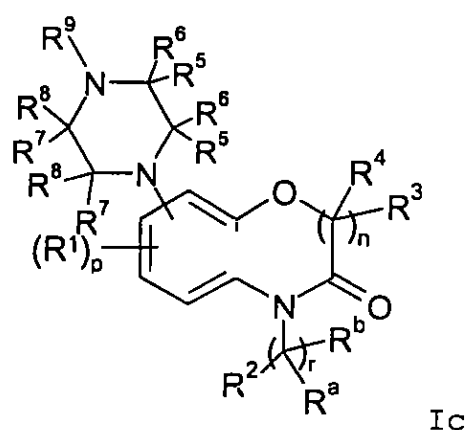
5

con el compuesto heterocíclico de fórmula



10

tal que el compuesto heterociclilo-sustituido N-arilalquil benzoxaninona es de la fórmula:



15

20 y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, n, p, r y t son tal como se describen en (xi).

(xiii) El proceso de (xi), en donde el grupo saliente A¹ es halo.

(xiv) Uso de uno o más compuestos de cualquiera de (i) a (ix) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un estado enfermivo del sistema nervioso central.

(xv) El uso de (xiv), en donde la enfermedad se selec-

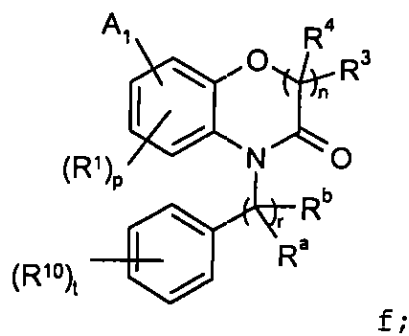
85

ción de psicosis, esquizofrenia, depresiones maniacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno del déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

(Avi) Uso de uno o más compuestos de cualquiera de (i) a (ix) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno del tracto gastrointestinal.

La invención también proporciona métodos para la preparación, composiciones que comprenden, y métodos de uso de los compuestos anteriormente mencionados. Los métodos de la invención comprenden, en una realización,

(a) poner en contacto una N-arilalquil benzoxazinona de la fórmula



f;

en donde:

A₁ es un grupo saliente,

n es 1 ó 2;

p es de 0 a 3;

r es de 0 a 2;

t es de 0 a 4;

cada uno de R^a y R^b es independientemente hidróge-

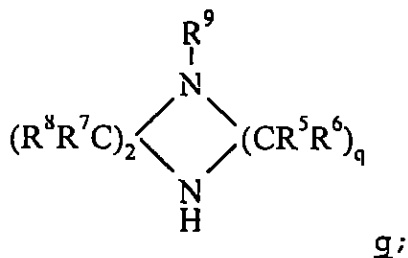
86

no o alquilo;

cada R^1 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ciano, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, o $-C(=O)R^c$, donde cada uno de R^c y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo y s es de 0 a 2; cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo; y

cada R^{10} es independientemente halo, alquilo, alcoxilo o ciano;

con un compuesto heterocíclico de la fórmula:



en donde:

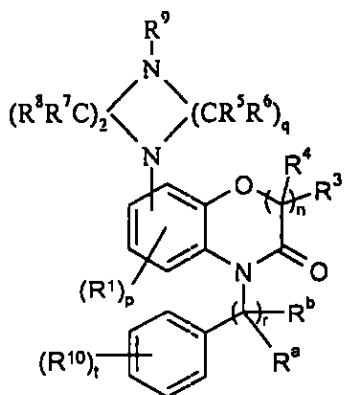
q es de 1 a 3; y

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 junto con uno de R^7 , R^8 y R^9 pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros;

en presencia de un catalizador de paladio para producir la heterociclilo-sustituída N-arilalquil benzovaninona de la fórmula:

87

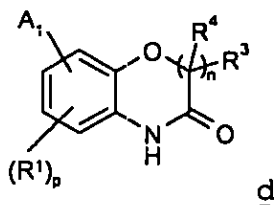
5



Id.

Los métodos pueden además comprender:

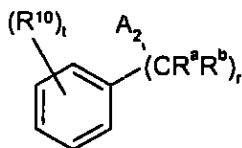
- (b) poner en contacto una benzoxazinona de la fórmula
- 10 la:



d

- 15 en donde n, p, A₁, R¹, R³ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente,

con un agente alquilante de la fórmula:



e

20

en donde:

A₂ es un grupo saliente y puede ser el mismo o diferente de A₁; y

r, τ, R^a, R^o y R¹⁰ son tal como se describen en

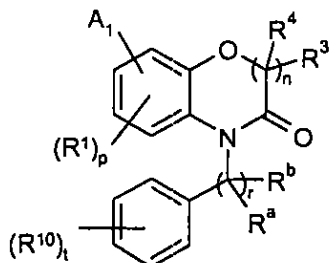
25

(a);

para producir la N-arilalquil benzoxazinona de la fórmula

98

88



5

f.

La invención proporciona compuestos benzoxazinona sustituidos, composiciones asociadas, métodos para su uso como agentes terapéuticos, y métodos de preparación de los mismos. En realizaciones específicas la invención proporciona compuestos piperazinil-sustituidos benzo[1,4]oxazina-3-ona y composiciones farmacéuticas asociadas, y métodos para usar los mismos en el tratamiento de enfermedades del SNC y enfermedades del tracto gastrointestinal.

A menos que se indique de otro modo, los siguientes términos usados en esta Solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas anteriormente. Se debe apuntar que, tal como se usa en la especificación y las reivindicaciones indexadas, las formas singulares "un", "una," y "el", "la" incluyen sus referentes en plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

"Agonista" se refiere a un compuesto que potencia la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

"Alquilo" indica la fracción hidrocarburo saturada ramificada o lineal monovalente, que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, con de uno a doce átomos de carbono.

91

"Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-
5 hexilo, octilo, dodecilo, y similares.

"Alquilenos" indica un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno,
10 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

"Alcoxilo" indica una fracción de la fórmula -OR, en donde R es una fracción alquilo tal como se define aquí. Ejemplos de fracciones alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, y similares.
15

"Antagonista" se refiere a un compuesto que disminuye o previene la acción de otro compuesto o sitio receptor.

"Ariilo" indica una fracción hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste de un anillo aromático mono, bi- o tricíclico. El grupo ariilo puede estar opcionalmente
20 sustituido tal como se define aquí. Ejemplos de fracciones ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo,
25

benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo, y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos

"Arilalquilo" y "Aralquilo", que se pueden usar indistintamente, indican un radical $-R^aR^b$ donde R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo tal como se define aquí; por ejemplo bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, y similares son ejemplos de arilalquilo.

"Cicloalquilo" indica una fracción carbocíclica saturada monovalente consistente de anillos mono- o bicíclicos. Cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a menos que se indique de otro modo. Ejemplos de fracciones cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

"Cicloalquilalquilo" indica una fracción de la fórmula $-R'-R''$, donde R' es alquileo y R'' es cicloalquilo tal como se define aquí.

"Heteroalquilo" indica un radical alquilo tal como se define aquí en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OR^a$, $-NR^bR^c$, y $-S(O)_nR^d$ (donde n es un número entero de 0 a 2), sobreentendiendo que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en donde R^a es hidrógeno, acilo, al-

92

quilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente uno del otro hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-hidroxi-metiletilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-hidroxi-metiletilo, 3-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo, 2-amino-etilo, 3-amino-propilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo, y similares.

"Heteroarilo" indica un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático conteniendo uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, ó S, los átomos del anillo restantes son C, sobreentendiendo que el punto de unión del radical heteroarilo estará en el anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se define aquí. Ejemplos de fracciones heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, benzimidazolilo, benzoo-

xazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazo-
lilo, benzopiraniilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo,
triazinilo, quinoxalinilo, pirinilo, quinazolinilo, quino-
lizinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepini-
5 lo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluyendo deriva-
dos parcialmente hidrogenados de los mismos.

Los términos "halo" y "halógeno", que se pueden usar
indistintamente, se refieren a un sustituyente flúor, clo-
ro, bromo, o yodo.

10 "Haloalquilo" indica un alquilo tal como se define aquí
en que uno o más hidrógenos se han reemplazado con el mismo
o diferentes halógenos. Haloalquilos ejemplares incluyen -
CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, perfluoroalquilo (por ejemplo, -
CF₃), y similares.

15 "Heterocicloamino" indica un anillo saturado en donde
al menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los
átomos del anillo restantes forman un grupo alquilenos.

"Heterociclilo" indica una fracción saturada monovalen-
te, consistente de uno a tres anillos, incorporando uno,
20 dos o tres o cuatro heteroátomos (elegidos de nitrógeno,
oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar op-
cionalmente sustituido tal como se define aquí. Ejemplos de
fracciones heterociclilo incluyen, pero no se limitan a,
piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homo-
25 piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo,
imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo,
pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo,
tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolini-

lo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolilidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrisoquinolinilo, y similares.

"Opcionalmente sustituido", cuando se usa en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo" o "heterociclilo", indica un arilo, fenilo, heteroarilo o heterociclilo que está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxilo, heteroalquilo, -COR (donde R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), - $(CR'R'')_n$ -COOR (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o $-(CR'R'')_n$ -CONR^aR^b (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

"Grupo saliente" indica el grupo con el significado convencionalmente asociado con él en la química de síntesis orgánica, esto es, un átomo o un grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupos

salientes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcano-
o arilenosulfoniloxilo, tal como metanosulfoniloxilo, eta-
nosulfoniloxilo, tiometilo, bencenosulfoniloxilo, tosiloxi-
lo, y tieniloxilo, dihalofosfiniloxilo, benciloxilo opcio-
5 nalmente sustituido, isopropiloxilo, aciloxilo, y simila-
res

"Modulador" indica una molécula que interactúa con una
diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a,
agonista, antagonista, y similares, tal como se definen
10 aquí.

"Opcional" o "opcionalmente" indican que el hecho o
circunstancia descrita a continuación puede pasar pero que
no necesariamente ocurre, y que la descripción incluye ca-
sos en que el evento o circunstancia ocurre y casos en los
15 que no.

"Enfermedad o estado enfermizo" indica cualquier enfer-
medad, condición, síntoma, o indicación.

"Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" in-
dica el disolvente que es inerte bajo las condiciones de
20 reacción que se describen en relación a la misma, incluyen-
do por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidro-
furano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de meti-
leno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato
de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, pro-
25 panol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, y si-
milares. A menos que se especifique lo contrario, los di-
solventes usados en las reacciones de la presente invención
son disolventes inertes.

"Farmacéuticamente aceptable" indica que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y ni biológicamente ni de otro modo indeseable incluye las que son aceptables para uso veterinario así como las de uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto indica sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define aquí, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

10 sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido camforsulfónico, 15 ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido láctico, ácido maléico, ácido málico, ácido malénico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, 20 ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, y similares, o

sales formadas cuando un protón ácido presente en los 25 compuestos originales se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de un metal alcalino, un ión alcalino-térreo, o un ión de aluminio; o coordinado con una base orgánica o inorgánica. Bases orgánicas aceptables incluyen

dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maléico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, zinc, y magnesio.

10 Se debería entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define aquí, de la misma sal de adición ácida.

Los términos "pro-fármaco" y "profármaco", que se pueden usar aquí indistintamente, se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco original activo de acuerdo con la fórmula I *in vivo* cuando tal pro-fármaco se administra a un sujeto mamífero. Profármacos de un compuesto de fórmula I se preparan por modificación de uno o más grupo(s) funcionales presentes en el compuesto de fórmula I en que una vía de modificación(es) puede ser la escisión *in vivo* para liberar el compuesto original. Profármacos incluyen compuestos de fórmula I en donde un grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo en un compuesto de Fórmula I está unido a cualquier grupo que se pueda escindir *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo libre, amino, o sulfhidrilo, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato, y

15

20

25

benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en compuestos de fórmula I, N-acil derivados (por ejemplo N-acetil) bases de N-Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos amino funcionales, oximas, acetales, cetales y enol ésteres de cetona y grupos funcionales aldehído en compuestos de Fórmula I, y similares, ver Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" pl-92, Elsevier, New York-Oxford (1985), y similares.

10 "Grupo protector" o "grupo de protección" indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional tal que una reacción química se puede llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo sin proteger en el significado convencionalmente asociado
15 con él en química de síntesis. Ciertos procesos de esta invención residen en que los grupos protectores bloqueen átomos de nitrógeno y/o oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se usan aquí indistintamente y se refieren a aquellos grupos orgánicos que intentan proteger el átomo de nitrógeno de reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxilo, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), y similares. Los entendidos en el campo
25 entenderán como elegir un grupo dependiendo de su facilidad

Acc

de eliminación y de la capacidad de ser acorde con las siguientes reacciones.

"Solvatos" indican formas de adición de disolvente que contienen tanto cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en que el agua mantiene su estado molecular como H_2O , siendo tal combinación capaz de formar uno o más hidratos.

"Sujeto" indica mamíferos y no mamíferos. Mamíferos indica cualquier miembro de la clase mamíferos incluyendo, pero no limitándose a, humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos, animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones, y conejillos de india; y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, y similares. El término "sujeto" no denota una edad o sexo en particular.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" indica una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuti-

camente efectiva" variará dependiendo del compuesto, el estado de la enfermedad a tratar, la gravedad o la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del paciente, la vía y forma de administración, el juicio del médico practicante
5 o practicante veterinario, y otros factores.

Los términos "aquel definido anteriormente" y "aquellos definidos anteriormente" cuando nos referimos a una variable incorpora por referencia a la definición amplia de la variable así como se prefiera, definiciones más preferidas
10 y las más preferidas, si las hubiera.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad que incluya:

(1) prevenir la enfermedad, esto es causar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede haber estado expuesto o predispuesto a la
15 enfermedad, pero que aún no tiene experiencias o desarrolla síntomas de la enfermedad.

(11) inhibir la enfermedad, esto es, parando el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o

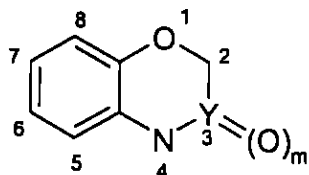
(111) aliviando la enfermedad, esto es, causando la
20 regresión temporal o permanente de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Los términos "tratar", "poner en contacto" y "reaccionar" cuando se refiere a una reacción química indica la adición o mezcla de dos o más reactivos bajo las condiciones apropiadas para producir el producto deseado y/o indi-
25 cado. Se debería apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado no tiene porque resultar necesariamente directamente de la combinación de dos reacti-

vos que se añadieron inicialmente, esto es, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla que al final conducen al producto deseado y/o indicado.

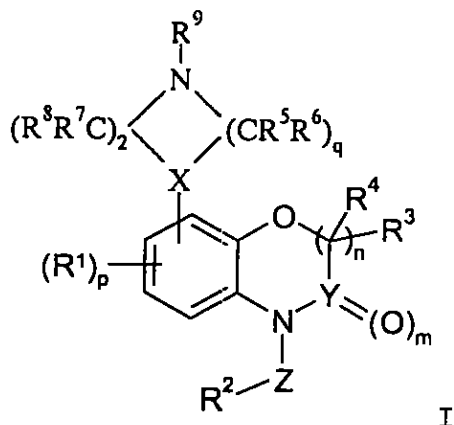
En general, La nomenclatura usada en esta solicitud se basa en AUTONOMTM v.4.0, un sistema informatizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática IUPAC. Por conveniencia, la numeración IUPAC de las posiciones de los compuestos benzoxazinona representativos descrita aquí se muestra en esta fórmula:

10



La invención proporciona compuestos de la fórmula general:

15



20

y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de las mismas,

en donde:

25

- Y es C ó S; preferiblemente Y es C;
- m es 1 cuando Y = C, y m es 2 cuando Y =S;
- n es 1 ó 2; preferiblemente n es 1;
- p es de 0 a 3; preferiblemente p es 1;

q es de 1 a 3; preferiblemente q es 2;

Z es $-(CR^aR^b)_r-$ o $-SO_2-$ donde cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo; preferiblemente Z es $-(CR^aR^b)_r-$ y preferiblemente R^a y R^b son hidrógeno;

r es desde 0 a 2; preferiblemente r es 2;

X es CH ó N; preferiblemente X es N;

Cada R^1 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ciano, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^a$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, o $-C(=O)R^c$, donde cada uno de R^c y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo; preferiblemente cada R^1 es independientemente halo, alquilo, o alcoxilo;

s es de 0 a 2;

R^2 es arilo o heteroarilo; preferiblemente R^2 es arilo, y más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o naftilo tal como 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, naftilen-2-ilo o 4-cianofenilo;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo, o R^3 y R^4 junto con su átomo de carbono compartido pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 junto con uno de R^7 , R^8 y R^9 junto con átomos de en medio pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros.

104

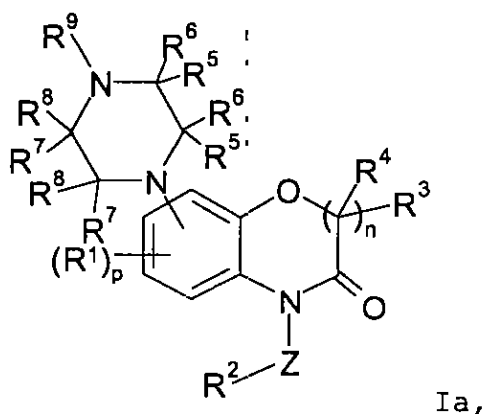
preferiblemente R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno;

En realizaciones donde cualquiera de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b son alquilo, éstos preferiblemente son alquilo inferior tal como (C_1-C_6) alquilo, y más preferiblemente (C_1-C_4) alquilo.

Se debe entender que el alcance de esta invención abarca no sólo a los diferentes isómeros que puedan existir sino también a las diferentes mezclas de isómeros que se pueden formar. Además, el alcance de la presente invención abarca los solvatos y sales de los compuestos de Fórmula I.

En ciertas realizaciones, Z es $-(CR^aR^b)_r-$, X es N, y q es 2. R^2 en tales realizaciones puede comprender, por ejemplo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, naftilen-2-ilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3-metoxifenilo, 3-ureafenilo, o 3-metilsulfonilamino-fenilo. X en varias realizaciones se puede localizar en la posición 8 del sistema de anillos benzoxazinona. En otras realizaciones X se puede localizar en la posición 6 del sistema de anillos benzoxazinona.

En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula I pueden ser de fórmula Ia:

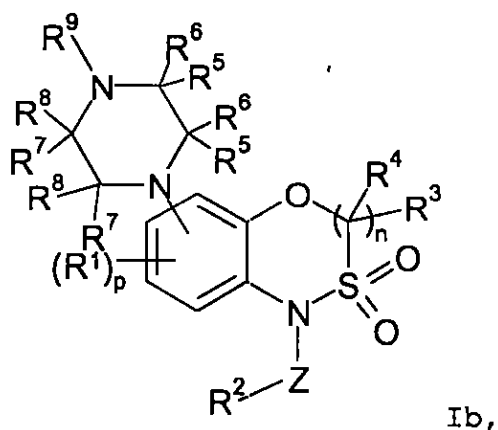


en donde Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n, y p son tal como se definen aquí.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula I pueden ser de fórmula Ib:

5

10



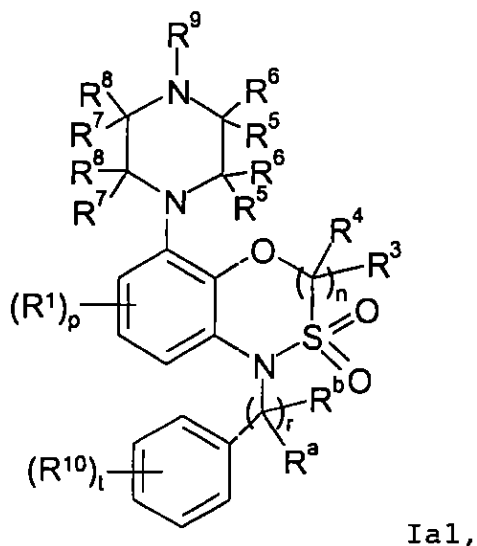
en donde Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n, r y p son tal como se definen aquí.

15

En algunas realizaciones preferidas presentes, los compuestos de fórmula I pueden ser de fórmula Ia1:

20

25

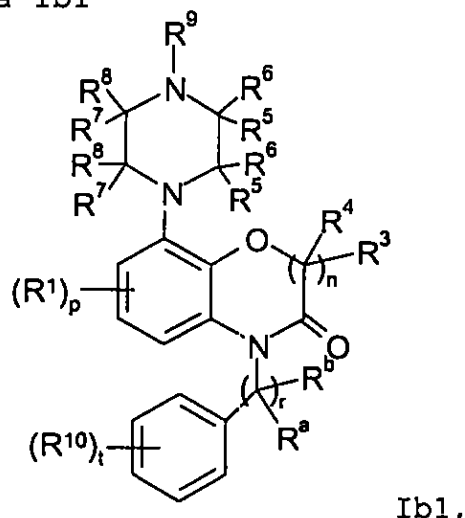


en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^a, R^b, n, r y p son tal como se definen aquí, y en donde.

t es de 0 a 4; preferiblemente t es 1; y

cada uno de R^{10} independientemente es halo, alquilo, alcoxilo, carbamilo, alquilsulfonamido, o ciano; preferiblemente R^{10} es halo o alcoxilo.

En aún otras realizaciones, los compuestos sujeto pueden ser de fórmula Ib1

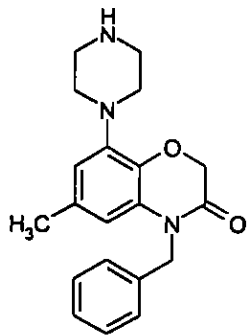
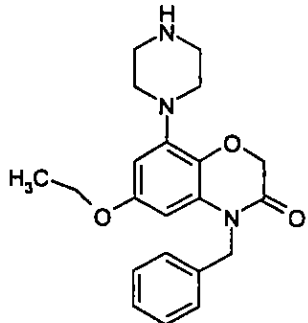
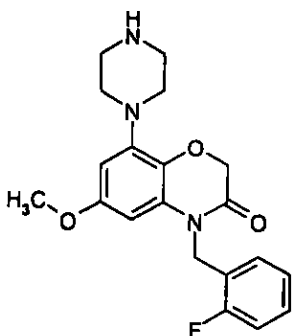
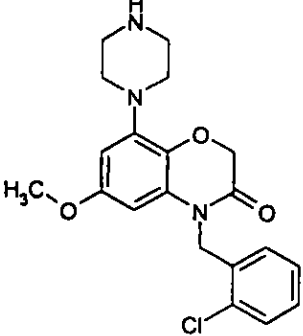


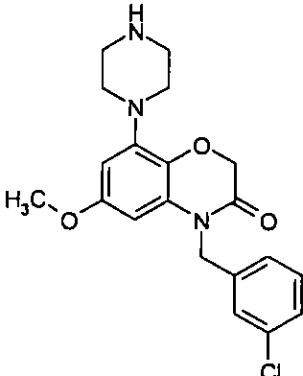
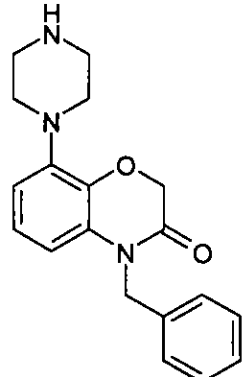
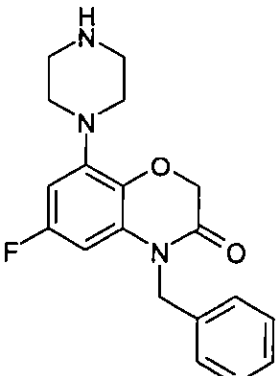
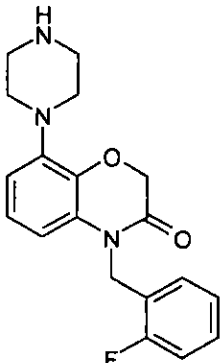
en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a , R^b , n , r , p y t son tal como se definen aquí. En realizaciones específicas de fórmula Ib1, R^1 puede ser halo, metilo o metoxilo, R^3 y R^4 pueden ser independientemente hidrógeno o metilo junto con su átomo de carbono compartido forman un grupo ciclobutilo, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , puede ser cada uno independientemente hidrógeno o metilo, R^a y R^b cada uno independientemente puede ser hidrógeno o metilo, y cada R^{10} puede ser hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, urea, metoxilo o metanosulfonilamino.

Los compuestos representativos de acuerdo con la invención se muestran en la Tabla 1. Los datos de punto de fusión en la Tabla 1 son para las sales hidrocioruro de los compuestos mostrados a menos que se indique lo contrario.

407

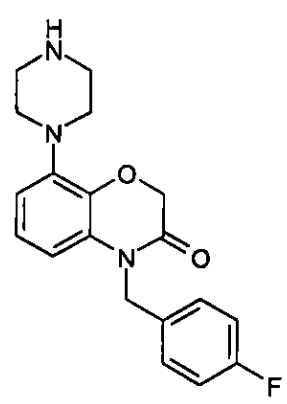
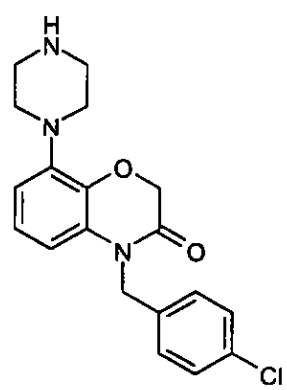
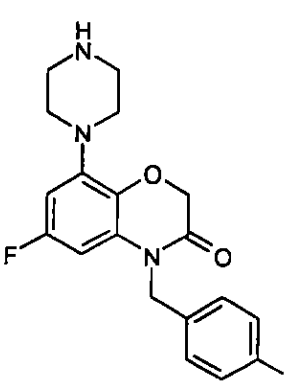
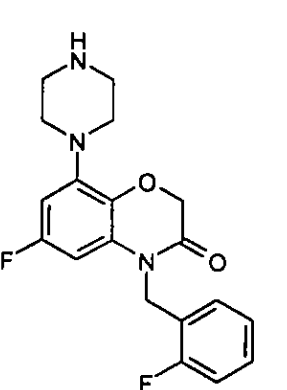
TABLA 1

#	Estructura	Nombre (AUTONOM)	Pf, °C o M+H	Ejem plo
1		4-bencil-6-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	256,8- 263,9	1
2		4-bencil-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	354	1
3		4-(2-fluoro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	268,1- 271,0	1
4		4-(2-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	286,9- 288,9	1

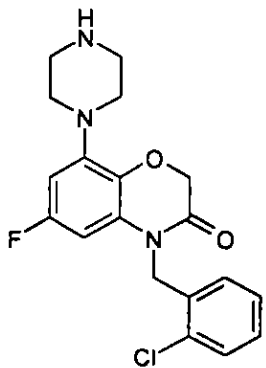
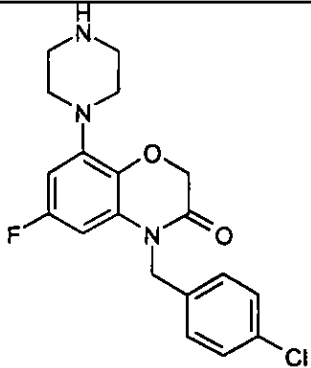
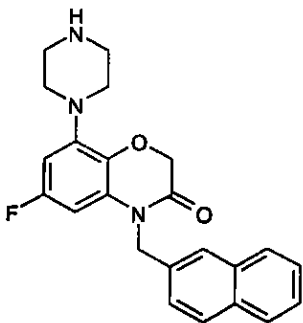
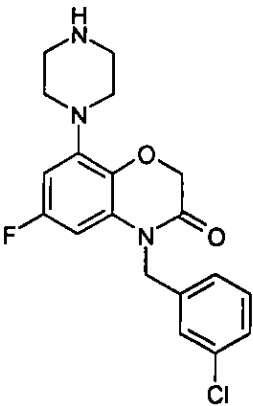
5		4-(3-cloro-bencil)- 6-metoxi-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	55,2- 58,8, M+H= 388	1
6		4-bencil-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	235,9- 236,2	1
/		4-bencil-6-fluoro-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	268,2- 268,3	1
8		4-(2-fluoro-bencil)- 8-piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	236,0- 244,5	1

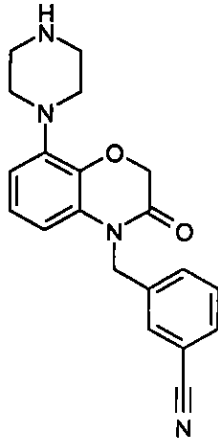
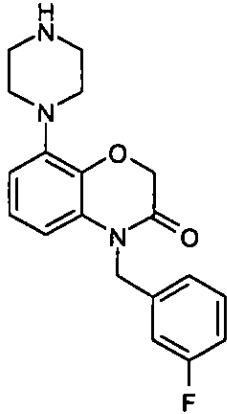
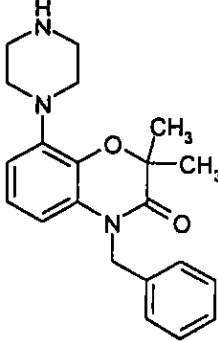
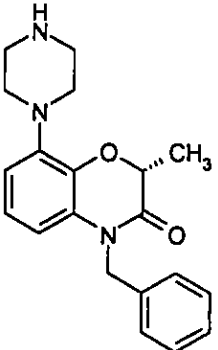
109

107

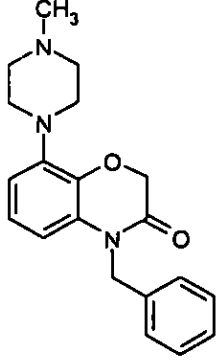
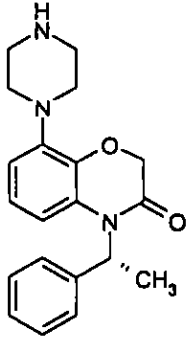
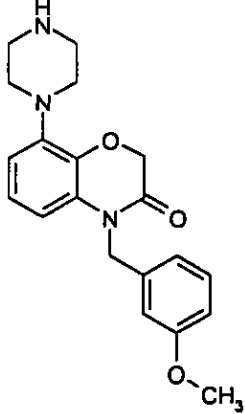
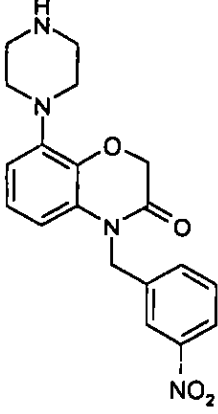
9		4-(4-fluoro-bencil)- 8-piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	240,0- 242,4	1
10		4-(4-cloro-bencil)- 8-piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	250,9- 253,8	1
11		4-(4-fluoro-bencil)- 6-fluoro-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	>300	1
12		4-(2-fluoro-bencil)- 6-fluoro-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	282,0- 282,9	1

110

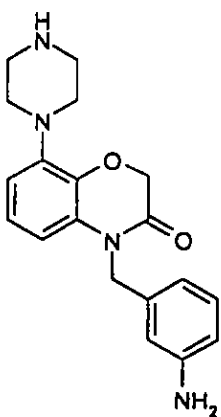
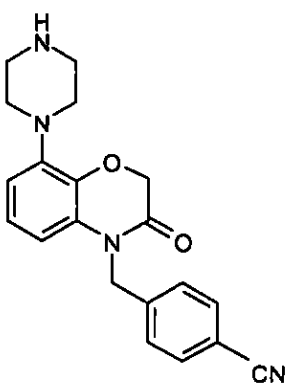
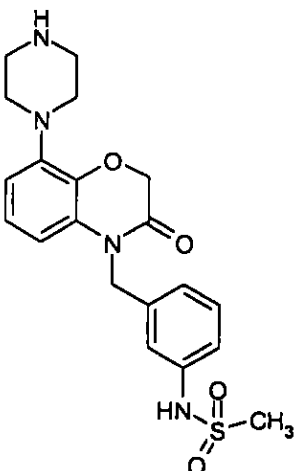
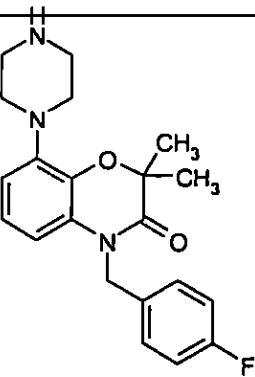
13		4-(2-cloro-bencil)- 6-fluoro-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	>300	1
14		4-(4-cloro-bencil)- 6-fluoro-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	271,7- 272,4	1
15		6-fluoro-4-naftalen- 2-ilmetil-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	255,8- 256,1	1
16		4-(3-cloro-bencil)- 6-fluoro-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	260,2- 263,1	1

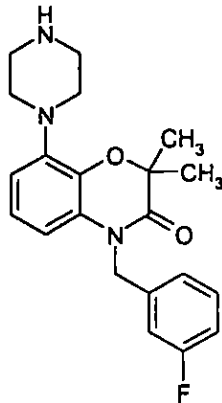
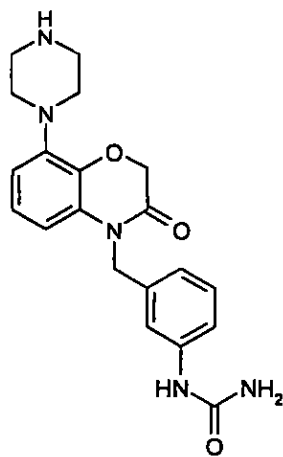
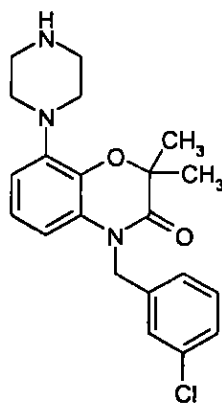
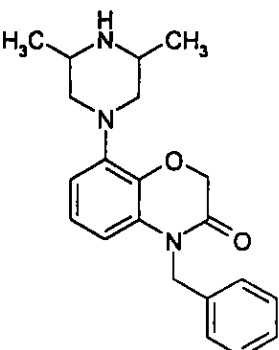
17		3-(3-Oxo-8-(4-cyanobenzyl)-1,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-1-yl)-1H-piperazine	2 85,9- 287,0	1
18		4-(3-fluorobenzyl)-1-(8-(4-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-yl)-1H-piperazin-1-yl)-1H-piperazine	231,7- 236,5	1
19		4-(2,2-dimethyl-8-(4-phenyl-1,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-yl)-1H-piperazin-1-yl)-1H-piperazine	352	3
20		(R)-4-(2-methyl-8-(4-phenyl-1,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-yl)-1H-piperazin-1-yl)-1H-piperazine	338	3

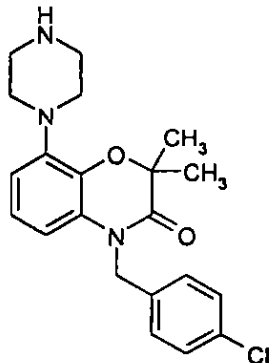
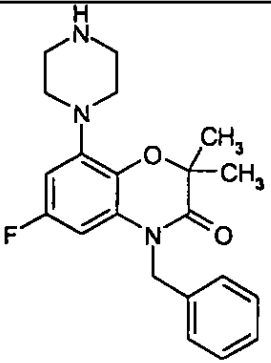
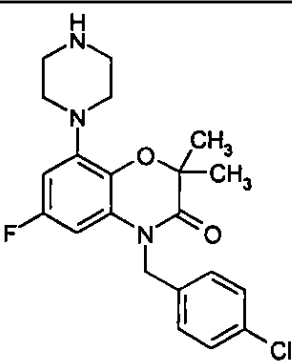
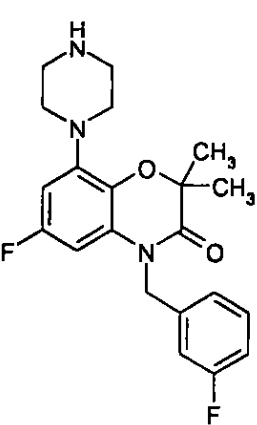
21		4-Benzil-6- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	324	1
22		4-(4-Fluoro-benzil)- 6-piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	342	1
23		(S)-4-Benzil-2- metil-8-piperazin-1- il-4H-benzo[1,4]- oxazin-3-ona	338	3
24		8-Piperazin-1-il-4- piridin-4-ilmetil- 4H-benzo[1,4]oxazin- 3-ona	325	1
25		4-Benzil-6-metil-8- (4-metil-piperazin- 1-il)-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	352	2

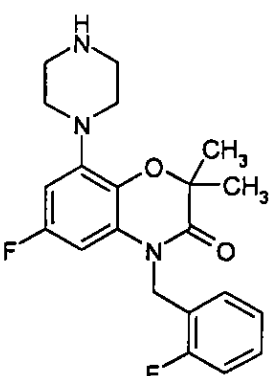
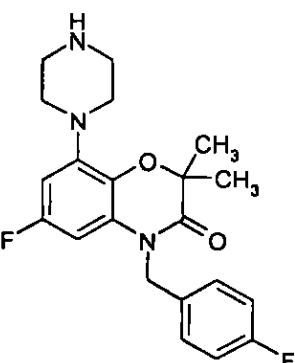
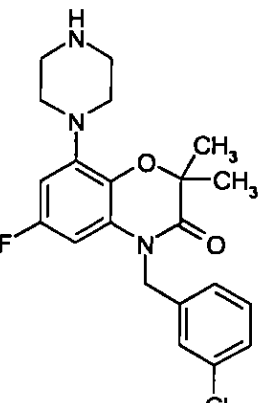
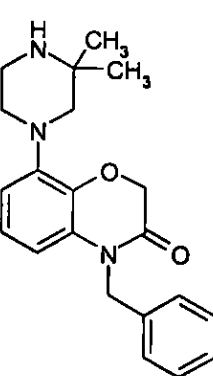
26		4-Bencil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	338	2
27		4-(1-Fenil-etil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	338	1
28		4-(3-Metoxi-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	354	1
29		4-(3-Nitro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	369	1

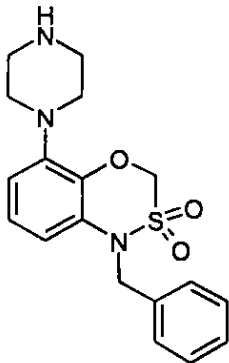
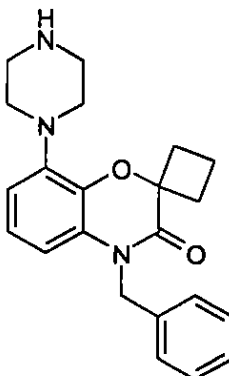
111

30		4-(3-Amino-benzil)- 8-piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	339	1
31		4-(3-Oxo-8- piperazin-1-il-2,3- dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- ilmetil)- benzonitrilo	349	1
32		N-[3-(3-Oxo-8- piperazin-1-il-2,3- dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- ilmetil)-fenil]- metanosulfonamida	417	1
33		4-(4-Fluoro-benzil)- 2,2-dimetil-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	370	3

34		4-(3-Fluoro-bencil)- 2,2-dimetil-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	370	3
35		[3-(3-Oxo-8- piperazin-1-il-2,3- dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- ilmetil)-fenil]-urea	382	1
36		4-(3-Cloro-bencil)- 2,2-dimetil-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	386	3
37		4-Bencil-8-(3,5- dimetil-piperazin-1- il)-4H-benzo[1,4]- oxazin-3-ona	352	1

38		4-(4-Cloro-bencil)- 2,2-dimetil-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	386	3
39		4-Bencil-6-fluoro- 2,2-dimetil-8- piperazin-1-il-4H- benzo[1,4]oxazin-3- ona	370	3
40		4-(4-Cloro-bencil)- 6-fluoro-2,2- dimetil-8-piperazin- 1-il-4H-benzo[1,4]- oxazin-3-ona	405	3
41		6-Fluoro-4-(3- fluoro-bencil)-2,2- dimetil-8-piperazin- 1-il-4H-benzo[1,4]- oxazin-3-ona	389	3

42		6-Fluoro-4-(2-fluorobenzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-one	389	3
43		6-Fluoro-4-(4-fluorobenzyl)-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one	389	3
44		4-(3-Chlorobenzyl)-6-fluoro-2,2-dimethyl-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-one	405	3
45		4-Benzyl-8-(3,3-dimethylpiperazin-1-yl)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-one	352	1

46		1-Bencil-5-piperazin-1-yl-1H-benzo[1,3,4]-oxatiazina 2,2-dióxido	360	4
47		4-Bencil-2,2-espiro-ciclobutan-8-piperazin-1-yl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro	363	3

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Aún en otro aspecto de la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que comprende una enfermedad en un sujeto que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. La enfermedad puede comprender, por ejemplo, psicosis, esquizofrenia, depresiones maniacas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastorno del déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer o enfermedad

10

7/11/14

117

de Huntington.

Aún en otro aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno del tracto gastrointestinal en un sujeto que comprende administrar a
5 un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de Fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la producción de un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de la presente invención pueden elaborarse mediante una gran variedad de métodos descritos en
10 los esquemas de reacciones sintéticos ilustrativos mostrados y descritos posteriormente.

Los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos generalmente también están
15 disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por aquellos entendidos en el campo siguiendo los procedimientos listados en las referencias tales como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New
20 York, 1991, Volumes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 & Supplementals; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40.

Los siguientes esquemas de reacción sintéticos son meramente ilustrativos de varios métodos por los que se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden realizar varias modificaciones de estos esquemas de reacción sintéticos y podrán ser sugeridos por cualquier-

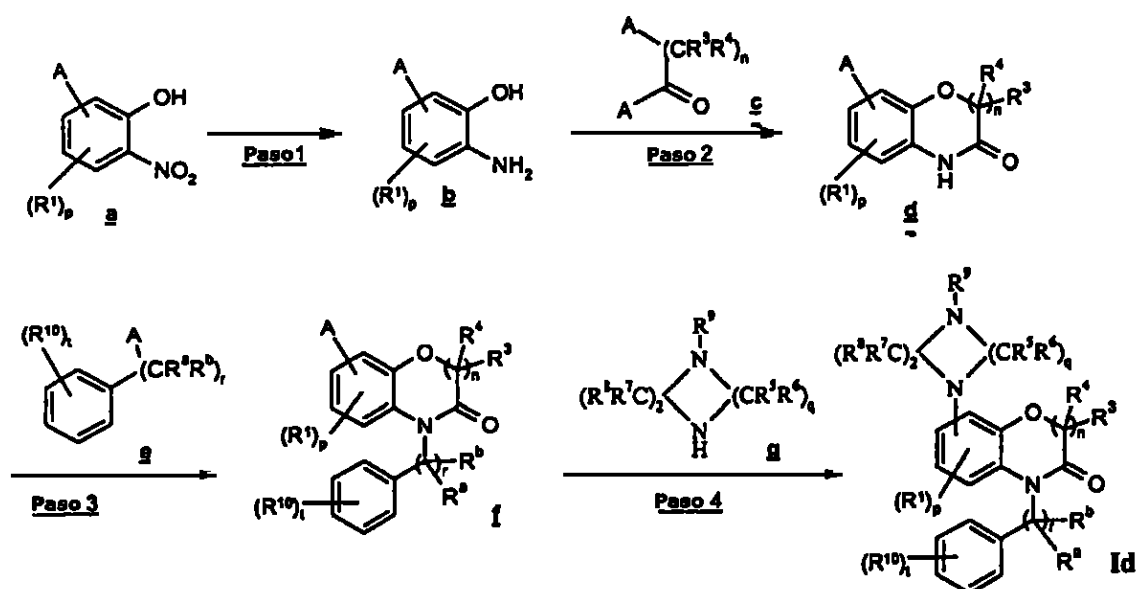
420

ra de los entendidos en el tema cuando se les haya referido y mostrado la revelación contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo pero no limitándose a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando métodos convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas aquí preferiblemente se realizan bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica y a una temperatura de reacción en el rango desde -78°C a alrededor de 150°C, más preferiblemente desde alrededor de 0°C hasta alrededor de 125°C, y más preferiblemente y convenientemente a temperatura ambiente, por ejemplo, alrededor de 20°C.

El esquema A posterior ilustra el procedimiento sintético utilizado para preparar compuestos específicos de Fórmula I en donde cada A independientemente es halo u otro grupo saliente (tal como triflato) y puede ser el mismo o diferente en cada caso, y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, Ra, Rb, n, p, q, r y t son tal como se definen aquí.



ESQUEMA A

En el paso 1 del esquema A, un orto nitrofenol **a** se reduce a la correspondiente anilina o aminofenol **b**. Esta reducción se puede realizar bajo condiciones acuosas, relativamente suaves, usando ditionito sódico u otros agentes reductores suaves.

Entonces se lleva a cabo una ciclación en el paso 2 para proporcionar el compuesto benzoxazinona **d** a partir del

aminofenol **b** generado en el paso 1. Donde n es 1, por ejemplo, la benzoxazinona **d** es una 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona,

20 y donde n es 2 el compuesto **d** es una 2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5H)-ona. La ciclación se puede obtener por reacción del aminofenol **b** con un haluro de 2-halo ácido **c** tal como cloruro de cloroacetilo (para proporcionar n= 1 y R³, R⁴ como hidrógeno), el cloruro de 2-cloropropionilo (que proporciona n= 1, R³ como metilo y R⁴ como hidrógeno), 25 cloruro de 3-cloropropionilo (proporcionando n = 2 y R³, R⁴ como hidrógeno), cloruro de 2-cloroisobutirilo (proporcionando n= 1, R³ como isopropilo y R⁴ como hidrógeno), cloruro de 2-cloro-2-metilpropionilo

de 2-cloro-2-metilpropionilo (proporcionando $n = 1$ y R^3 y R^4 como metilo), y demás. La formación de benzoxazinonas de este modo se puede conseguir bajo condiciones polares relativamente suaves en presencia de una base suave, tal como se describe por Combs et al.; J. Med. Chem.; 33; 380-386 1990. La ciclación también se puede obtener por reacción de b con un 2-hidroxiéster bajo condiciones de reacción de Mitsunobu, tal como se describe por Van Hes et al en WO 01/14330.

10 En el paso 3, una N-alquilación del compuesto benzoxazinona d se lleva a cabo por tratamiento del compuesto d del Paso 2 con una base fuerte bajo condiciones apróticas polares, secas y reacción con un compuesto arilo α -haloalquilo e para proporcionar el compuesto N-arilalquilbenzoxazinona f. El compuesto haloalquil arilo e puede comprender, por ejemplo, haluro de bencilo (para proporcionar $r = 1$ y R^a y R^b como hidrógeno), 3-halo-3-fenilpropano (proporcionando $r = 2$ y R^a , R^b como hidrógeno), α -metilbencil haluro (proporcionando $r = 1$, R^a como hidrógeno y R^b como me-
15 tilo), u otros haluros de α -haloalquifenilo de acuerdo con la configuración de los sustituyentes R^a y R^b deseados.

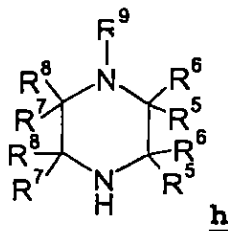
La alquilación del Paso 3 se puede llevar a cabo usando compuestos α -haloalquil naftilo, compuestos α -haloalquibifenilo u otros compuestos α -haloalquilarilo. En
25 otra realización el paso 3 se puede llevar a cabo usando compuestos α -haloalquil heteroarilo tales como α -haloalquilpiridinas, α -haloalquiltiofenos, compuestos α -haloalquilmetilenodioxifenilo, compuestos α -

haloalquiletilenodioxifenilo, y similares. En el caso de compuestos α -haloalquil heteroarilo, se pueden emplear estrategias de grupos protectores adecuados para evitar la alquilación de heteroátomos no deseada durante este paso.

5 En ciertas realizaciones, la alquilación del Paso 3 se puede reemplazar por una aril- o heteroaril- sulfonilación en donde un haluro de arilsulfonilo apropiado o haluro de heteroarilsulfonilo reacciona con el nitrógeno del anillo del compuesto benzoxazinona d

10 Una reacción de aminación entonces se lleva a cabo en el Paso 4 en donde el compuesto N-arilalquil-benzoxazinona e reacciona con un heterociclo que contiene nitrógeno f en presencia de un catalizador de paladio para reemplazar el grupo saliente A- con un grupo heterociclilo y proporcionar
15 el compuesto heterociclil-N-arilalquil-benzoxazinona le. En varias realizaciones q es 1 tal que el compuesto heterociclo f es un compuesto piperazina de fórmula h:

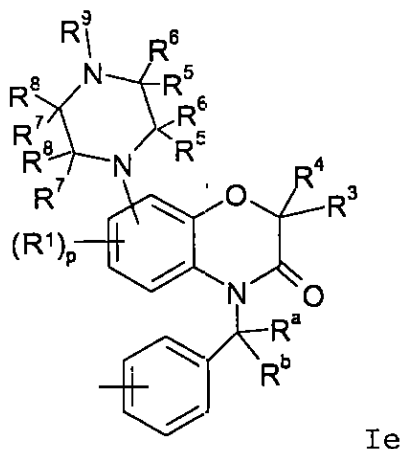
20



y tal que el compuesto heterociclil-N-arilalquil-benzoxazinona de fórmula Id es de la fórmula le:

25

122



5

10

15

20

25

que se describe anteriormente. Varios compuestos piperazina alquil-sustituidos están comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente de acuerdo con los procedimientos conocidos y se pueden usar en este paso. La amina-

ción del paso 4 se puede efectuar en ambas posiciones 8- y 6- bajo condiciones de reacción similares

En los casos donde R⁹ es hidrógeno, la protección BOC u otras estrategias de protección adecuadas se pueden usar para proteger el correspondiente nitrógeno del anillo del compuesto f. Cuando el grupo de protección BOC está presente, la desprotección se puede llevar a cabo en este paso por tratamiento del compuesto heterociclil-N-arilalquil-benzoxazinona Id con una solución ácida suave.

Varias variaciones del procedimiento anterior se pueden sugerir por si mismas por aquellos entendidos en el campo una vez vista esta revelación. En algunos casos, la amina-

ción se puede realizar antes de la N-alquilación en la posición 1. El número, la funcionalidad y/o localización de los grupos sustituyentes R¹ se pueden seleccionar para activar posiciones en particular (esto es, cualquiera de las posiciones 5 a 8) del anillo benzoxazinona y así facilitar

7725

123

la aminación en las posiciones seleccionadas tal como se de-
sea para realizaciones específicas de los compuestos suje-
to.

Detalles más específicos para la producción de compues-
5 tos de fórmula I se describen en la sección de ejemplos
posterior.

Los compuestos de la invención tienen afinidad selecti-
va por los receptores 5-HT, incluyendo 5-HT₆, y tal como se
espera sean útiles en el tratamiento de ciertos trastornos
10 del SNC tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de
Huntington, ansiedad, depresión, depresión maniaca, psico-
sis, epilepsia, trastornos compulsivos obsesivos, cambios
de humor, migraña, enfermedad de Alzheimer (potenciación de
la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos de
15 la alimentación tales como anorexia, bulimia, y obesidad,
ataques de pánico, acatisia, trastorno de hiperactividad de
déficit de atención (ADHD), trastorno del déficit de aten-
ción (ADD), dependencia de drogas de abuso tales como co-
caína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia, y
20 otros trastornos asociados con lesiones espinales y/o le-
siones cerebrales tales como hidrocefalia. Tales compuestos
se esperan que se puedan usar en el tratamiento de ciertos
trastornos GI (gastrointestinal) tales como el trastorno
del intestino funcional y síndrome del intestino irritable.

25 La farmacología de los compuestos de esta invención se
determinó por procedimientos reconocidos en el campo. Las
técnicas in vitro para la determinación de las afinidades
de los compuestos del ensayo en el receptor 5-HT₆ en los

7126

ensayos de unión a radioligando y funcional se describen en el Ejemplo 4.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven para utilidades similares. Los rangos de dosis apropiados son normalmente de 1-500 mg diarios, preferiblemente 1-100 mg diarios, y más preferiblemente 1-30 mg diarios, dependiendo de varios factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración, la indicación hacia la que la administración va dirigida, y las preferencias y experiencia del practicante médico implicado. Un implicado normalmente en el arte del tratamiento de tales enfermedades, será capaz, sin necesidad de experimentación y basándose en sus conocimientos personales y la revelación de esta solicitud, de averiguar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

En general, los compuestos de la presente invención se

125

administrarán como formulaciones farmacéuticas incluyendo aquellas apropiadas para uso oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma apropiada para la administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración es generalmente oral usando un régimen de dosis diaria conveniente que se podrá ajustar de acuerdo al grado de aflicción.

10 Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, vehículos, o diluyentes, se puede poner en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias pueden comprender ingredientes
15 convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosis unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva apropiada del ingrediente activo en proporción con el rango de dosis diario pretendido a emplear. Las composicio-
20 nes farmacéuticas se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas llenas, semi-sólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas llenas para uso oral; o en forma de supositorio para
25 administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones contienen alrededor de un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, alrededor de 0,01 a alrededor de

422

12b

cien (100) miligramos, por comprimido, son por lo tanto formas de dosis unitarias representativas adecuadas.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de formas de dosis de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser además sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, cachets, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante. En polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo con la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compactan en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen desde uno (1) a alrededor del setenta (70) por ciento de compuesto activo. Los vehículos apropiados incluyen pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, mantequi-

1129

127

lla de coco, y similares. El término "preparación" intenta incluir la formulación del compuesto activo con materiales encapsuladores como vehículo, proporcionando una cápsula en que el componente activo, con o sin excipientes, está envuelto por un vehículo, que está en asociación con éste. De forma similar, se incluyen cachets y grageas. Comprimidos, polvos, cápsulas, pastillas, cachets, y grageas pueden ser formas sólidas apropiadas para administración oral.

Otras formas apropiadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que tienen la intención de convertirse poco tiempo antes de su uso en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuosas o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitano, o acacia. Las soluciones acuosas se pueden preparar por disolución del componente activo en agua y añadiendo colorantes apropiados, aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluir soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones,

.
.
.
.
.

130

edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección en bolus o infusión continua) y se pueden presentar en formas de dosis unitarias en ampollas, jeringas pre-cargadas, contenedores para infusión de pequeño volumen o en contenedores multi-dosis con la adición de un conservante. Las composiciones pueden coger formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos o oleosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de vehículos oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyendo propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y puede contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o agentes de dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvos, obtenida por aislamiento aséptico del sólido estéril o por liofilización a partir de la solución para constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración tópica a la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o oleosa con la adición de agentes espesantes

y/o gelificantes apropiados. Las lociones se pueden formular con una base oleosa o acuosa y en general contendrá uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones apropiadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden los agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido apropiado.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o mantequilla de coco se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida entonces se pone en moldes de tamaño apropiado, se dejan enfriar, y solidificar

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración vaginal. Dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o esprays que contienen además del ingrediente activo otros vehículos son conocidos en el campo como apropiados.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por méto-

dos convencionales, por ejemplo, con un cuenta-gotas, una pipeta o un espray. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma de multidosis o dosis única. En el último caso de un cuenta-gotas o una pipeta, éste se puede obtener
5 administrando al paciente un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un espray, éste se puede obtener por ejemplo por métodos de una bomba de espray atomizador meteorizada.

Los compuestos de la presente invención se puede formular por administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo administración intranasal. El compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de cinco (5) micrones o menos. Tal tamaño de partícula se puede obtener por métodos conocidos
15 en el campo, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un pack presurizado con un propolente adecuado tal como clorofluorocarbonatos (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas
20 apropiado. El aerosol puede también contener convenientemente un surfactante tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar por una válvula meteorizada. Alternativamente los ingredientes activos se pueden proporcionar en una forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvos
25 del compuesto en una base de polvos apropiada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tal como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en

polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en forma de cápsulas o cartuchos de por ejemplo, packs de gelatina o blisteres desde los que el polvo se puede administrar por métodos de un inhalador.

5 Cuando se desee, las formulaciones se pueden preparar con cubiertas entéricas adaptadas para la administración controlada o sostenida del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en dispositivos de distribución transdérmicos o subcutá-
10 neos. Estos sistemas de distribución son ventajosos cuando la liberación sostenida del compuesto es necesaria y cuando el cumplimiento del paciente del régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos en los sistemas de distribución transdérmicos están unidos frecuentemente a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también se
15 puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de distribución de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en una capa subdérmica mediante cirugía o
20 inyección. Los implantes subdermicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente
25 en una forma de dosis unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria pueden ser una preparación empaquetada, el empa-

132

quetado contiene cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, comprimido, cachet, o gragea por si misma, o puede ser un
5 número apropiado de cualquiera de estas formas de empaquetamiento.

Otros vehículos farmacéuticos apropiados y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, editada por E. W. Martin, Mack Publishing
10 Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas contienen un compuesto de la presente invención tal como se describen en los Ejemplos 6-12.

EJEMPLOS

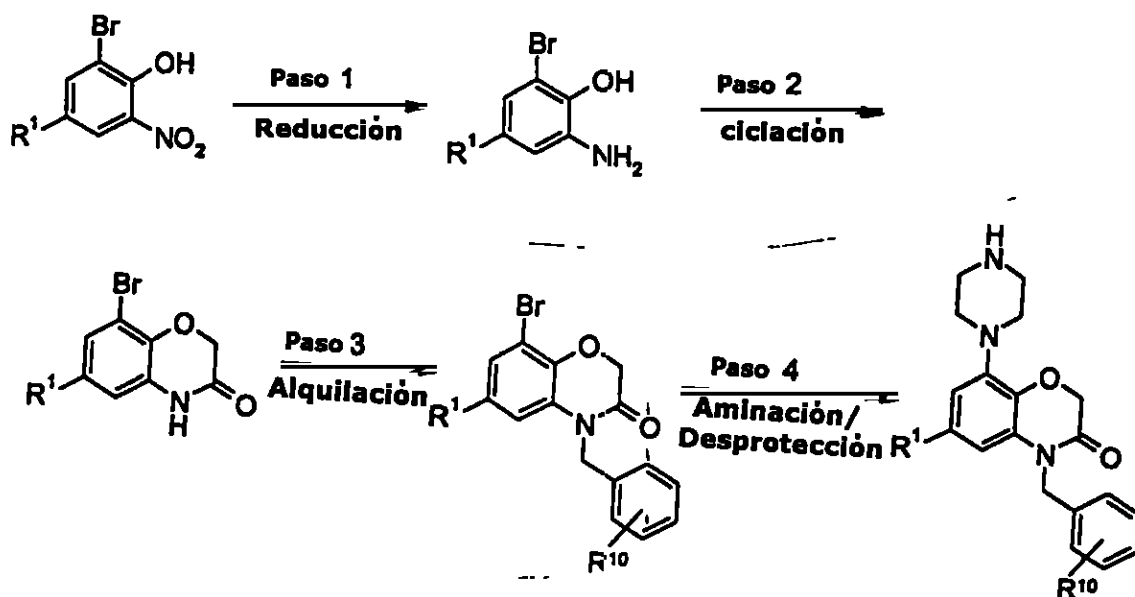
15 Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para permitir a aquellos entendidos en el campo entender más claramente y poner en práctica la presente invención. No se deben considerar como una limitación del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos
20 de la misma.

Ejemplo 1

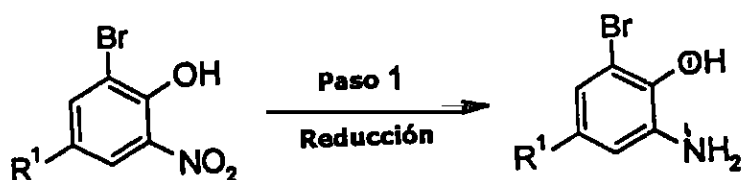
Hidrocloruro de 4-bencil-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-oxalín-3-ona, sal

Los procedimientos sintéticos descritos en este Ejemplo
25 se llevaron a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el esquema B en donde R^1 y R^{10} son tal como se define aquí.

795



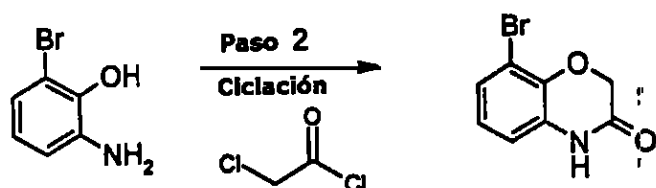
ESQUEMA B

Paso 1:2-amino-6-bromo-4-fluorofenol

Se disolvió ditionito sódico (58g, 335 mmol) en agua templada (300 mL) y se añadió lentamente a una solución de 6-bromo-4-fluoro-2-nitrofenol (11,8 g, 50 mmol) en 250 mL de etanol calentado en un baño de vapor. La mezcla de reacción se volvió de color naranja oscuro a amarillo pálido. La suspensión se diluye con agua hasta que se obtiene una solución de color amarillo claro. La concentración parcial en un rotavapor incluye cristalización inducida. La mezcla entonces se enfrió a temperatura ambiente y se formaron cristales. La filtración y el secado proporcionaron el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (5,04 g, rendimiento 49%) MS 207 (M+H)⁺

Paso 2:

8-bromo-6-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



La reacción en este ejemplo se realizó siguiendo procedimientos similares a los aportados en la literatura. Ver

por ejemplo, Combs, Donald W.; Rámpulla, Marianne S.; Bell, Stanley C.; Klaubert, Dieter H.; Tobia, Alfonso J.; et al.;

10 J. Med. Chem.; 33; 1990; 380-386.

Una solución saturada de NaHCO₃ en agua (20 mL) se añadió a una solución de 2-amino-6-bromo-4-metoxifenol (9,8 g, 45 mmol) en 300 mL de 2-butanona. El cloruro de cloroacetilo (6,1 g, 54 mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo mientras se agitó durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró para dar un sólido de color marrón pálido. La recristalización a partir de EtOAc dió 2,2 g del compuesto del título en forma de sólidos de color rojo pálido. La solución madre se cromatografió en gel de sílice usando EtOAc/Hex (1:4) para dar otros 2,6 g de sólidos de color rojo pálido. Pf = 236,1-237,5 °C.

25 Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar:

8-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, Pf= 243,5-244,9 °C

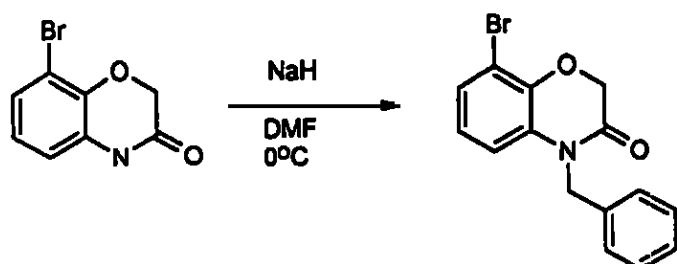
8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, MS 247

135

(M+H)⁺

Paso 3:

4-Bencil-8-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



A una solución de 8-bromo-4H-benzo [1,4] oxazin-3-ona (343mg, 1,5 mmol) en 10 ml de dimetilformamida anhidrida se añadieron hidruro sódico (120 mg de una suspensión al 60% en aceite mineral, 3,0 mmol) a porciones a 0°C. La solución se agitó con un agitador magnético a 0°C durante 20 minutos, en el instante en que la evolución de gas inicial finalizó. Se añadió bromuro de bencilo (0,22 ml, 1,8 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La solución se dejó atemperar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se particionó entre agua (50ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y el combinado de fracciones orgánicas se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml). Tras secado sobre MgSO₄, la fracción orgánica se concentró al vacío y el residuo marronoso resultante se purificó por cromatografía flash (5%-15% Acetato de etilo/hexano en 30 minutos) para dar 402 mg de 4-bencil-8-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona como un sólido de color amarillo (84%) MS: 318 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar: partiendo de la apropiada bromobenzo[1,4]oxazinona y

738

varios bromuros de arilalquilo y cloruros de arilalquilo, que están tanto comercialmente disponibles o se conocen en la literatura:

4-Bencil-8-bromo-6-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, MS
5 (M+H)⁺: 334,0.

4-Bencil-8-bromo-6-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, MS
(M+H)⁺: 350,0.

8-Bromo-4-(2-fluoro-bencil)-6-metoxi-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona, MS (M+H)⁺: 367,9.

10 8-Bromo-4-(2-cloro-bencil)-6-metoxi-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona, ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,66 (s, 3H), 4,79
(s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,29 (d, 1H, J = 2,83 Hz), 6,74 (d,
1H, J = 2,83 Hz), 7,00 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,42 (m, 1H).

8-Bromo-4-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-4H-benzo[1,4]-
15 oxazin-3-ona, MS (M+H)⁺: 382,9

4-Bencil-8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, MS
(M+H)⁺: 335,0

8-Bromo-4-(2-fluoro-bencil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
MS (M+H)⁺: 338,1

20 8-Bromo-4-(4-fluoro-bencil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
MS (M+H)⁺: 334,9

8-Bromo-4-(4-cloro-bencil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
MS (M+H)⁺: 354,0

8-Bromo-6-fluoro-4-(4-fluoro-bencil)-4H-benzo[1,4]-
25 oxazin-3-ona, MS (M+H)⁺: 352,9

8-Bromo-6-fluoro-4-(2-fluoro-bencil)-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona, ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,79 (s, 2H), 5,18
(s, 2H), 6,63 (dd, 1H, J = 2,64 Hz, 9,42 Hz), 6,96 (dd, 1H,

137

J = 2,83Hz, 7,73 Hz), 7,10 (m, 3H), 7,28 (m, 1H).

8-Bromo-6-fluoro-4-(2-cloro-bencil)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona, MS (M+H)⁺: 371,0

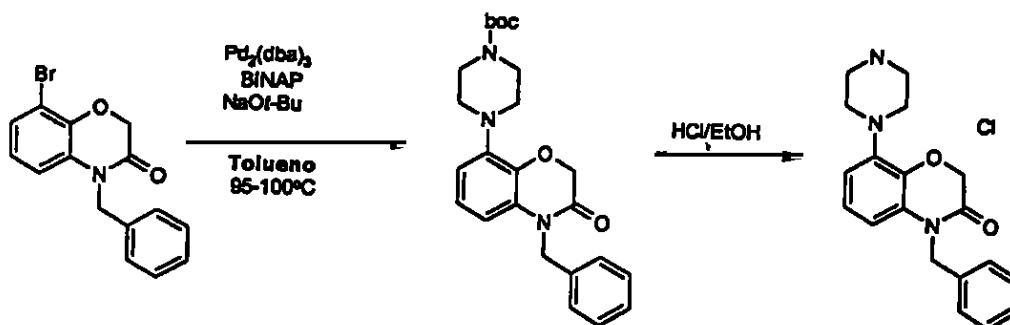
8-Bromo-6-fluoro-4-(4-cloro-bencil)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona, MS (M+H)⁺: 370,9

8-Bromo-6-fluoro-4-naftalen-2-ilmetil-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona, MS (M+H)⁺: 384,9

Paso 4:

4-bencil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal

10 hidrocloruro



Una solución de 4-bencil-8-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (402mg, 1,26 mmol) y 1-Boc-piperazina (285 mg, 1,53 mmol) en 3mL de tolueno se añadió a la mezcla de Pd₂(dba)₃ (28mg, 0,03 mmol), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) (41mg, 0,066 mmol), NaOt-Bu (175mg, 1,82mmol). Con agitación, la solución se calentó a 95°C-100°C durante 1 hora y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (2 x 15ml) y salmuera (1 x 15ml). Tras secar sobre MgSO₄, la fracción orgánica se concentró al vacío y resultó en un residuo marronoso que se purificó por cromatografía flash (10%-40% acetato de

140

138

etilo/hexano en 30 minutos) para dar 168 mg del compuesto boc-prottegido en forma de sólido de color amarillo (32%). El 4-(4-Bencil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-11)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,168 g., 0,4 mmol) se disolvió en 4 ml de etanol. A esta solución se añadió una solución etanólica de ácido clorhídrico 2 M (3 ml.). La mezcla se calentó a 100°C (baño de vapor) durante 20 minutos, en el momento que se formaron unos sólidos cristalinos. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se recogieron 0,115 g de 4-bencil-8-piperazin-1-11-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro en forma de color amarillo pálido tras filtración y secado en un horno de vacío. MS: 324 (M+H)⁺, pf = 235,9-236,2°C.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar partiendo de las bromobenzo[1,4]oxazinonas apropiadamente sustituidas:

4-bencil-6-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 338, pf= 256,8-263,9°C.

4-bencil-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona hidrocioruro sal, MS: (M+H)⁺ 354.

4-(2-fluoro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 372, pf= 268,1-271,0°C.

4-(2-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 388, pf= 286,9-288,9°C.

4-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 388, pf

444

= 55,2-58,8°C.

4-bencil-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 342, pf= 268,2-268,3°C.

4-(2-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 342, pf= 236,0-244,5°C.

4-(3-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, pf= 231,7-236,5°C

10 4-(4-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 342, pf= 240,0-242,4°C.

4-(4-cloro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrociorurc, MS: (M+H)⁺ 358, pf= 250,9-253,8°C

4-(4-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 360, pf= >300°C.

4-(2-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hicrocioruro, MS: (M+H)⁺ 360, pf= 282,0-282,9°C.

4-(2-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 376, pf = >300°C.

25 4-(4-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 376, pf = 271,7-272,4°C.

6-fluoro-4-naftalen-2-ilmetil-8-piperazin-1-il-4H-

140

benzo[1,4]oxazin-3-ona sal hidrocioruro, MS: (M+H)⁺ 392, pf = 255,8-256,1°C.

4-(3-Metoxi-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H)⁺ 354.

5 4-(3-Nitro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H)⁺ 369.

4-(3-Amino-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H)⁺ 339.

10 3-(3-Oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-benzonitrilo, sal hidrocioruro. MS: (M+H)⁺ 349.

4-(3-Oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-benzonitrilo, sal hidrocioruro. MS: (M+H)⁺ 349.

15 N-[3-(3-Oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]-oxazin-4-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida, sal hidrocioruro. MS: (M+H)⁺ 417.

[3-(3-Oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]-oxazin-4-ilmetil)-fenil]-urea, sal hidrocioruro. MS: (M+H)⁺ 382.

4-(3-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. pf= 260,2-263,1°C.

20 Usando el procedimiento anterior, pero con 4-bromometil piridina en el paso 3 en lugar de bromuro de bencilo, se preparó la 8-piperazin-1-il-4-piridin-4-ilmetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H)⁺ 325.

25 Usando el procedimiento anterior, pero con 1-bromoetil benceno en el paso 3 en lugar de bromuro de bencilo, se preparó la 4-(1-Fenil-etil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H)⁺ 338.

Usando el procedimiento anterior, pero en el paso 4 re-

443

emplazando la piperazina bcc-protégida con 3,5-dimetil-piperazina boc-protégida proporcionó la 4-Bencil-8-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocloreuro. MS: (M+H)⁺ 352. De forma similar, usando la

5 3,3-dimetil-piperazina boc-protégida en el paso 4 proporcionó 4-Bencil-8-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocloreuro. MS: (M+H)⁺ 352.

De forma similar, pero usando 2-amino-6-bromo-4-metoxifenol en el paso 2 para proporcionar 6-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en el paso 3, se prepararon los siguientes compuestos:

10

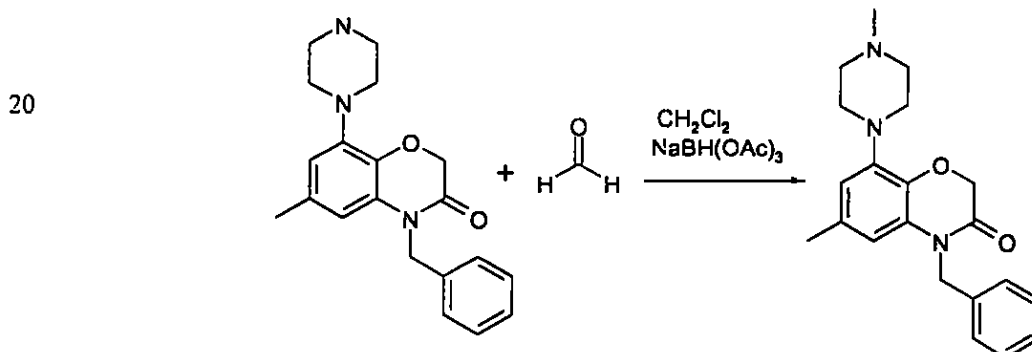
4-Bencil-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocloreuro. MS: (M+H)⁺ 324.

4-(4-Fluoro-bencil)-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocloreuro, MS: (M+H)⁺ 342.

15

Ejemplo 2

4-Bencil-6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



25 A una solución de 4-Bencil-6-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (140mg, 0,42mmol) en CH₂Cl₂ (5ml) del Ejemplo 1 se añadió formaldehído (solución 37 % p en agua, 50µl, 0,67mmol) y NaBH(OAc)₃. La solución se agitó con un

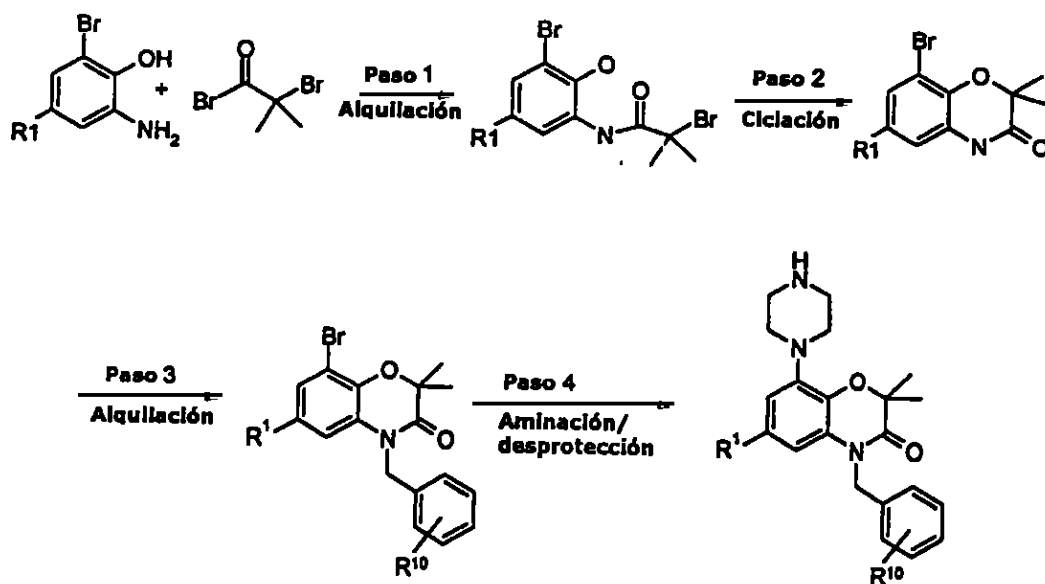
agitador magnético a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se particionó entre CH_2Cl_2 (20ml) y una solución saturada de NaHCO_3 (20ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Tras secado en MgSO_4 , la fracción orgánica se concentró al vacío para dar 4-Bencil-6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en forma de un sólido de color amarillo. (140mg, 95%) MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 352.

De forma similar se preparó a partir de 4-bencil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona la 4-bencil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona: MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 338

Ejemplo 3

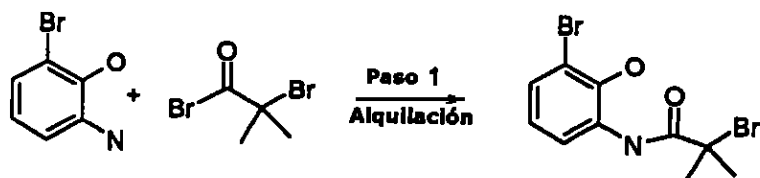
4-Bencil-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Los procedimientos sintéticos descritos en este Ejemplo se llevaron a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el esquema C en donde R^1 y R^{10} son tal como se define aquí.

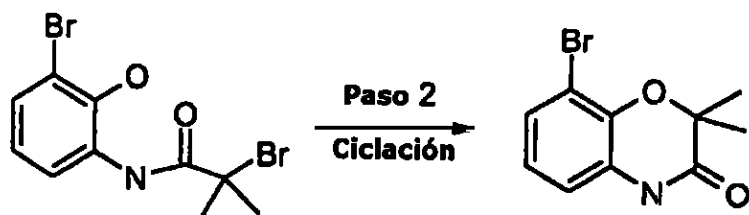


ESQUEMA C

745

Paso 12-Bromo-N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-metil-propionamida

Se añadió piridina (1,8ml 22,3 mmol) una solución de 2-amino-6-bromo-fenol (4,198g, 22,3mmol) en CH_2Cl_2 seco (200ml). La mezcla se enfrió en hielo y entonces se añadió lentamente una solución de bromuro de 2-bromo-2-metil-propionilo (2,8ml, 22,6mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se puso en CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío para proporcionar la 2-bromo-N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-metil-propionamida bruta, que se usó directamente en el paso 2.

Paso 28-Bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

La 2-bromo-N-(2-bromo-2-hidroxifenil)-2-metil-propionamida del paso 1 se disolvió en DMF (200 ml), y la solución de DMF se añadió a K_2CO_3 (6,3 g, 45,58 mmol). La mezcla se calentó durante toda la noche a 150°C , entonces se enfrió y se puso en una mezcla de agua/acetato de etilo.

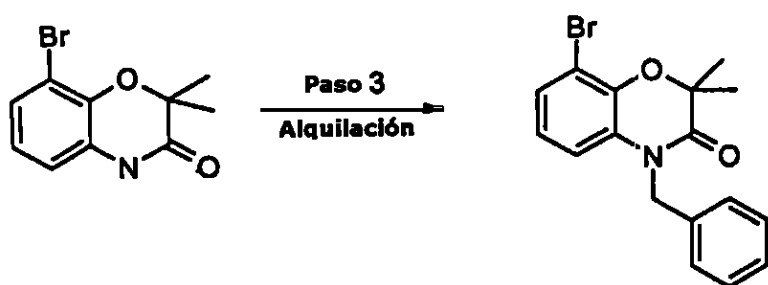
La fracción orgánica se lavó con salmuera. Tras secar sobre MgSO_4 , la fracción orgánica se secó al vacío y el residuo marronoso resultante se purificó por cromatografía flash para dar 8-Bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en forma de un sólido de color blanco (84,6%). MS: $(\text{M}-\text{H})^-$ 256.

De forma similar se preparó 8-bromo-6-fluoro-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona: MS: $(\text{M}-\text{H})^-$ 272.

Paso 3

4-Bencil-8-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

10

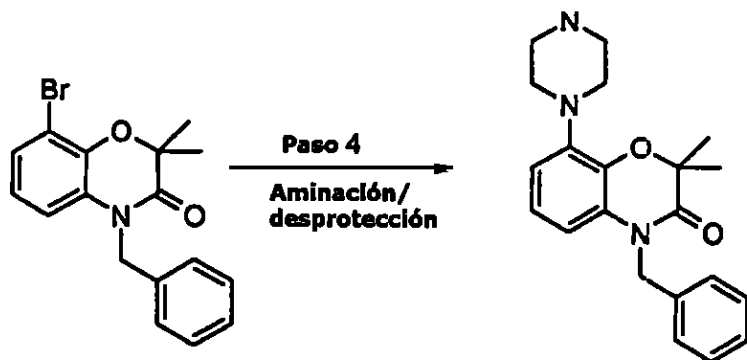


La N-bencilación de 8-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en este paso se llevó a cabo usando el procedimiento del paso 3 del Ejemplo 1 tal como se describe anteriormente, para proporcionar 4-bencil-8-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. MS: $(\text{M}+\text{H})$ 347.

20

Paso 4

4-Bencil-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



La aminación y consiguiente desprotección de 4-bencil-8-bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en este paso se llevó a cabo usando el procedimiento del paso 4 del Ejemplo 1 tal como se describe anteriormente para proporcionar 4-Bencil-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona, sal hidrocioruro.

Usando el procedimiento del Ejemplo 3 usando los bromuros de bencilo apropiadamente sustituidos, también se prepararon los siguientes compuestos:

10 4-(4-Fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H) 370.

4-(3-Fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, sal hidrocioruro. MS: (M+H) 370.

15 4-(3-Cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H) 386:

4-(4-Cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H) 386.

4-Bencil-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H) 370.

20 4-(4-Cloro-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H) 405.

6-Fluoro-4-(3-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H) 389.

6-Fluoro-4-(2-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocioruro. MS: (M+H) 389.

146

6-Fluoro-4-(4-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-
11-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocloreuro. MS: (M+H)
389.

4-(3-Clore-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-
5 11-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocloreuro. MS: (M+H)
405.

Usando el anterior procedimiento, pero reemplazando 2-
bromo-2-metil-propionilbromuro en el paso 1 con (R)- y (S)-
2-bromo-propionilbromuro, proporcionaron los siguientes
10 compuestos:

(R)-4-Bencil-2-metil-8-piperazin-1-11-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona, sal hidrocloreuro. MS: (M+H) 338: y

(S)-4-Bencil-2-metil-8-piperazin-1-11-4H-benzo[1,4]-
oxazin-3-ona, sal hidrocloreuro. MS: (M+H) 338.

15 De forma similar, pero reemplazando 2-bromo-2-metil-
propionilbromuro en el paso 1 con (1-bromo-ciclobutil)-
acetilo bromuro, 4-Bencil-2,2-espiro-ciclobutan-8-
piperazin-1-11-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, sal hidrocloreuro
se preparó. MS: (M+H) 363.

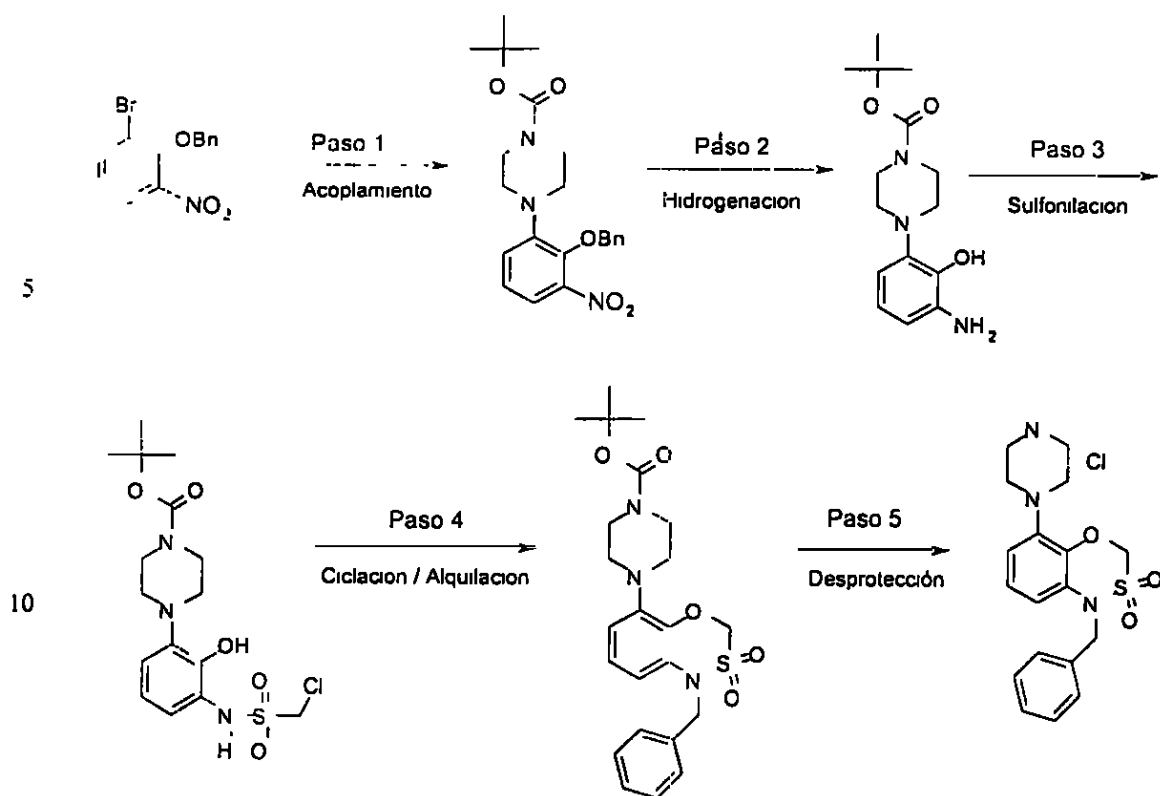
20 Ejemplo 4

1-Bencil-5-piperazin-1-11-1H-benzo[1,3,4]oxatiazina 2,2-
dióxido

Los procedimientos sintéticos descritos en este Ejemplo
se llevaron a cabo de acuerdo con el procedimiento mostrado
25 en el esquema D.

149

17/2

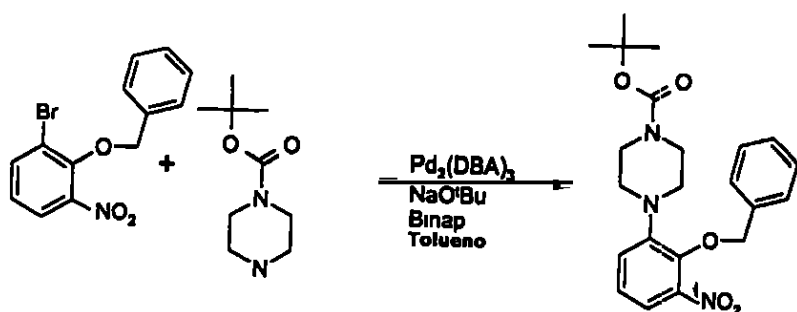


ESQUEMA D

15

Paso 1

4-(2-benciloxi-3-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



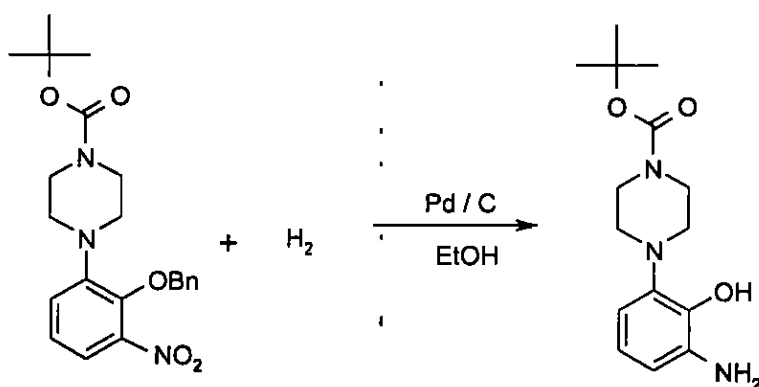
A una matraz de fondo redondo se le añadió 2-benciloxi-1-bromo-3-nitro-benceno (9,24 g., 30 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butil (6,15 g., 33 mmol), tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,09 g., 1,2 mmol),

17/2

y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,86 g., 3 mmol). El frasco se purgó con nitrógeno, se cargó con tolueno (60 mL) y se calentó a 90°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y se lavó el celite con de 100 mL acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash (30% al 50% de acetato de etilo en hexanos) para suministrar 870 mg. del 4-(2-benciloxi-3-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite rojo (9%). $(M+H)^+ = 324$.

Paso 2

4-(3-amino-2-hidroxi-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

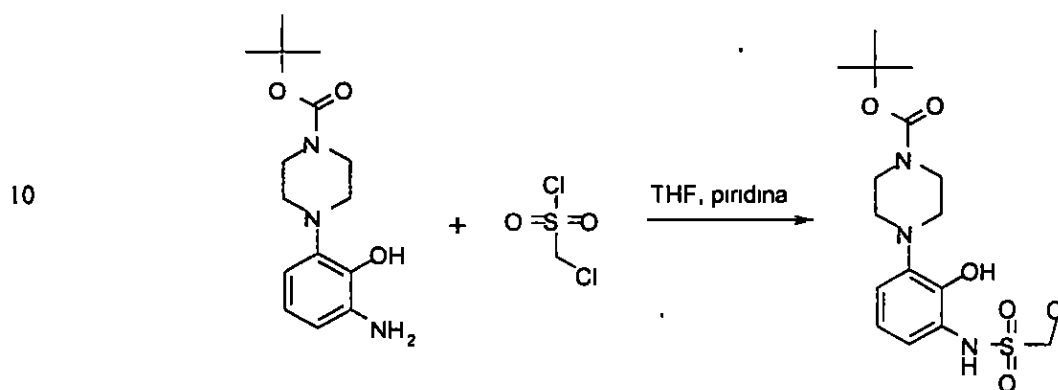


A un matraz que contiene 10 mg de platino dispersado en carbón vegetal (5%) se le añadió el 4-(2-benciloxi-3-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (680 mg., 1,65 mmol) y etanol (5 mL). El sistema se purgó con hidrógeno por aplicación alternativa de vacío y gas hidrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró a través de celite. El celite se aclaró con 45 ml de acetato de etilo, y las soluciones orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío

para dar 280 mg. del 4-(3-amino-2-hidroxi-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma marrón (58%). $(M+H)^+ = 294$.

Paso 3

5 4-(3-Clorometanosulfonilamino-2-hidroxi-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

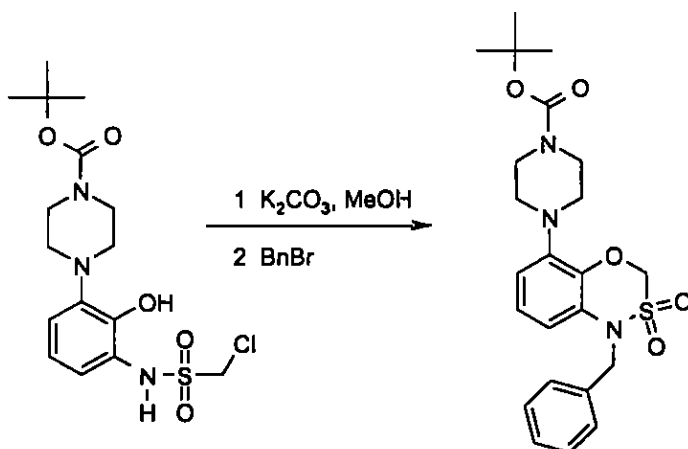


Se disolvió en un matraz de fondo redondo, 4-(3-amino-2-hidroxi-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (293 mg., 1 mmol) en THF seco (3 mL) bajo nitrógeno. Mientras se agitó, se añadió gota a gota cloruro de clorometanosulfonilo (149 mg., 1 mmol) durante 10 minutos y la solución se agitó 30 minutos. Se añadió después la piridina (0,121 mL., 1,5 mmol) gota a gota durante 5 minutos y la solución se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 40 mL Et₂O y se lavó con 40 mL de 10% HCl acuoso, 50 mL de agua, y 50 mL de salmuera. La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (20% al 40% EtOAc en hexano) para dar 190 mg de 4-(3-Clorometanosulfonilamino-2-hidroxi-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite ámbar (45%). $(M-H)^- = 404$.

25

Paso 4

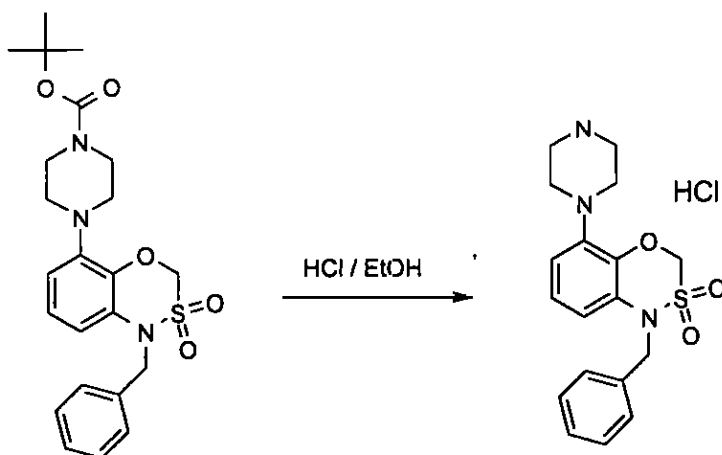
4-(1-Bencil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[4,2,1]-oxatiazin-5-yl)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A un frasco que contiene 7 mL metanol se añadió el 4-
 5 (3-clorometanesulfonilamino-2-hidroxi-fenil)-piperazina-1-
 carboxilato de terc-butilo (190 mg., 0,471 mmol) y carbona-
 to de potasio (195 mg, 1,4 mmol). La suspensión se mantuvo
 a reflujo durante dos horas bajo nitrógeno y se dejó en-
 friar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se
 10 añadió bromuro de bencilo (0,083 mL, 0,7 mmol) y carbonato
 de potasio (87 mg., 0,7 mmol), y la reacción se agitó a
 temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción
 se concentró al vacío y el sólido bruto resultante se di-
 solvió en acetato de etilo. La solución se lavó con 50 mL
 15 de agua y 50 mL de salmuera, y el acetato de etilo se ex-
 trajo al vacío. El residuo resultante se purificó por cro-
 matografía de flash para dar 57 mg del 4-(1-Bencil-2,2-
 dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[4,2,1]oxatiazin-5-yl)-
 piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite púr-
 20 pura claro (26%). (M+H)⁺ = 460

Paso 5

1-Bencil-5-piperazin-1-il-1H-benzo[4,2,1]oxatiazina
2,2-dióxido hidrocloreuro



4-(1-Bencil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[4,2,1]oxa-
5 tiazin-5-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se di-
solvió en 1 mL de metanol y se añadió 1 mL de HCl 2N etanó-
lico. La solución se calentó a 100°C durante 30 minutos, en
ese instante se añadieron aproximadamente 2 mL de Et₂O. En-
friando a temperatura ambiente, 30 mg de 2,2-dióxido de
10 hidrocloreuro de 1-bencil-5-piperazin-1-il-1H-benzo[4,2,1]-
oxatiazina precipitaron como un sólido blanco (61%). (M+H)⁺
= 360.

Ejemplo 5

Formulaciones

15 Las preparaciones farmacéuticas para distribuirse por
varias vías se formularon como se muestra en las siguientes
Tablas. "Ingrediente activo " o "compuesto activo " como se
usa en las Tablas se refiere a uno o más Compuestos de Fór-
mula I.

Composición para Administración Oral

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Esterato de magnesio	0,5%

Los ingredientes se mezclaron y se dispusieron en cápsulas que contienen alrededor de 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a la dosis diaria total.

5

Composición para Administración Oral

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Los ingredientes se combinaron y se granularon usando un disolvente tal como metanol. La formulación entonces se seca y se transforma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg del compuesto activo) con una máquina de comprimir adecuada.

10

Composición para Administración Oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparaben	0,15 g
Propilparaben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g

Sorbitol (70% solución)	12,85 g
Vitamina K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizantes	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s.p 100 ml

Los ingredientes se mezclaron para formar una suspensión para administración oral.

Formulación Parenteral

Ingrediente	% p/p.
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s.p para isotonicidad
Agua para inyectables	100 ml

Se disolvió el ingrediente activo en una porción del
5 agua para inyectables. Se añadió una cantidad suficiente de
cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica.
La solución se elaboró para que llegara al peso con el resto del
agua para inyectables, se filtró a través de un filtro de membrana
de 0,2 micras y se empaquetaron bajo
10 condiciones estériles.

Formulación de Supositorios

Ingrediente	% p/p.
Ingrediente activo	1,0%
Poliethylenglicol 1000	74,5%
Poliethylenglicol 4000	24,5%

Se fundieron los ingredientes juntos y se mezclaron en un baño de vapor, y se vertieron en moldes que contienen
2,5 g de peso total

154

Formulación tópica

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metilparaben	0,15
Propilparaben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s.p 100

Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinaron y se calentaron a 60°C con agitación. Una cantidad suficiente de agua de alrededor de 60°C se añadió con agitación
5 enérgica para emulsionar los ingredientes, y después se añadió agua c.s.p hasta alrededor de 100 g.

Formulación de Esprays Nasales

Varias suspensiones acuosas que contienen alrededor de 0,025-0,5 del porcentaje de compuesto activo se prepararon
10 como formulaciones de spray nasal. Las formulaciones opcionalmente contienen ingredientes activos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, y similares. El ácido clorhídrico se puede añadir para ajustar el pH. Las formulaciones de spray nasal
15 pueden ser liberadas via una bomba medidora meteorizada del spray nasal liberando normalmente alrededor de 50-100 microlitros de formulación por operación. Una agenda de dosificación diaria típica es de 2-4 pulsaciones cada 4-12

157

155

horas

Ejemplo 6

Estudios de unión a radioligando

Este ejemplo ilustra estudios de unión a radioligando
5 *in vitro* de Compuestos de Fórmula I.

La actividad de unión de compuestos de esta invención
in vitro se determinó como sigue. Se realizaron determina-
ciones de afinidad de ligando por duplicado por competición
de unión de [³H]LSD en membranas celulares derivadas de cé-
10 lulas HEK293 estables que expresan el receptor 5-HT6 humano
recombinante.

Se realizaron todas las ceterminaciones en un tampón de
ensayo que contiene 50 mM de Tris-HCl, 10 mM de MgSO₄, 0,5
mM de EDTA, 1 mM de ácido ascórbico, pH 7,4 a 37 °C, en un
15 volumen de reacción de 250 microlitros. Los tubos de ensayo
que contienen [³H] LSD (5 nM), ligando de competición, y la
membrana se incubaron en un baño de agua con agitación du-
rante 60 min. a 37 °C, se filtraron sobre placas Packard
GF-B (pre-remojadas con 0,3% PEI) usando una cultivadora
20 celular Packard de 96 pocillos y se lavó 3 veces con Tris-
HCl 50 mM en hielo frío. Se determinó la unión [³H] LSD como
contajes radioactivos por minuto usando Packard TopCount.

El desplazamiento de [3H]LSD de los sitios de unión se
cuantificó ajustando los datos de unión - concentración a
25 una ecuación logística de 4 parámetros:

$$\text{unión} = \text{basal} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligando}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

en donde *Hill* es la pendiente Hill, [ligando] es la concen-

156

tración del radioligando de competición e IC₅₀ es la concen-
tración de radioligando que produce la mitad de la unión
específica máxima de radioligando. La ventana de unión es-
pecífica es la diferencia entre Bmax y los parámetros basa-
5 les.

Usando los procesos de este Ejemplo, los compuestos de
Fórmula I se ensayaron y se encontró que eran antagonistas
5-HT₆ selectivos . Se muestran en la Tabla 2 los valores de
afinidad representativos para los compuestos de la inven-
10 ción.

TABLA 2

Compuesto	pKi
4-(2-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona	9,04
4-(2-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	9,17
4-Bencil-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	9,13
(S)-4-Bencil-2-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	9,12
4-(3-Cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	9,12

Ejemplo 7

Potenciación del conocimiento

Las propiedades de potenciar el conocimiento de los
15 compuestos de la invención pueden estar en un modelo de co-
nocimiento animal: el modelo de la tarea de reconocimiento
de objetos. Se usaron ratas Wistar machos de 4 meses (Char-

459

les River, The Netherlands). Los compuestos se prepararon
diariamente y se disolvieron en suero fisiológico y se en-
sayaron a tres dosis. Se realiza la administración siempre
por i.p. (volumen de inyección 1 ml/kg) 60 minutos antes de
5 T1. Se inyectó hidrobromuro de escopolamina 30 minutos des-
pués de inyectar el compuesto. Se hicieron dos grupos de
ensayo iguales de 24 ratas y se ensayaron por dos experi-
mentadores. El orden de ensayo de las dosis se determinó
por randomización. Los experimentos se llevaron a cabo
10 usando un protocolo a doble ciego. Todas las ratas se tra-
taron una vez con cada condición de dosis. La prueba de re-
conocimiento del objeto se llevó a cabo como se describe
por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test
for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behav-
15 ioral data. Behav. Brain Res. 31, 47-59.

Mientras la presente invención ha sido descrita con re-
ferencia a las realizaciones específicas de la misma, se
debe entender por aquellos expertos en la materia que pue-
den realizarse varios cambios y equivalentes pueden ser
20 sustituidos sin apartarse del verdadero espíritu y objetivo
de la invención. Además, muchas modificaciones pueden rea-
lizarse para adaptarse a una situación particular, mate-
rial, composición de materia, proceso, paso de proceso o
pasos, al espíritu del objetivo y alcance de la presente
25 invención. Todas estas modificaciones intentan estar dentro
del alcance de las reivindicaciones indexadas a continua-
ción

159

cada R^{10} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, acoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonamino;

cada R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 junto con sus carbonos compartidos pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 junto con uno de R^7 , R^8 y R^9 y los átomos de en medio pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde:

Y es C o S;

m es 1 cuando Y es C, y m es 2 cuando Y es S;

n es 1;

p es 0 o 1;

q es de 2;

Z es $-(CR^aR^b)_r-$, en donde cada R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo;

r es 1;

X es N;

R^2 es arilo o heteroarilo que están opcionalmente sustituidos por $(R^{10})_t$, en donde;

t es de 0 a 4;

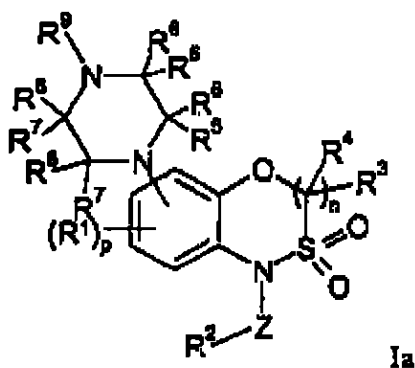
cada R^{10} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, acoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonamino;

762

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 junto con sus carbonos compartidos pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo.

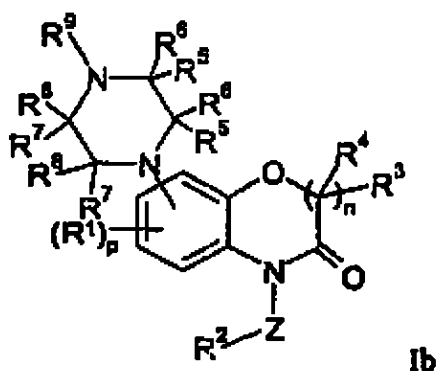
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o metilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo o piridina opcionalmente sustituida; cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o metilo; o R^3 y R^4 juntos forman un anillo ciclobutilo.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^2 es 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, naftilen-2-ilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3-metoxifenilo, 3-ureafenilo, 3-metilsulfonilamino-fenilo o piridin-4-ilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de formula



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ,

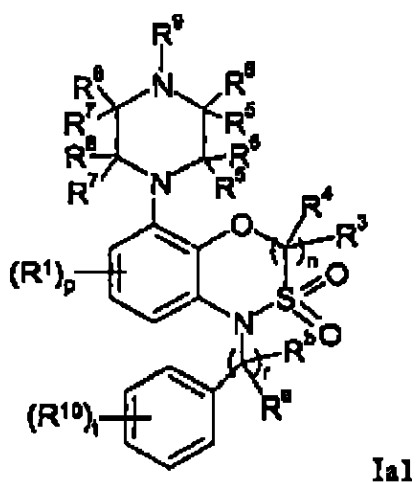
R^9 , n y p son como se definieron en la reivindicación 1.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de formula



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , n y p son como se definieron en la reivindicación 1.

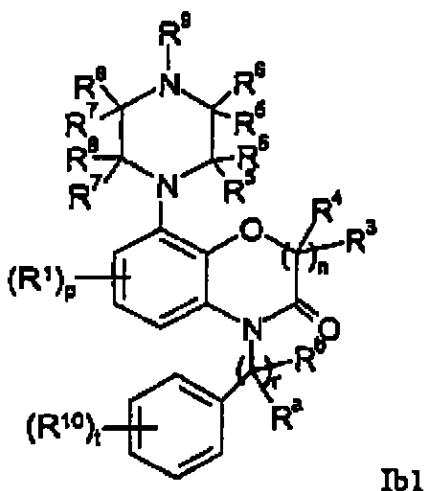
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de formula



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b , n , r y p son como se definieron en la

reivindicación 1, y en donde t es de 0 a 4; y cada R^{10} es independientemente hidrógeno, haloalquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonilamino.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de formula



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^a , R^b , n , r y p son como se definieron en la reivindicación 1, y en donde t es de 0 a 4; y cada R^{10} es independientemente hidrógeno, haloalquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonilamino.

9. El compuesto de la reivindicación 1 a 8, en donde dicho compuesto se selecciona de:

4-bencil-6-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-bencil-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(2-fluoro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

4-(2-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-bencil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-bencil-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(2-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(4-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(4-cloro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(4-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(2-fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(2-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(4-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-fluoro-4-naftalen-2-ilmetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(3-cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
3-(3-oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-benzonitrilo;
4-(3-fluoro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-bencil-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
(R)-4-bencil-2-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-bencil-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(4-fluoro-bencil)-6-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

164

(S)-4-bencil-2-metil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
8-piperazin-1-il-4-piridin-4-ilmetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-bencil-6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-bencil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(1-fenil-etil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(3-metoxi-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(3-nitro-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(3-amino-bencil)-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
3-(3-oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-benzonitrilo;
N-[3-(3-oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida;
4-(4-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(3-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
[3-(3-oxo-8-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-fenil]-urea;
4-(3-cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-bencil-8-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(4-cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-bencil-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
4-(4-cloro-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

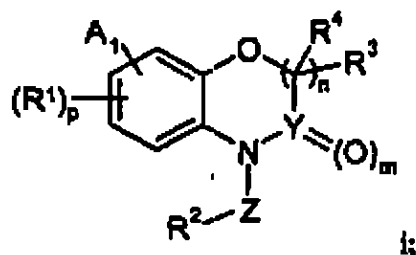
165

6-fluoro-4-(3-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 6-fluoro-4-(2-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 6-fluoro-4-(4-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-(3-cloro-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 4-bencil)-8-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 1-bencil-5-piperazin-1-il-1H-benzo[1,3,4]oxatiazina 2,2-dióxido; y
 4-bencil-2,2-espiro-ciclobutan-8-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1, en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un proceso para producir un compuesto benzoxazinona sustituida, dicho proceso comprende:

poner en contacto una benzoxazinona de N-arilalquilo de formula



en donde

A₁ es un grupo saliente,

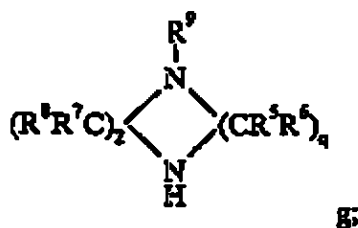
Z, Y, R¹, R³, R⁴, m, n y p son como se definen en la reivindicación 1;

R^2 es arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por $(R^{10})_t$, en donde

t es de 0 a 4;

cada R^{10} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alcoxilo, ciano, nitro, amino, urea o etanosulfonamino;

con un compuesto heterocíclico de formula:

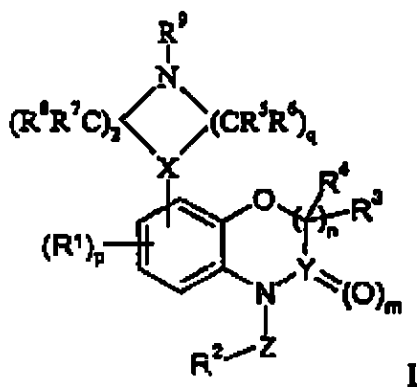


en donde:

q es de 1 a 3; y

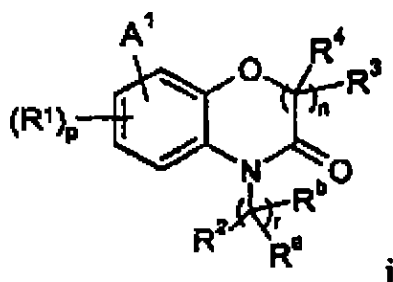
cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 junto con uno de R^7 , R^8 y R^9 pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros;

en presencia de un catalizador de paladio, para producir el compuesto benzoxazinona N-arilalquilo heterociclilo sustituido de la formula:

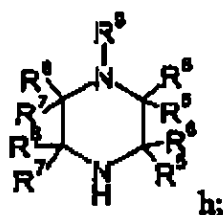


12. El proceso de la reivindicación 11, dicho proceso comprende:

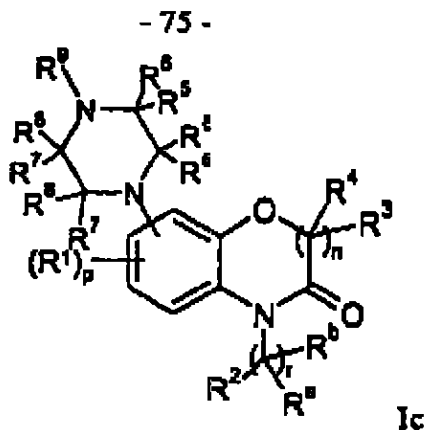
contactar una benzoxazinona de N-arilalquilo de formula



con el compuesto heterocíclico de formula



de forma que el compuesto benzoxazinona de N-arilalquilo heterociclilo-sustituido es de formula



y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , n , p , r y t son como se describen en la reivindicación 11.

13. El proceso de la reivindicación 11, en donde los grupos salientes A^1 son halógeno.

168

TRADUCCION OFICIAL No 2005-04-19-234
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

- 1 País. Estados Unidos de América
Este documento público
- 2 ha sido firmado por T Wallace
- 3 actuando en su condición de Funcionario que Certifica
- 4 lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

- 5 en Washington, D C
- 6 el día 26 de septiembre de 2003
- 7 por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado
de los Estados Unidos
- 8 No 03028506-15
- 9 Sello/timbre
Sello del Departamento de Estado
Estados Unidos de América
- 10 Firma ilegible
Sonya N Johnson

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/08 MINJUSTICIA

ANTIA ESCOBAR DE TAMAYO

171

JEFE DE ASUME
responsabilidad del texto
2005 49R 20 7 12 304
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
1657571
H-15350641
LA FIRMA APOYEE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

27 de agosto de 2003

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 07 de marzo de 2003

Sello de la Oficina de Patentes
y Marcas de los Estados Unidos

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS

(firma ilegible)

T. WALLACE

Funcionario que Certifica

170

Formato PTO-1595 CARATULA DE FORMATO DE RECORDACION	
PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos	
1 Nombre y dirección de la parte(s) que transfiere SYNTEX (U S A) LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	2 Nombre y dirección de la parte(s) que recibe F HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND
3. Naturaleza del traspaso [X] CESIÓN II Fecha de Ejecución del Traspaso <u>7 de marzo de 2003</u>	
4 Número(s) de la solicitud o número(s) de patente Agenda Apoderado No R0151A-PRO A Solicitud de Patente No (s) B Patente No.(s) No. Serial EE.UU. 60/424.946, presentada el 8 de noviembre de 2002	
5 Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento Nombre ROHAN PERIES Dirección ROCHE PALO ALTO LLC PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6 Número total de solicitudes y patentes comprendidas <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3 41) . . \$40 00 [X] Autorizados para ser cargados a la cuenta de depósito y para cargar honorarios adicionales que se requieran a la cuenta de depósito No 18-1700 8 Número de la Cuenta de Depósito. 18-1700

473

NO USE ESTE ESPACIO		
9 Declaración y firma		
Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original.		
Robert C Hall	Reg 39 209	(firma ilegible)
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha
Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento [4]		

700025621

PATENTE
REEL: 013471 FRAME: 0104

172

ROCHE BIOSCIENCE PAT ID 6508555322 MAR 07'03 12:00 No 002 P 03

País : _____

Basel Ref No 21488

TRASPASO II

SYNTEX (U.S.A.) LLC (Cedente), una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland

todos sus derechos, título e interés para todos los países excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No Serial **60/424.946**, presentada el **8 de noviembre de 2002**, llamada

"BENZOXAZINONAS SUSTITUIDAS Y USOS DE LAS MISMAS",

de **Hans Maag, Meng Sui y Shu-Hai Zhao**,

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud No Serial 60/424,946 como prioridad Respecto de la invención y de todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, una cesión de todos los derechos, título e

~~175~~

interés en el presente, para todo el mundo, en favor del Cedente fue ejecutada el 7 de enero de 2003 por Hans Maag, Meng Sui y Shu-Hai Zhao

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay y Venezuela

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho de presentar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE UU anteriores cedidas por el Cedente en esta Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquiera de las cesiones y escritos adicionales así como llevar a cabo cualquiera acto necesario para permitir que el Cesionario disfrute todos los derechos de la presente Cesión

Palo Alto, California, EE UU
Fecha 7 de marzo de 2003

SYNTEX (U S.A) LLC
Por (firma ilegible)
Rohan Peries

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
 Estado de California) ss
 Condado de Santa Clara)

El 7 de marzo de 2003, ante mí, Iris Weise, Notario Público, compareció personalmente Rohan Peries, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona o entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, colocho mi firma y sello oficial

(firma ilegible)

Iris Weise
 Comisión # 12(ilegible)
 Notario Público – California
 Condado de Santa Clara
 Mi Comisión Expira el 22 de diciembre de 2004

Caso No RO151A-PRO
 #119654v1A
 REGISTRADO 03/07/2003

USSN 60/424.946
 PATENTE
 REEL 013471 FRAME 0106

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 19 de abril de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
 RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

~~177~~

SE LIC... 2/4 88...
Columbia

175

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document
2. has been signed by T Wallace

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

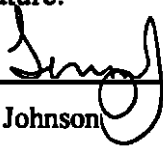
5. at Washington, D.C.

6. the twenty-sixth of September, 2003

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 03028506-15

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

472

21488
Assign. II
Colombia
246 461
176

A 1058148

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

August 27, 2003

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
March 07, 2003.**

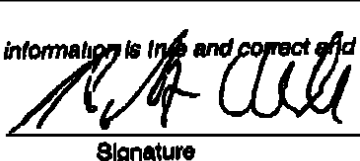


**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

T. Wallace
T. WALLACE
Certifying Officer

777

177

Form PTO-1595 1-3-92		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks. Please record the attached original documents or copy thereof			
1. Name and address of conveying party(ies): SYNTEX (U.S.A.) LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		2. Name and address of receiving party(ies): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND	
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT II Execution Date of Assignment: <u>March 7, 2003</u>			
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is _____. A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 60/424,946, filed November 8, 2002 Attorney Docket No. R0151A-PRO B. Patent No.(s)			
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: ROHAN PERIES Address: ROCHE PALO ALTO LLC PATENT LAW DEPARTMENT, M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		6. Total number of applications and patents involved: <u>ONE</u>	
		7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00 ☒ Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.	
		8. Deposit Account Number: <u>18-1700</u>	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. <u>Robert C. Hall</u> <u>Reg. No. 39,209</u> Name of Person Signing  <u>03/07/03</u> Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [4]			

lw#120344v1A

700025621

PATENT
REEL: 013471 FRAME: 0104

100

178

10SCIENCE PAT

ID:6508555322

MAR 07 '03 12:00 No.002 P.03

Country: _____
Basel Ref No. 21488

ASSIGNMENT II

SYNTEX (U.S.A.) LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/424,946, filed November 8, 2002, entitled

"SUBSTITUTED BENZOXAZINONES AND USES THEREOF,"

by **Hans Maag, Meng Sui, and Shu-Hai Zhao,**

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/424,946 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on January 7, 2003 by Hans Maag, Meng Sui, and Shu-Hai Zhao.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

Case No R0151A-PRO
#119654v1A

Page 1 of 2

USPN 60/424,946

PATENT
REEL: 013471 FRAME: 0106

AB7

179

Assignment II cont'd

Ref. 21488

Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

SYNTEX (U.S.A.) LLC

Date: March 7, 2003

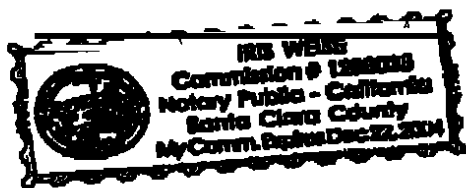
By: Rohan Peries

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On March 7, 2003 before me, Iris Weise, Notary Public, personally appeared Rohan Peries, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal



Iris Weise

AB2

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-04-19-241
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

- 1 País Estados Unidos de América
Este documento público
- 2 ha sido firmado por L Edelen
- 3 actuando en su condición de Funcionario que Certifica
- 4 lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. en Washington, D C
- 6 el día 26 de septiembre de 2003
- 7 por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado
de los Estados Unidos
8. No 03028506-12
9. Sello/timbre
Sello del Departamento de Estado
Estados Unidos de América
10. Firma ilegible
Sonya N. Johnson

TRADUCTORA OFICIAL
REG. 2177/89 MIN. JUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

11

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3.57575
Anita Escobar
FIRMA APOYADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

VICE ASUME
RECONSTRUCCIÓN DEL TEXTO

2003 AGO 10 12:05
ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

27 de agosto de 2003

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 09 de enero de 2003

Sello de la Oficina de Patentes
y Marcas de los Estados Unidos

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS
(firma ilegible)
L EDELEN
Funcionario que Certifica

Formato PTO-1595 CARATULA DE FORMATO DE RECORDACION	
PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1. Nombre y dirección de la parte(s) que transfiere 1 Maag, Hans 2 Sui, Meng 3 Zhao, Shu-Hai	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: SYNTEX (U.S.A.) LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3. Naturaleza del traspaso [X] CESIÓN Fecha de Ejecución del Traspaso. (1) – (3) de enero de 2003	
4. Número(s) de la solicitud o número(s) de patente: Agenda Apoderado No R0151A-PRO A Solicitud de Patente No (s) B Patente No (s) No. Serial EE.UU. 60/424.946, presentada el 8 de noviembre de 2002	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento. Nombre ROHAN PERIES Dirección ROCHE BIOSCIENCE PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6 Número total de solicitudes y patentes comprendidas UNA ----- 7 Total derechos (37 CFR 3 41) .. \$40.00 [] Adjuntos [X] Autorizados para ser cargados a la cuenta de depósito ----- 8 Número de la Cuenta de Depósito 18-1700
NO USE ESTE ESPACIO	

ABX

9. Declaración y firma

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original

Rohan Peries	Reg. 35 752	(firma ilegible)	9 de enero de 2003
Nombre de la Persona que Firma		Firma	Fecha
Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento [5]			

700022411

PATENTE
REEL: 013351 FRAME: 0856

TRASPASO I

POR CUANTO, nosotros, **Hans Maag, Meng Sui y Shu-Hai Zhao**, ("Cedente(s)") teniendo las direcciones respectivas indicadas a continuación, hemos inventado cierta materia objeto llamada,

"BENZOXAZINONAS SUSTITUIDAS Y USOS DE LAS MISMAS", (la "Invención"), descrita en la solicitud de patente No Serial EE UU **60/424,946**, presentada el **8 de noviembre de 2002**, para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y POR CUANTO, Syntex (U S A) LLC, una compañía de Delaware, que tiene una dirección en 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntex"), desea perfeccionar su derecho hacia la invención y en la Patente(s) de Invención para ser obtenida para ello de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros además;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de una consideración buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, el Cedente(s) reconoce el interés de Syntex en la Invención y por el presente cede a Syntex para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros

además todos nuestros derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la Invención, según se describe y reivindica en la solicitud de patente No Serial EE.UU 60/424 946, o en cualquier solicitud(es) de patente subsiguiente presentada bajo 35 U.S.C §111(a), que reivindica beneficio de dicha Solicitud bajo 35 U.S.C §119(e), o 35 U.S.C, §120, o en cualquier continuación, continuación en parte, solicitud de prosecución continuada, divisional, sustituta, reemisión, reexamen o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América, la Invención, Solicitud y Patente(s) de Invención para ser propiedad de Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dicha Patente(s) de Invención sea otorgada

El Cedente(s) por el presente acuerda que tienen todo el derecho de transferir todo el interés cedido en el presente y no ha ejecutado y no ejecutará ningún acuerdo en conflicto con el presente.

El Cedente(s) además acuerda ejecutar y entregar a solicitud y sin demora indebida, a Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para efectuar esta cesión y

perfeccionar el título sobre la Invención Solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes extranjeras que reivindican prioridad además

El Cedente(s) además acuerda cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables para Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales para obtener, mantener y hacer cumplir protección de patente en la Invención en todos los países, siempre y cuando Syntex reembolse al Cedente(s) cualquier gasto incurrido con ello por parte del Cedente(s)

Esta cesión es efectiva desde de la primera fecha de ejecución de este documento o la fecha de registro acordada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos a la solicitud de patente No Serial EE UU. 60/424 946, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud.

He leído y entiendo este documento de Cesión para dicha Solicitud y acuerdo al presente, según lo indica mi firma según se expresa anteriormente

Firma (ilegible)

Fecha 1 / 7 / 03

Hans Maag

745 Stanford Avenue, Menlo Park, CA 94025, U S.A.

Firma (ilegible)

Fecha 01 / 07 / 03

Meng Sui

35580 Monterra Terrace, Apt 204, Union City, CA 94587, U S.A.

Firma (ilegible)

Fecha 01 / 07 / 03

Shu-Hai Zhao

426 Ositos Avenue, Sunnyvale, CA 94087, U S A.

Documento No 119653v1

Caso No. R0151A-PRO

No Serial 60/424 946

PATENTE

REEL: 013351 FRAME: 0858

188

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss
Condado de Santa Clara)

El 7 de enero de 2003, ante mí, Iris Weise, Notario Público, compareció personalmente Hans Maag, Meng Sui y Shu-Hai Zhao, [] a quienes conozco personalmente [XX] quienes me demostraron con base en evidencia satisfactoria que son las personas cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconocieron ante mí que ellos ejecutaron el mismo como personas autorizadas, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, ejecutó el documento

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial

(firma ilegible)

Firma del Notario Público

Iris Weise
Comisión # 1288035
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
MI Comisión Expira el 22 diciembre de 2004

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependen del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento

~~APP~~

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento Cesión I para Solicitud de Patente de los EE UU
60/424 946, presentada el 8 de noviembre de 2002 (Caso No R0151A-PRO)

Fecha del Documento _____ Número de Páginas _____

Signatario Diferente al Nombrado Arriba: ninguno

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario. _____

☒ Persona Natural

☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s) _____

☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General _____

☐ Apoderado _____

☐ Fiduciario _____

☐ Guardián o Conservador _____

☐ Otro _____

El Signatario Está Representando a: sí mismo

REGISTRADA: 01/09/2003

PATENTE

REEL: 013351 FRAME: 0859

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 19 de abril de 2005,
en la ciudad de Bogotá, D C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

190

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by L. Edelen

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D C.

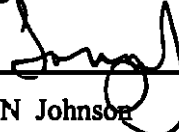
6. the twenty-sixth of September, 2003

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 03028506-12

9. Seal/Stamp.

10 Signature:


Sonya N Johnson

493

21488
Assign. I
Colombia
246461

191

A 1058158

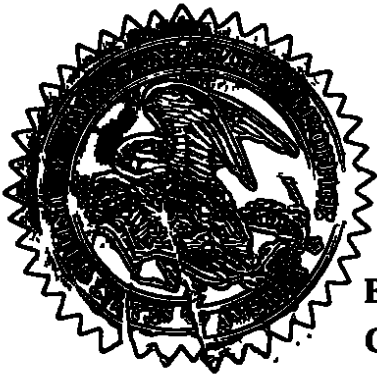
THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

August 27, 2003

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
January 09, 2003.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

194

192

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

JAN 09'03

18:27 No.004 P.02

Form PTO-1595
3-02

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof

1. Name and address of conveying party(ies):

1. Maag, Hans
2. Sul, Meng
3. Zhao, Shu-Hai

2. Name and address of receiving party(ies):

SYNTEX (U.S.A.) LLC
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment.

(1) - (3) January 7, 2003

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)

U.S. Serial No. 60/424,946, filed November 8, 2002

Attorney Docket No. R0151A-PRO

B. Patent No (s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed.

Name: ROHAN PERIES
Address: ROCHE BIOSCIENCE
PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250
3401 HILLVIEW AVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Total number of applications and patents involved.

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ 40.00

☐ Enclosed

☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit Account Number. 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Rohan Peries Reg. 35,752

Name of Person Signing

Signature

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document. [5]

Doc. #1197721w

700022411

PATENT
REEL: 013351 FRAME: 0856

11985

193

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, Hans Maag, Meng Sui, and Shu-Hai Zhao, ("Assignor(s)") having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled,

"SUBSTITUTED BENZOXAZINONES AND USES THEREOF," (the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No. 60/424,946, filed November 8, 2002, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, Syntex (U.S.A.) LLC, a company of Delaware, having an address at 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntex"), desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignor(s) acknowledge Syntex's interest in the Invention and hereby assign to Syntex for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in patent application U.S. Serial No. 60/424,946, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Syntex, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignor(s) hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

196

194

ASSIGNMENT I

Assignor(s) further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Syntex, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto.

Assignor(s) further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Syntex, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the Invention in all countries, provided that Syntex reimburses Assignor(s) for any expenses incurred therewith by Assignor(s).

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to patent application U.S. Serial No. 60/424,946, as indicated in the Filing Receipt for said Application.

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below.

Signature *Hans Maag* Date 11/7/03
Hans Maag
745 Stanford Avenue, Menlo Park, CA 94025, U.S.A.

Signature *Meng-Sui* Date 01/07/03
Meng-Sui
35580 Monterra Terrace, Apt. 204, Union City, CA 94587, U.S.A.

Signature *Shu-Hai Zhao* Date 01/07/03
Shu-Hai Zhao
426 Ostos Avenue, Sunnyvale, CA 94087, U.S.A.

194

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGEMENT	
State of California	}
County of <u>Santa Clara</u>	
On <u>January 7, 2003</u>	before me, <u>Iris Weise, Notary Public,</u>
	Name and Title of Officer (e.g. "Jane Doe, Notary Public")
personally appeared <u>Hans Maag, Meng Sui, and Shu-Hai Zhao</u>	Name(s) of Signer(s)
	☒ I personally known to me
	☒ I proved to me on the basis of satisfactory evidence
	to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument
	WITNESS my hand and official seal.
	<u>Iris Weise</u> Signature of Notary Public
OPTIONAL	
Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document	
Description of Attached Document	
Title or Type of Document:	<u>Assignment I for U.S. Patent Application 60/424,946</u>
	<u>filed Nov. 8, 2002 (Case No. R0151A-PRO)</u>
Document Date:	Number of Pages
Signer(s) Other Than Named Above:	<u>none</u>
Capacity(ies) Claimed by Signer	
Signer's Name	
☒ Individual	
☐ Corporate Officer - Title(s)	
☐ Partner - ☐ Limited ☐ General	
☐ Attorney-in-Fact	
☐ Trustee	
☐ Guardian or Conservator	
☐ Other	
Signer Is Representing	<u>self</u>
REALTOR/RESPONSIBLE DESIGNER Type of Boards Here	

Published by the National Notary Association • 8.001 Use Only Ann. P.O. Box 2408 • Chatsworth, CA 91313-2408 • www.nationalnotary.org

Printed No. 1007

Reprinted (all text) rec 1/00

© 1999 National Noddy Association • 8340 Via Vista Ave. P.O. Box 2428 • Chatsworth, CA 91313-2428 • www.nnaoddy.org

Printed On 5/20/77

REPRODUCTION OF THIS DOCUMENT IS UNLAWFUL

RECORDED: 01/09/2003

PATENT
REEL: 013351 FRAME: 0859

~~798~~

fólio 199 hoja
en blanco

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85842920 00002800 Folios: 199
Fecha (AMD): 2005-05-04 17:24:15
Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

200

196

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 75
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M Nava
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folio 201

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
F HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	05 – 42920
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/012278
	Fecha límite inicio fase Nacional	08 – 06 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	421
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

22 JUN. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador 3 820840 Fax 3 505220
Sede CAN: T1 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax 3 505220 Línea 9800-910 165
Web www.sic.gov.co e-mail info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia