



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-85018

54. TÍTULO

"DERIVADOS DE QUINOLINONA/BENZOXAZINONA Y USOS DE LOS MISMOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 215/22

A61K31/4704

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.

25 AGO. 2005

1308

SS

PETITORIO

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIAEscriba en este espacio el número de radicación de la solicitud de patente
SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 05005010 00000000

Folios: 169

Fecha (AÑO): 2005-04-25 16:07:12

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE :**PCI****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

11-10-05

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: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: HARRIS, Ralph, New III; REPKE, David, Bruce; STABLER, Russell,
Stephen.Dirección: 65-D Clinton Street, Redwood City, CA 94062; 406 South Temple
Drive, Milpitas, CA 95035 y 346 North Rangstorff Avenue, Mountain view, Ca
94043.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/002340Fecha: 08/03/04Publicación Internacional No. WO 2004/080869 A1Fecha: 23/09/04

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE QUINOLINONA/BENZOXAZINONA Y USOS DE LOS MISMOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 215/22A61K31/4704 ; A61P25/28

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

11/03/03

(31) Número de Solicitud

60/453,574

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 61.973**Fecha:** 18-08-05

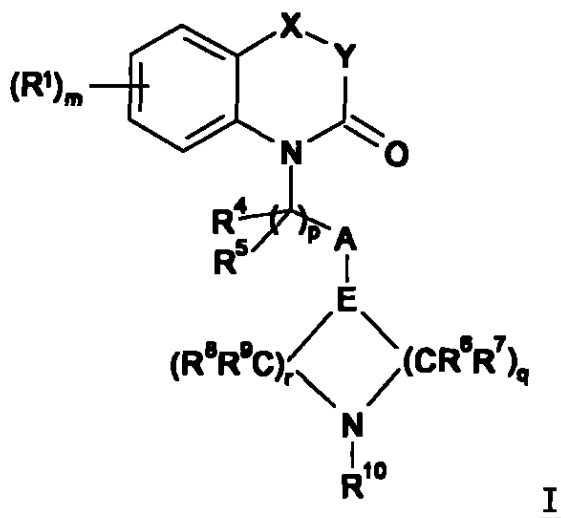
10

ANEXOS

- ☒ 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 de los inventores a ROCHE PALO ALTO LLC. y documento de cesión de ROCHE PALO ALTO LLC. a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05005018 00000000 Folios: 169
Fecha (AMB): 2005-08-25 10:07:12
Tramite : 011 PCT-PAT/INT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 61,973
FECHA : AGOSTO 18 DE 2005

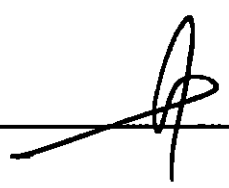
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077340	18/08/2005	9,845.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA 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 LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

✓

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 designe, 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 creyeren 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 13th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien consta que firmó el anterior documento, y quien juradamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatorio 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 fin 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 es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

S

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, 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 Basilea, 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)

D. P. Kuster
Notar

17.08.2004

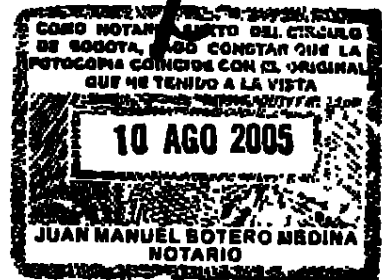
2 Fr.

Dr. Peter Kuster

Allg. Prot.

No. 20

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



4

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuch*

3. in his/her function as *Att. Noter*

4. and certified by the seal of the *Gmünd*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

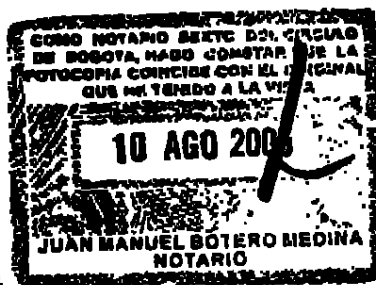
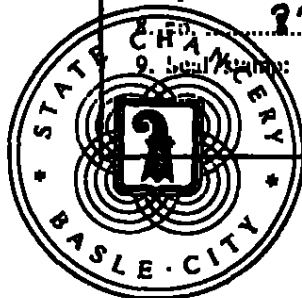
6. on

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

8. File No. **2235 / 13 220**

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *P*



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 LLORED A 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)

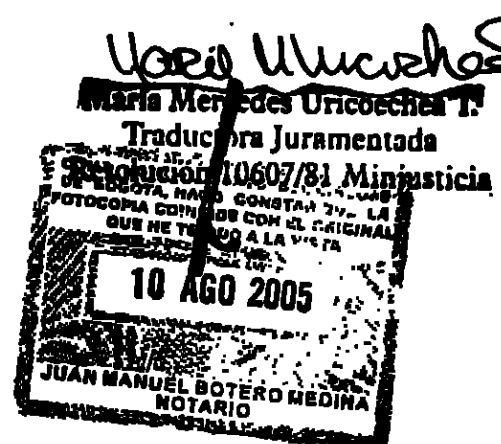
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Egge

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



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

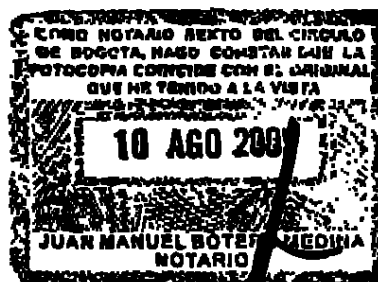
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

250651

TEA SET -3 P 12:12

Pang Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Folio 8 extracts
94 W targets

2

Expediente No		050 85018	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Ark firm

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/002340

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D215/22 C07D405/06 C07D265/36 C07D223/16 A61K31/4704
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 A61K A61P

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)

EPO-Interno, PAJ, WPI Dato, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Dato, BBILSTEIN Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 99/02502 A (MOSS STEPHEN FREDERIK; BROMIDGE STEVEN MARK (GB); SMITHKLINE BEECHAM) Enero 21, 1999 (1999-01-21) ejemplos 8, 13-21, 25, 29, 44, 72-77, 122, 123, 125, 126, 128 , 145 -----	
A	WO 03/014097 A (HOFFMANN-LA ROCHE) Febrero 20, 2003 (2003-02-20) resumen; reivindicaciones -----	1-20
A	WO 02/41889 A (BROMIDGE STEVEN MARK; SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB)) Mayo 30, 2002 (2002-05-30) página 1; reivindicaciones ----- -/-	1-20

☒ 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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Julio 27, 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

09/08/2004

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

Frelon, D

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/002340

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 98/27081 A (BROMIDGE STEVEN MARK; KING FRANCIS DAVID (GB); SMITHKLINE BEECHAM PLC) Junio 25, 1998 (1998-06-25) página 1; reivindicaciones	1-20

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/002340

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9902502	A	21-01-1999	AU	736256	B2	26-07-2001
				AU	9257898	A	08-02-1999
				BR	9810991	A	08-08-2000
				CA	2296033	A1	21-01-1999
				CN	1087294	B	10-07-2002
				CN	1261883	T	02-08-2000
				WO	9902502	A2	21-01-1999
				EP	0994862	A2	26-04-2000
				HU	0003073	A2	29-01-2001
				JP	2002511097	T	09-04-2002
				NO	20000108	A	10-01-2000
				NZ	501258	A	27-07-2001
				PL	338016	A1	25-09-2000
				TR	200000073	T2	21-06-2000
				TW	470743	B	01-01-2002
				US	6316450	B1	13-11-2001
				ZA	9806139	A	10-01-2000
WO	03014097	A	20-02-2003	CA	2456250	A1	20-02-2003
				WO	03014097	A1	20-02-2003
				EP	1423106	A1	02-06-2004
				US	2003069254	A1	10-04-2003
WO	0241889	A	30-05-2002	AU	2071502	A	03-06-2002
				WO	0241889	A2	30-05-2002
				EP	1335722	A2	20-08-2003
WO	9827081	A	25-06-1998	AT	247099	T	15-08-2003
				AU	729056	B2	25-01-2001
				AU	6090498	A	15-07-1998
				BG	103530	A	31-01-2000
				BR	9713734	A	28-03-2000
				CA	2275492	A1	25-06-1998
				CN	1246116	A	01-03-2000
				CZ	9902203	A3	17-11-1999
				DE	69724142	D1	18-09-2003
				DE	69724142	T2	03-06-2004
				EA	2351	B1	25-04-2002
				WO	9827081	A1	25-06-1998
				EP	0946539	A1	06-10-1999
				ES	2203831	T3	16-04-2004
				HU	0000658	A2	28-02-2001
				ID	22821	A	09-12-1999
				JP	2001506646	T	22-05-2001
				MA	24426	A1	01-07-1998
				NO	993003	A	18-06-1999
				NZ	335970	A	26-10-2001
				OA	11066	A	10-03-2003
				PL	334337	A1	28-02-2000
				SK	80899	A3	14-02-2000
				TR	9901361	T2	23-08-1999
				TW	418205	B	11-01-2001
				US	2003069233	A1	10-04-2003
				US	6423717	B1	23-07-2002
				ZA	9711319	A	17-06-1999

78

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/002340

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/22 C07D405/06 C07D265/36 C07D223/16 A61K31/4704

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 A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/02502 A (MOSS STEPHEN FREDERIK , BROMIDGE STEVEN MARK (GB), SMITHKLINE BEECHAM) 21 January 1999 (1999-01-21) examples 8,13-21,25,29,44,72-77,122,123,125,126,128 ,145	
A	WO 03/014097 A (HOFFMANN LA ROCHE) 20 February 2003 (2003-02-20) abstract, claims	1-20
A	WO 02/41889 A (BROMIDGE STEVEN MARK , SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB)) 30 May 2002 (2002-05-30) page 1, claims	1-20
	-/-	



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)
- C* document referring to an oral disclosure use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X* document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y* document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 July 2004

Date of mailing of the international search report

09/08/2004

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

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/002340

12

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 98/27081 A (BROMIDGE STEVEN MARK ; KING FRANCIS DAVID (GB); SMITHKLINE BEECHAM PLC) 25 June 1998 (1998-06-25) page 1; claims	1-20

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/002340

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9902502	A	21-01-1999	AU 736256 B2 26-07-2001
			AU 9257898 A 08-02-1999
			BR 9810991 A 08-08-2000
			CA 2296033 A1 21-01-1999
			CN 1087294 B 10-07-2002
			CN 1261883 T 02-08-2000
			WO 9902502 A2 21-01-1999
			EP 0994862 A2 26-04-2000
			HU 0003073 A2 29-01-2001
			JP 2002511097 T 09-04-2002
			NO 20000108 A 10-01-2000
			NZ 501258 A 27-07-2001
			PL 338016 A1 25-09-2000
			TR 200000073 T2 21-06-2000
			TW 470743 B 01-01-2002
			US 6316450 B1 13-11-2001
			ZA 9806139 A 10-01-2000
WO 03014097	A	20-02-2003	CA 2456250 A1 20-02-2003
			WO 03014097 A1 20-02-2003
			EP 1423106 A1 02-06-2004
			US 2003069254 A1 10-04-2003
WO 0241889	A	30-05-2002	AU 2071502 A 03-06-2002
			WO 0241889 A2 30-05-2002
			EP 1335722 A2 20-08-2003
WO 9827081	A	25-06-1998	AT 247099 T 15-08-2003
			AU 729056 B2 25-01-2001
			AU 6090498 A 15-07-1998
			BG 103530 A 31-01-2000
			BR 9713734 A 28-03-2000
			CA 2275492 A1 25-06-1998
			CN 1246116 A 01-03-2000
			CZ 9902203 A3 17-11-1999
			DE 69724142 D1 18-09-2003
			DE 69724142 T2 03-06-2004
			EA 2351 B1 25-04-2002
			WO 9827081 A1 25-06-1998
			EP 0946539 A1 06-10-1999
			ES 2203831 T3 16-04-2004
			HU 0000658 A2 28-02-2001
			ID 22821 A 09-12-1999
			JP 2001506646 T 22-05-2001
			MA 24426 A1 01-07-1998
			NO 993003 A 18-06-1999
			NZ 335970 A 26-10-2001
			OA 11066 A 10-03-2003
			PL 334337 A1 28-02-2000
			SK 80899 A3 14-02-2000
			TR 9901361 T2 23-08-1999
			TW 418205 B 11-01-2001
			US 2003069233 A1 10-04-2003
			US 6423717 B1 23-07-2002
			ZA 9711319 A 17-06-1999

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Septiembre 23 de 2004 (23.09.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/080969 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
405/06, 265/36, 223/16, A61K 31/4704

C07D 215/22.

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2004/002340

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 8 de 2004 (08.03.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/453,574

Marzo 11 de 2003 (11.03.2003)

US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) F. HOFFMANN - LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel (CH).

(72) Inventores e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): HARRIS, Ralph, New III [US/US]; 65-D Clinton Street, Redwood City, CA 94062 (US). REPKE, David, Bruce [US/US]; 406 South Temple Drive, Milpitas, CA 95035 (US). STABLER, Russell, Stephen [US/US]; 346 North Rengstorff Avenue, Mountain view, Ca 94043 (US).

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

(81) Estados Designados (nacionales): (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): 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, NA, 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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

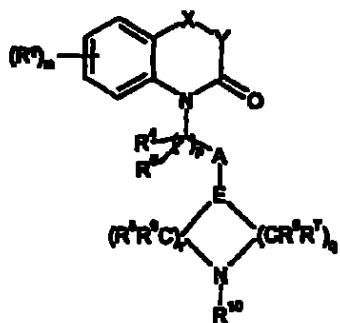
(84) Estados Designados (regionales): (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LJ, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), 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 recibir 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: "DERIVADOS DE QUINOLINONA/BENZOXAZINONA Y USOS DE LOS MISMOS"



(I)

(57) Resumen: La invención proporciona compuestos de la fórmula: (I) y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, en la que m, p, q, r, A, E, X, Y, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y tienen los significados definidos aquí. La invención proporciona además métodos de obtención de los compuestos, composiciones que los contienen y métodos para el uso de dichos compuestos de la fórmula I.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 September 2004 (23.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/080969 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 215/22, 405/06, 265/36, 223/16, A61K 31/4704

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/002340

(22) International Filing Date: 8 March 2004 (08.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60453,574 11 March 2003 (11.03.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): R. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HARRIS, Ralph, New III [US/US]; 65-D Clinton Street, Redwood City, CA 94062 (US). REPKE, David, Bruce [US/US]; 406 South Temple Drive, Milpitas, CA 95035 (US). STABLER, Russell, Stephen [US/US]; 346 North Rengstorff Avenue, Mountain View, Ca 94043 (US).

(74) Agent: WAECHTER, Dieter; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, NA, 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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

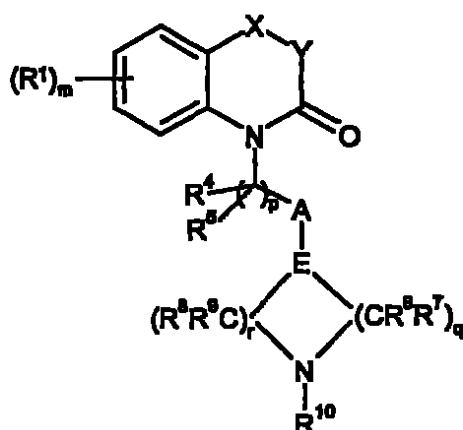
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: QUINOLINONE / BENZOXAZINONE DERIVATIVES AND USES THEREOF



(I)

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

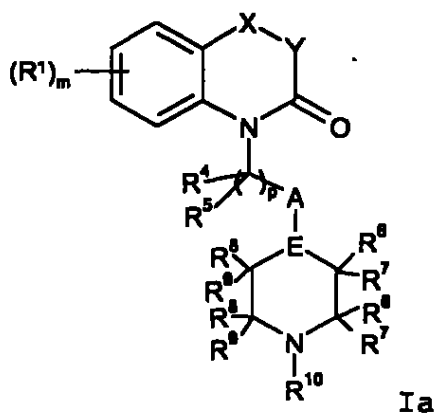
**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

dencia entre sí son hidrógeno o alquilo, o X e Y, juntos, forman un grupo alquilenilo;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo; y

- 5 R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilo o heterociclilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de la fórmula:



10

en la que m, p, X, Y, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen el significado definido en la reivindicación 1;

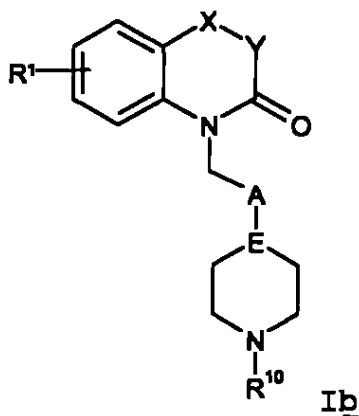
A es arileno o heteroarileno que están eventualmente sustituidos por sustituyentes elegidos entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o $-(CR'R'')_n-$

15

20

CONR^{a'}R^{b'} (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R^{a'} y R^{b'}, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

- 5 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que dicho compuesto es de la fórmula:



10 en la que X, Y, A, E, R¹, R¹⁰, m y n tienen el significado definido en la reivindicación 1.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que
- X es O o -CH₂-;
- Y -(CH₂)_n- en la que n es 1 ó 2, o -X-Y- es -CH=CH-;
- A es fenileno, indolileno, o pirimidinileno eventualmente
- 15 sustituido por los sustituyentes según la reivindicación 2;
- E es N;
- R¹ es halógeno, alcoxi; y
- R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilo o heterociclilo.

- 20 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R¹ es cloro o metoxi; R¹⁰ es hidrógeno, metilo, 2-(4-fluorfenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, imidazolin-2-ilo o pirimidin-

2-ilo; A es 1,3-fenileno eventualmente sustituido por los sustituyentes según la reivindicación 2.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que A es halofenileno, haloalquilfenileno, alquilfenileno, alcoxifenileno o alquilendioxifenileno.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que dicho compuesto se elige del grupo formado por:

- 1-(3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-cloro-1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-ciclopentiloxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-hidroxí-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-etoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-[3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)-bencil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(7-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

- 1-(2-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-metil-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 5 8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(2-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- (4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 10 1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona;
- 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 15 1-(3-{4-[2-(4-fluorfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;
- (20 1-[3-metoxi-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxibencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona; y
- 25 8-metoxi-1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona.

8. El compuesto de la reivindicación 4, en el que X es

-CH₂-, Y es -CH₂-; A es indolileno o pirimidinileno; R¹ es hidrógeno y R¹⁰ es hidrógeno.

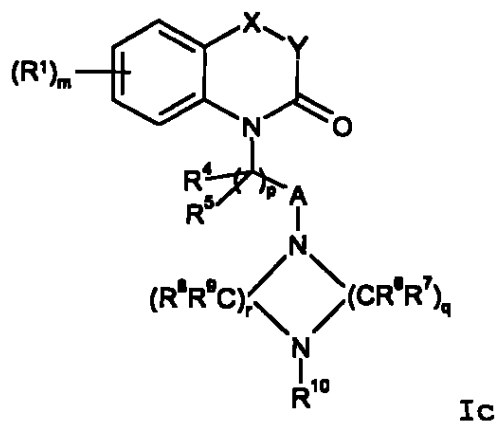
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que A es 3,5-indolileno o 4,6-pirimidinileno.

5 10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que dicho compuesto se elige del grupo formado por:

1-(2-cloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; y

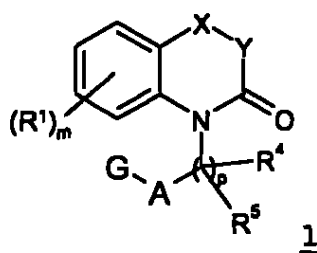
1-(5-piperazin-1-il-1H-indol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

11. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula



en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en la reivindicación 1, que
15 consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

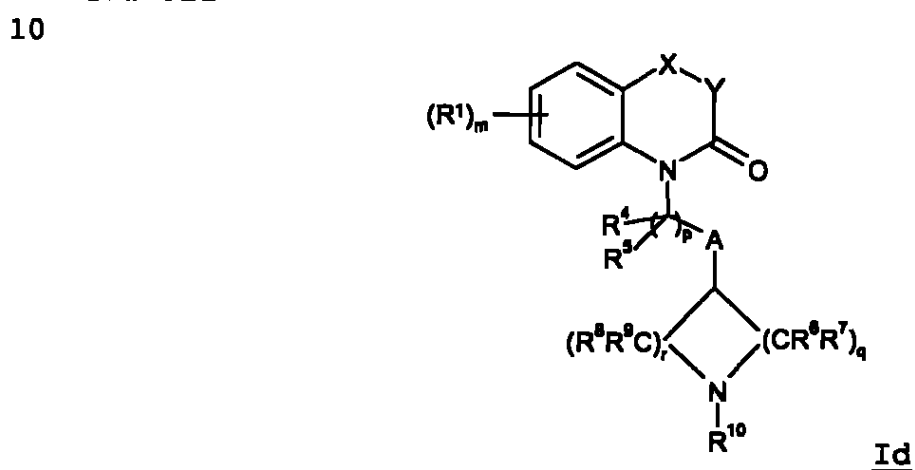


en la que m, p, X, Y, A, R¹, R⁴ y R⁵ tienen el significado
definido en la reivindicación 1, G es un grupo saliente,
con una amina heterocíclica de la fórmula



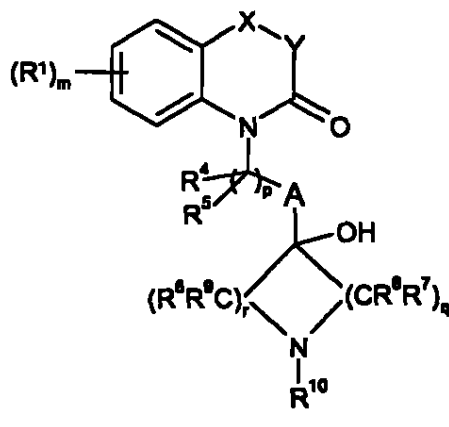
en la que r, q, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado
definido en la reivindicación 1.

12. Un proceso para la obtención de un compuesto de la
fórmula



en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰
tienen el significado definido en la reivindicación 1, que
consiste en:

15 deshidratar el compuesto de formula



en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en la reivindicación 1.

13. El compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el supuesto de que se haya obtenido mediante el procedimiento según la reivindicación 11 ó 12.

14. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz por lo menos de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, mezclado con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, destinada al tratamiento de enfermedades.

15. El compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 para el uso de medicamento.

16. Uso de uno o varios compuestos de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de un estado patológico que se alivia con un agonista de 5-HT₆.

17. El uso según la reivindicación 16, en el que el

estado patológico abarca trastornos del SNC.

18. El uso según la reivindicación 17, en el que el estado patológico se elige entre psicosis, esquizofrenia, manías depresivas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastornos por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

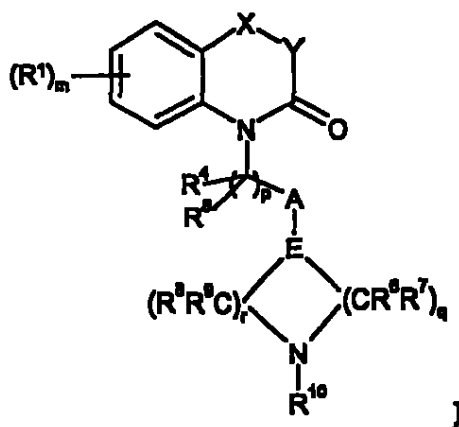
19. El uso según la reivindicación 18, en el que el estado patológico abarca trastornos del tracto gastrointestinal.

20. La invención descrita anteriormente.

26

Claims

1. A compound of the formula:



- 5 and pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof,

wherein:

m is from 0 to 4;

p is from 1 to 3;

q is from 1 to 3;

10 r is from 1 to 3;

A is optionally substituted arylene or optionally substituted heteroarylene;

B is N or C;

X is O, S, or $-CR^aR^b-$ wherein R^a and R^b each independently is hydrogen or alkyl;

15 each R^1 independently is halo, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, hydroxy, nitro, alkoxy, cyano, $-S(O)_sR^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d-N(R^c-C(=O)-R^d$ or $-C(=O)-R^c$, wherein s is from 0 to 2 and R^c and R^d each independently is hydrogen or alkyl;

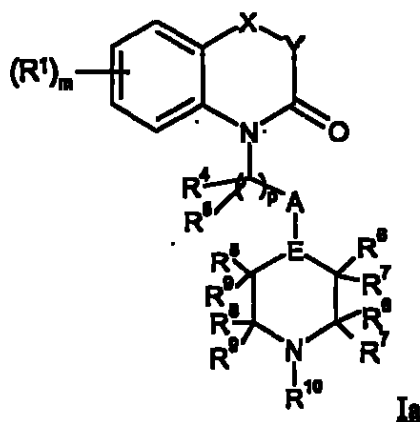
Y is $-(CR^2R^3)_n-$ wherein n is 1 or 2 and R^2 and R^3 each independently is hydrogen or alkyl, or X and Y together form an alkenylene group;

2e

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 , and R^9 each independently is hydrogen or alkyl; and

R^{10} is hydrogen, alkyl, arylalkyl, aryloxyalkyl, heteroaryl or heterocyclyl.

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

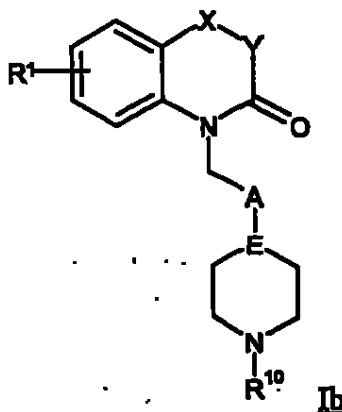


5 wherein $m, p, X, Y, E, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ and R^{10} are as defined in claim 1;

A is arylene or heteroarylene which are optionally substituted by the substituents selected from alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl, hydroxyalkyl, halo, nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, amino, acylamino, mono-alkylamino, di-alkylamino, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, -COR (where R is hydrogen, alkyl, phenyl or phenylalkyl), -
 10 $(CR^1R^2)_n-COOR$ (where n is an integer from 0 to 5, R^1 and R^2 are independently hydrogen or alkyl, and R is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, phenyl or phenylalkyl), or $-(CR^1R^2)_n-CONR^3R^4$ (where n is an integer from 0 to 5, R^1 and R^2 are
 15 independently hydrogen or alkyl, and R^3 and R^4 are, independently of each other, hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, phenyl or phenylalkyl).

3. The compound of claim 2, wherein said compound is of the formula:

- 59 -



wherein X, Y, A, E, R¹, R¹⁰, m and n are as defined in claim 1.

4. The compound of claim 3, wherein

X is O or -CH₂-;

5 Y -(CH₂)_n- wherein n is 1 or 2, or -X-Y- is -CH=CH-;

A is phenylene, indolylene, or pyrimidinylene optionally substituted by the substituents according to claim 2;

E is N;

R¹ is halogen, alkoxy; and

10 R¹⁰ is hydrogen, alkyl, , arylalkyl, aryloxyalkyl, heteroaryl or heterocyclyl.

5. The compound of claim 4, wherein R¹ is chloro or methoxy; R¹⁰ is hydrogen, methyl, 2-(4-fluorophenyl)-ethyl, 2-(4-methoxyphenyl)-ethyl, imidazolin-2-yl or pyrimidin-2-yl; A is 1,3-phenylene optionally substituted by the substituents according to claim 2.

15 6. The compound of claim 5, wherein A is halophenylene, haloalkylphenylene, alkylphenylene, alkoxyphenylene or alkylenedioxyphenylene.

7. The compound of claim 6, wherein said compound is selected from the group consisting of:

1-(3-Piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

20 1-(4-Methoxy-3-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

- 1-(3-Chloro-5-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 1-(3-Methoxy-5-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 6-Chloro-1-(3-chloro-5-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 1-(3-Cyclopentyloxy-5-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 5 1-(3-Hydroxy-5-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 1-(3-Ethoxy-5-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 1-[3-Methoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 10 1-(7-Piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylmethyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 1-(3-Piperazin-1-yl-5-trifluoromethyl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 1-(2-Chloro-5-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 1-(3-Methyl-5-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 8-Methoxy-1-(3-Methoxy-5-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 15 one;
- 1-(2-Methoxy-3-piperazin-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;
- 4-(3-Chloro-5-piperazin-1-yl-benzyl)-7-methoxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 1-(3-Piperazin-1-yl-benzyl)-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-2-one;
- 1-(3-Methoxy-5-piperazin-1-yl-benzyl)-1H-quinolin-2-one;
- 20 1-(3-Methoxy-5-{4-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}benzyl)-1H-quinolin-2-one;
- 1-(3-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5-methoxybenzyl)-1H-quinolin-2-one;
- 1-{3-[4-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-5-methoxybenzyl}-1H-quinolin-2-one;
- 25

1-[3-Methoxy-5-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-benzyl]-1H-quinolin-2-one;

1-(3-{4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5-methoxy-benzyl)-8-methoxy-1H-quinolin-2-one;

1-(3-{4-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5-methoxy-benzyl)-1H-quinolin-2-one; and

8-Methoxy-1-(3-methoxy-5-{4-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-benzyl)-1H-quinolin-2-one.

8. The compound of claim 4, wherein X is $-\text{CH}_2-$, Y is $-\text{CH}_2-$; A is indolylene or pyrimidinylene; R^1 is hydrogen and R^{10} is hydrogen.

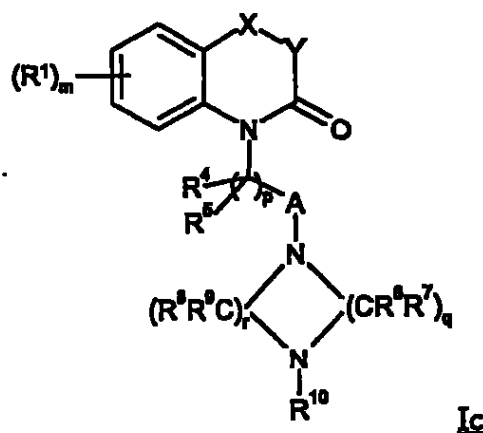
9. The compound of claim 8, A is 3,5-indolylene or 4,6-pyrimidinylene.

10. The compound of claim 9, wherein said compound is selected from the group consisting of

1-(2-Chloro-6-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-ylmethyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one; and

1-(5-Piperazin-1-yl-1H-indol-3-ylmethyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one.

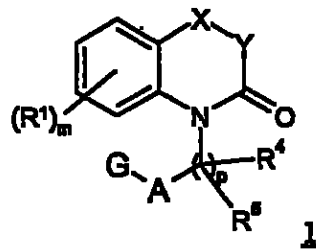
11. A process for producing a compound of formula



wherein m, p, r, q, X, Y, A, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} are as defined in claim 1, comprising:

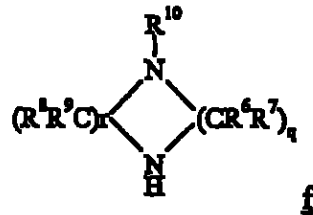
20 reacting a compound of the formula

- 62 -



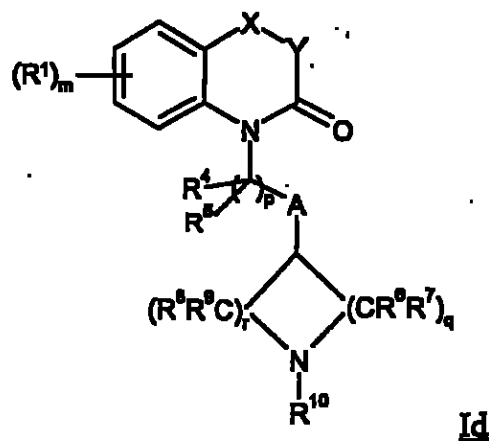
wherein m , p , X , Y , A , R^1 , R^4 and R^5 are as defined in claim 1, G is a leaving group,

with a heterocyclic amine of the formula



5 wherein r , q , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} are as defined in claim 1.

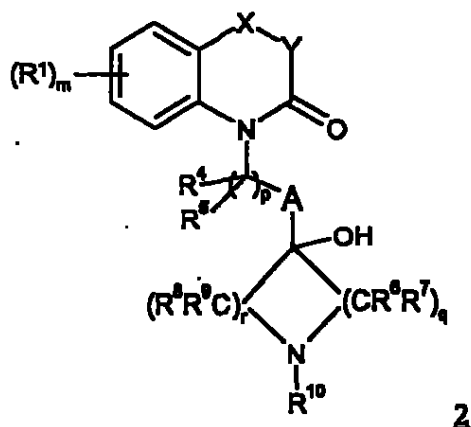
12. A process for producing a compound of formula



wherein m , p , r , q , X , Y , A , R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} are as defined in claim 1, comprising:

10 dehydrating the compound of formula

- 63 -



2

wherein m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ and R¹⁰ are as defined in claim 1.

13. The compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof
5 according to claim 1, whenever prepared by a process according to claim 11 or 12.

14. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount
of at least one compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to any one of claim 1 to 10 in admixture with one or more pharmaceutically
acceptable carrier for the treatment of diseases.

10 15. The compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof
according to claim 1 for use as medicament.

16. Use of one or more compound of formula I or a pharmaceutically acceptable
salt thereof according to claim 1 for the manufacture of a medicament for the treatment
or prevention of a disease state that is alleviated by 5-HT₆ agonist.

15 17. The use of claim 16, wherein the disease state comprises disorders of CNS.

18. The use of claim 17, 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.

20 19. The use of claim 18, wherein the disease state comprises disorders of the
gastrointestinal tract.

20. The invention is hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes) (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Case 21721	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/002340	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08.03.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11.03.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D215/22, C07D405/06, C07D265/36, C07D223/16, A61K31/4704																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>9</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. 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.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. 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.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 27.08.2004	Fecha de terminación de este reporte 01.02.2005																									
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office-Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Funcionario autorizado Frelon, D Teléfono No. +49 30 25901-312																									

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/002340

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (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):

Descripción, Páginas

1-56 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-20 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

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

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos. 1 (en parte), 20 (en parte)

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique 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 reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1 (en parte) y 20 (en parte)
- ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
- la forma escrita ☐ no ha sido suministrada
- ☐ no cumple con la norma
- la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada
- ☐ no cumple con la norma
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

1. Afirmación

Aplicabilidad industrial (IA) **Sí: Reivindicaciones 1-20**
No: Reivindicaciones

ver hoja separada

1. Limitaciones – Falta de Claridad

1.1 El alcance de la materia objeto reivindicada actualmente no está claramente definido a causa del uso de términos no específicos como "profármacos", expresiones ilimitadas como "alquilo", "arilo", "arileno", "alquenileno" o "heterociclilo", derivados de ellos, y la ausencia de una definición consistente para E cuando se dice que posiblemente representa un átomo de carbono al que le falta una definición apropiada de su propio patrón de sustitución.

Además, el grupo $-\text{SO}_2\text{-NR}^a\text{-N(R}^c\text{-C(=O)-R}^d$ en la definición de R^1 no es entendible y, puesto que no puede encontrarse una sustentación clara en la descripción, este grupo no podría buscarse.

También se observa una discrepancia en la definición de las "R" restantes: R^a , R^b y R^2 a R^g pueden ser explícitamente hidrógeno y los índices p, q y r permiten esta definición ya que pueden variar de 1 a 3. R^1 aparentemente no puede ser hidrógeno y se afecta por un índice m que puede ser 0. Aunque los ejemplos ayudan a entender su significado, sin embargo no es objetivamente claro qué debe estar en lugar de R^1 cuando m es cero, puesto que un radical o una carga, por ejemplo, no se excluyen aparentemente en dichas posiciones.

En relación con el término "profármacos", se observa que dicho término no proporciona ninguna indicación técnica respecto a la estructura de los compuestos correspondientes y comprende derivados funcionales inactivos capaces o al menos posiblemente capaces de poder convertirse en una droga final, por lo tanto requiriendo experimentación en vivo indebida para determinar cuáles compuestos son profármacos inactivos. El término "profármaco" es por lo tanto un intento de definir compuestos reivindicados por referencia a una característica o propiedad deseable. Dichas reivindicaciones cubren todos los compuestos que tienen estas características y/o propiedades, mientras que la solicitud proporciona sustentación dentro del significado del Artículo 6 del PCT y revelación dentro del significado del Artículo 5 del PCT para únicamente un número muy limitado de compuestos. Por lo tanto, se buscaron "profármacos" únicamente en cuanto estaban cubiertos por la fórmula (I).

Por consiguiente, el no cumplimiento con las disposiciones sustantivas es hasta tal punto que una búsqueda significativa de toda la materia objeto reivindicada no podría llevarse a cabo (lineamientos del PCT – 9.19 y 9.23).

Puesto que los términos disputados pueden comprender formas que no son una solución al problema, deben incorporarse definiciones apropiadas en la descripción de las reivindicaciones cuando sea relevante.

1.2 Se observa que la última reivindicación 20 es superflua porque la invención debe ser clara, consistente y completamente contenida en las reivindicaciones. Una referencia interna a toda la solicitud es innecesaria por ser simplemente redundante. También se observa que, si el solicitante añadiese esta reivindicación como una medida preventiva porque las reivindicaciones anteriores no son suficientes para definir la invención apropiadamente, dicha reivindicación no es aceptable puesto que le faltan las características técnicas necesarias que definen la materia para la cual se busca protección, trayendo incertidumbre acerca del alcance para el cual el solicitante puede buscar una protección legítima.

Además, al tomarse en conexión con la evocación sobre el "espíritu objetivo de la invención", página 56, último párrafo, la reivindicación 20 es una extensión inaceptable del alcance que especula acerca de una adaptación probable a una "situación, material, composición, etc." particular, en el futuro, es decir, en referencia a la materia objeto que no existe en el momento de la invención misma. Esta reivindicación podría por lo tanto ser únicamente buscada en cuanto cubre la misma materia objeto de las reivindicaciones anteriores a las que se refiere.

2. Documentos citados

Ver el ISR (Reporte de Búsqueda Internacional).

3. Novedad

Considerando más particularmente los compuestos estructuralmente más cercanos a los ejemplos de D1 mencionados en el ISR, la presente solicitud difiere esencialmente, primero, en el enlace $-[C(R^4R^5)]_{p=1,3}-A-$ donde A es un sistema (hetero)aromático mientras D1 muestra un SO_2 en la misma posición y, segundo, en presencia de un grupo quetona en alfa del nitrógeno de quinolina mientras la técnica anterior tiene un CH_2 en la misma posición.

Las mismas diferencias aparecen en D2 a D4 con una diferencia adicional donde en lugar del grupo quinolina hay un naftilo o fenilo restante.

4. Nivel Inventivo

4.1 El problema implícito en la presente solicitud es, de acuerdo con la descripción, proporcionar compuestos útiles como moduladores 5-HT₆. Todos los compuestos de la técnica anterior citada se revelan para la misma propiedad farmacológica.

4.2 Se observan semejanzas estructurales con los compuestos de la técnica anterior, particularmente en la secuencia: grupo bícíclico (hetero) aromático –enlace – grupo (hetero) aromático–piperacina. Sin embargo, las principales diferencias según se indican en el punto 3 anterior no parece que se hayan mencionado o aún sugerido en la técnica anterior. La persona versada que enfrenta el problema anteriormente mencionado no tuvo ningún incentivo respecto a la presente invención.

4.3 Se atrae la atención del solicitante respecto al hecho de que las reivindicaciones según se han descrito actualmente no satisfacen completamente los requerimientos del PCT. Particularmente, la protección que se busca debe cumplir con una extensión razonable del alcance que cubre únicamente variables/compuestos que solucionan el problema implícito en la invención.

Se comprende que el solicitante tiene derecho a reivindicar todas las modificaciones obvias de lo que se describió concretamente, esto es, un cierto número de ejemplos y que las variaciones alternativas tienen que estar sustentadas por la descripción.

Los términos abiertos (que generalizan) tales como "alquilo", "alquenileno", "arilo", "arileno", "heterocíclico", derivados de ellos usados a través de las reivindicaciones y expresiones no definidas como "sustituido opcionalmente", "profármaco" sin cualificaciones definitivas adicionales extienden el alcance de las reivindicaciones más allá de lo que se ha investigado hasta el momento por el inventor(es). Ellos hacen que las reivindicaciones sean oscuras en su alcance y no permiten definir correctamente un alcance que puede en verdad ser otorgado. Por ejemplo, los "profármacos" comprenden de manera irreal cualquier estructura posible que pueda asociarse a las moléculas inventivas (se recuerda la mención acerca de la limitación hecha a nivel de la búsqueda que también aplica al examen sustantivo).

En vista de las ilustraciones dadas, las definiciones (cuasi-) ilimitadas parecen especulativas. Actualmente, 25 de los 27 compuestos preparados y todos los compuestos examinados tienen:

A = fenilo enlazado por sus posiciones 1 y 3,

E = N, es decir el anillo "E-N" es una piperacina enlazado a A por N y únicamente sustituido (si hubiese algún sustituyente) en la posición 4.

X-Y es CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, CH=CH o O-CH₂ (esto es R^a, R^b, R², R³ -si está presente = H)

46

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 = H$ y m, p, q y $r = 1$ (ver la nota acerca de $m = 0$). Siendo cierta estructura común también conocida en los compuestos de la técnica anterior (como la mitad fenil-piperacina), puede preguntarse si dicha parte común es también una característica necesaria de la invención lo cual no debe permitirse que varíe más allá de un alcance razonable de los equivalentes comunes y (bio)isómeros de estas variables.

El alcance de una "generalización razonable" también depende del alcance de la ilustración y también de la distancia relativa de los compuestos de la técnica anterior.

De hecho hay una gran variedad de posibilidades estructurales que se reivindican y que el solicitante no ha explorado aún, el efecto de lo cual no puede predecirse considerando el problema implícito en la presente solicitud y por consiguiente que no son soluciones al problema. También deben considerarse los significados de los sustituyentes en vista de la posibilidad de reproducir y de la posibilidad de la invención en todos sus aspectos reivindicados. Por lo tanto, no es claro si los compuestos implícitos caen dentro del alcance de las reivindicaciones de la presente solicitud y/o constituyen una solución al problema implícito en la solicitud.

Puesto que las especies químicas pueden definirse precisamente para las expresiones o términos disputados, es necesario especificarlos por medio de las definiciones dadas en la especificación. Adicionalmente, se observa que la expresión "y semejantes" usada en estas definiciones no es específica. No puede servir como soporte para la invención y por lo tanto debe omitirse.

En conclusión, el nivel inventivo requerido por el Artículo 33(3) PCT puede reconocerse únicamente para un alcance bien definido que comprende una generalización razonable de la misma invención según se ilustra. En otras palabras, la protección que se busca debe cumplir con un alcance reivindicado razonablemente amplio que comprenda únicamente variables que puedan resolver el problema implícito en la invención, un prerequisite para el reconocimiento de un nivel inventivo.

4.4 Cualquier reivindicación recientemente presentada debe satisfacer los criterios expresados en el Artículo 33(1) PCT. El solicitante deberá hacer que la descripción concuerde con estas reivindicaciones; debe tenerse cuidado durante la revisión, especialmente de la parte introductoria incluyendo cualquier declaración del problema o ventaja, sin añadir materia objeto que se extienda más allá del contenido de la solicitud según se presentó originalmente (Artículo 34(2)(b) PCT).

95

41

5. Varios

5.1 La invención yace en los compuestos de fórmula (I), no en sus procesos de preparación de las reivindicaciones 11 y 12 que son actualmente procesos análogos y convencionales, por lo tanto no inventivos *per se*. Estos procesos son reconocidos como inventivos, es *declarar*, como parte de la invención porque los compuestos preparados son inventivos. Una consecuencia es que esa reivindicación 13 es redundante con la reivindicación principal y debe omitirse. En todo caso, si se intentaran reivindicar otros compuestos (no inventivos) preparados por estos procesos, esta reivindicación permanece inadmisibles.

Observe que en una fase regional adicional como la fase europea, la reivindicación 13 también es superflua y debe omitirse puesto que el Artículo 64 CBE claramente expresa que la protección conferida por una patente a un proceso debe extenderse a los productos que se obtienen directamente por medio de dicho proceso.

5.2 Aparece una contradicción formal entre el título que menciona "derivados de quinolinona" y la primera línea que sigue de la descripción que se refiere a "compuestos de benzoxazinona". Por consideración a la consistencia, esta discrepancia debe evitarse (ver por ejemplo, el título enmendado propuesto).

5.3 En la página 25, se menciona como un aspecto de la invención un método de tratamiento de la enfermedad del SNC. ISA considera que esta materia objeto está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto correspondiente (Artículo 34(4)(a)(i) PCT). De manera semejante, no se requiere que la IPEA (que es la ISA) lleve a cabo un examen preliminar internacional correspondiente. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto dirigida al uso de un compuesto en el tratamiento médico el cual no puede ser sin ambigüedad parte del soporte descriptivo de las reivindicaciones. Puede describirse y dirigirse nuevamente a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

5.4 Como ya se mencionó anteriormente en el punto 1.2, deben omitirse las simples especulaciones hechas en el último párrafo de la descripción, página 56.

44

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

42

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21721	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/EP2004/002340	International filing date (day/month/year) 08.03.2004	Priority date (day/month/year) 11.03.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D215/22, C07D405/06, C07D265/36, C07D223/16, A61K31/4704		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1: This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2: This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet. 3: This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains Indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 27.08.2004	Date of completion of this report 01.02.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Glatzinger Str. 103 D-10956 Berlin Tél. +49 30 25901 - 0 Fax +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Frelon, D Telephone No. +49 30 25901-312 	

46

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **43**
PCT/EP2004/002340

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-58 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/002340

44

Box No. 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(part), 20(part)

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(part) and 20(part)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

44

45

Box No. 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	1-20
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

48

1. Limitations - Uncertainties

1.1 The scope of the currently claimed subject-matter is not clearly defined on account of the use of non-specific terms like "prodrugs", unlimited expressions like "alkyl", "aryl", "arylene", "alkenylene" or "heterocyclyl", derivatives thereof, and the absence of a consistent definition for E when it is said to possibly represent a carbon atom which lacks an appropriate definition of its own substitution pattern.

Additionally, the group $-\text{SO}_2-\text{NR}^c\text{R}^d-\text{N}(\text{R}^e-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^f)$ in the definition of R^1 is not understandable and, since no clear support could be found in the description, this group could not be searched.

It is also noted a discrepancy in the definition of the rests "R": R^a , R^b and R^2 to R^g can be explicitly hydrogen and the indices p, q and r allow this definition as they can vary from 1 to 3. R^1 apparently cannot be hydrogen and is affected by an indice m which can be 0. Although examples help to understand what is meant, it is nevertheless objectively not clear what should be in place of R^1 when m is zero, since a radical or a charge, for instance, are apparently not excluded on such positions.

Concerning the term "prodrugs", it is noted that such a term does not provide any technical indication with regard to the structure of the corresponding compounds and encompasses any inactive functional derivatives able or at least likely to be able to convert into a final drug, therefore requiring undue in vivo experimentation in order to determine which compounds are inactive prodrugs. The term "prodrug" is thus an attempt to define claimed compounds by reference to a desirable characteristic or property. Such claims cover all compounds having these characteristics and/or properties, whereas the application provides support within the meaning of article 6 PCT and disclosure within the meaning of article 5 PCT for only a very limited number of compounds. "Prodrugs" were therefore only searched as far as they are covered by formula (I).

Consequently the non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that a meaningful search of the whole claimed subject-matter could not be carried out (PCT guidelines - 9.19 and 9.23).

Since the disputed terms may encompass forms which are not solution of the problem, suitable definitions given in the description should be incorporated in the claims where relevant.

1.2 It is noted that last claim 20 is superfluous because the invention should be clearly, consistently and fully contained in the claims. An internal reference to the whole application is unnecessary as being merely redundant. It is also noted that, if the Applicant added this claim as a precautionary measure because the previous claims are felt insufficient to define the invention properly, such a claim is not acceptable as it lacks the necessary technical features defining the matter for which a protection is sought, so bringing uncertainty about the scope for which the Applicant may look for a legitimate protection.

Furthermore, when taken in connection with the evocation on the "objective spirit of the invention", page 56, last paragraph, claim 20 is an unacceptable broadening of the scope speculating on any likely adaptation to a particular "situation, material, composition, etc", in the future, *i.e.* referring to subject-matter which do not exist at the moment of the very invention. This claim could thus only be been searched as far as it cover the same subject-matter of the previous claims which it refers to.

2. Cited documents

See ISR.

3. Novelty

Considering more particularly the structurally closest compounds of the examples of D1 mentioned in the ISR, the present application essentially differs, firstly, in the link - $[C(R^4R^5)]_{p=1,3}$ -A- wherein A is a (hetero)aromatic system whereas D1 shows a SO_2 at the same position and, secondly, in the presence of a ketone group in alpha of the quinoline nitrogen whereas the prior art has a CH_2 in the same position.

The same differences appear with D2 to D4 with an additional difference where in place of the quinoline group is a naphthyl or a phenyl rest.

4. **Inventive step**

4.1 The problem underlying the present application is, according to the description, to provide compounds useful as 5-HT₆ modulators. All the compounds of the cited prior art are disclosed for the same pharmacological property.

4.2 Structural similarities are noted with the prior art compounds, particularly in the sequence: bicyclic (hetero)aromatic group -link- (hetero)aromatic group-piperazine. Nevertheless, the main differences as indicated in point 3 above do not seem to have been mentioned or even suggested in the prior art. The skilled person facing the problem set above were not given any incentive towards the present invention.

4.3 The Applicant's attention is drawn to the fact that the claims as presently drafted do not fully satisfy PCT requirements. Particularly, the protection which is sought should comply with a reasonable breadth of a scope covering only variants/compounds which solve the problem underlying the invention.

It is realized that the Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what was concretely described, *i.e.* a certain number of examples, and that alternative variations have to be supported by the description.

Open (generalizing) terms like "alkyl", "alkenylene", "aryl", "arylene", "heterocyclyl", derivatives thereof used throughout the claims and undefined expressions like "optionally substituted", "prodrugs" without further definitive qualifications extend the scope of the claims beyond what has actually been investigated by the inventor(s). They render the claims **obscure in scope** and do not allow to correctly define a scope which can actually be granted. For instance, "prodrugs" unrealistically encompasses any possible structure which can be associated to the inventive molecules (it is recalled to the remark about the limitation made at the level of the search which also applies to the substantive examination.)

In view of the given illustrations, (quasi-)unlimited definitions appear **speculative**. Presently, 25 of the 27 prepared compounds and all the tested compounds have:

A = the phenyl link by its positions 1 and 3,

E = N, *i.e.* the ring "E-N" is a piperazine linked to A by N and only substituted (if any substituent) on the 4-position,

X-Y is CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, CH=CH or O-CH₂ (*i.e.* R^a, R^b, R², R³- if present = H)

49

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 = H$ and m, p, q and $r = 1$ (see note about $m = 0$). Certain constant common structure being also known in the prior art compounds (like the phenyl-piperazine moiety), it can be questioned whether such a common part is also a necessary characteristic of the invention which should not be allowed to vary out of a **reasonable** extent of the usual equivalents and (bio)isosters of these variants.

The extent of a "reasonable generalisation" also depends on the extent of the illustration and also upon the relative distance to the prior art compounds.

There is indeed a great variety of structural possibilities which are claimed and not yet explored by the Applicant, the *effect of which cannot be foreseen* having regard to the problem underlying the present application and consequently which are not solutions of the problem. The meanings of the substituents are also to be considered in view of the reproducibility and the feasibility of the invention in all its claimed aspects. Thus it is not clear whether the compounds implied fall within the scope of the claims of the present application and/or constitute a solution to the problem underlying the application.

As chemical species can be precisely defined for the disputed expressions or terms, it is necessary to specify them by means of the definitions given in the specification. It is additionally noted that the expression "and the like" used in these definitions is unspecific. It cannot serve as a support for the invention and therefore should be deleted.

In conclusion, the inventive step required by article 33 (3) PCT can be acknowledged only for a well-defined scope embracing a reasonable generalisation of the very invention as illustrated. In other words, the protection which is sought should comply with a reasonably broad claimed scope such that it comprises only variants which are able to solve the problem underlying the invention, a prerequisite for the acknowledgement of an inventive step.

4.4 Any newly filed claims have to satisfy the criteria set forth in article 33 (1) PCT. The Applicant will have to bring the description into conformity with these claims; care should be taken during revision, especially of the introductory portion including any statement of problem or advantage, not to add subject-matter which extends beyond the content of the application as originally filed (article 34 (2)(b) PCT).

5. Miscellaneous

5.1 The invention lies in the compounds of formula (I), not in their preparation processes of claims 11 and 12 which are actually analogous and conventional processes, therefore not inventive *per se*. These processes are acknowledged as inventive, *i.e.* as part of the invention, because the compounds prepared are inventive. A consequence is that present claim 13 is redundant with the main claim and should be deleted. At any rate, if it were intended to claim other (non inventive) compounds prepared by these processes, this claim remains inadmissible.

Note that in a further regional phase like the European phase, claim 13 is also superfluous and should be deleted since article 64 CBE states clearly that the protection conferred by a patent to a process shall extend to the products directly obtained by such process.

5.2 A formal contradiction appears between the title mentioning "quinolinone derivatives" and the first following line of the description which refers to "benzoxazinone compounds". For the sake of consistency, this discrepancy should be avoided (see for instance, proposed amended title).

5.3 On page 25, it mentioned as an aspect of the invention a method of treatment of CNS disease. This subject-matter is considered by the ISA to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the corresponding subject-matter (article 34 (4) (a)(i) PCT). Similarly, the IPEA (which is the ISA) is not required to carry out a corresponding International preliminary examination. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter directed to the use of a compound in medical treatment which cannot be without ambiguity part of the descriptive support of the claims. It can be redrafted and directed to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

5.4 As already mentioned above in point 1.2, the pure speculations made in the last paragraph of the description, page 56, should be deleted.

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

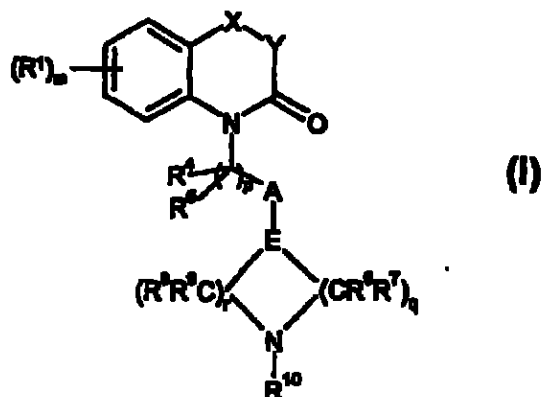
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

DERIVADOS DE QUINOLINONA/BENZOXAZINONA Y USOS DE LOS MISMOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de la fórmula: (I)



y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, en la que m, p, q, r, A, E, X, Y, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰, tienen los significados definidos en la descripción. La invención proporciona además métodos de obtención de los compuestos, composiciones que los contienen y métodos para el uso de dichos compuestos de la fórmula I.

DERIVADOS DE QUINOLINONA/BENZOXAZINONA Y USOS DE LOS MISMOS

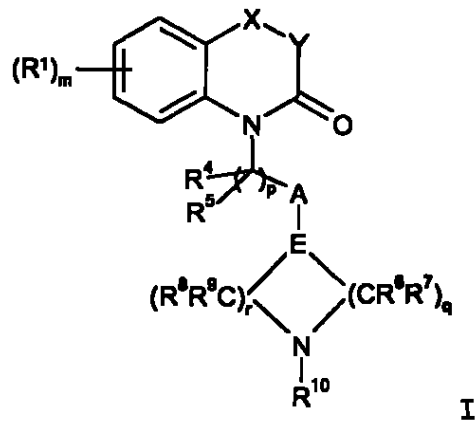
La presente invención se refiere a compuestos de benzoxazinona sustituida y a composiciones que los contienen, a métodos de utilización de los mismos como agentes terapéuticos y a métodos para la obtención de los mismos.

5 Las acciones del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT), en calidad neurotransmisor modulador principal del cerebro, están moduladas por un gran número de familias de receptores, denominados 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 y 5-HT7. En base al alto nivel de mRNA receptor 5-HT6
10 en el cerebro, se ha constatado que el receptor 5-HT6 puede desempeñar un papel en la patología y el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central. Se han identificado en especial ligandos selectivos de 5-HT6 como potencialmente útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, por
15 ejemplo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, las manías depresivas, las psicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, la migraña, la enfermedad de Alzheimer (ampliación de la memoria cognitiva), los trastornos de sueño, los trastor-
20 nos de alimentación, por ejemplo anorexia y bulimia, los ataques de pánico, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), el trastorno por déficit de atención (ADD), abstinencia del uso de fármacos, por ejemplo cocaína, alcohol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizo-
25 frenia y también los trastornos asociados con traumas de columna vertebral y/o lesiones craneales, por ejemplo la hidrocefalia. Se cree que tales compuestos pueden ser útiles además para el tratamiento de ciertos trastornos gastro-

intestinales (GI), por ejemplo trastornos funcionales intestinales. Véase, por ejemplo, B.L. Roth y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, páginas 1403-14120, D. R. Sibley y col., *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320-327, A.J. Sleight y col., *Neurotransmission*, 1995, 11, 1-5 y A. J. Sleight y col., *Serotonin ID Research Alert*, 1997, 2(3), 115-8.

Ya se han publicado algunos moduladores 5-HT₆, pero continúa habiendo necesidad de compuestos que sean útiles para modular el 5-HT₆.

10 Un objeto de la presente invención es (i) un compuesto de la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos (prodrugs)
15 de los mismos,

en la que:

m es un número de 0 a 4;

p es un número de 1 a 3;

q es un número de 1 a 3;

20 r es un número de 1 a 3;

A es arileno eventualmente sustituido o heteroarileno eventualmente sustituido;

E es N o C;

X es O, S, o $-CR^aR^b-$ en la que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo;

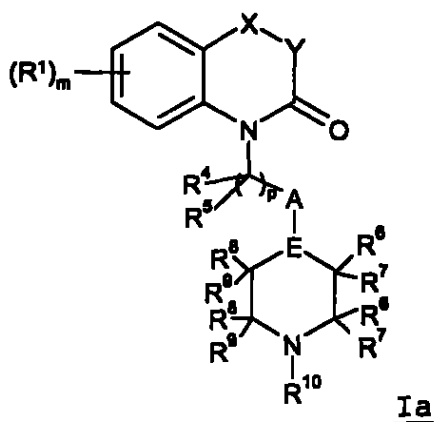
cada R^1 con independencia de su aparición es halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, nitro, alcoxi, ciano, $-S(O)_sR^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d-N(R^c-C(=O)-R^d$ o $-C(=O)-R^c$, en la que s es un número de 0 a 2 y R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo;

Y es $-(CR^2R^3)_n-$ en la que n es 1 ó 2 y R^2 y R^3 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo, o X e Y, juntos, forman un grupo alquilenilo;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilo o heterociclilo.

(ii) El compuesto de (i), en el que dicho compuesto es de la fórmula:



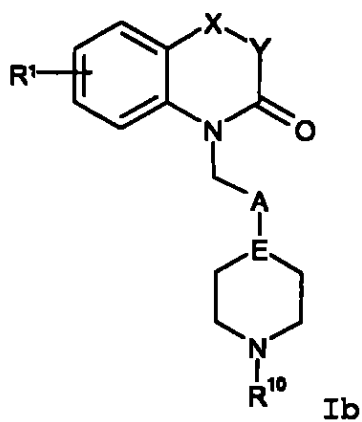
en la que m, p, X, Y, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen el significado definido en (i);

A es arileno o heteroarileno que están eventualmente susti-

tuidos por alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hetero-
 alquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi,
 amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloal-
 quilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidró-
 5 geno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (en el
 que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia
 entre sí son hidrógeno o alquilo y R es hidrógeno, alquilo,
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o
 $-(CR'R'')_n-CONR^a'R^{b'}$ (en el que n es un número entero de 0 a 5,
 10 R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo, y
 R^{a'} y R^{b'}, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo,
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

(iii) El compuesto de (ii), en el que dicho compuesto
 es de la fórmula:

15



en la que X, Y, A, E, R¹, R¹⁰, m y n tienen el significado
 definido en (i).

(iv) El compuesto de (iii), en el que

20 X es O o -CH₂-;

Y -(CH₂)_n- en la que n es 1 ó 2, o -X-Y- es -CH=CH-;

A es fenileno, indolileno, o pirimidinileno eventualmente

57

sustituido por los sustituyentes según (ii);

E es N;

R¹ es halógeno o alcoxi; y

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo,
5 heteroarilo o heterociclilo.

(v) El compuesto de la reivindicación 4, en el que R¹⁰
es hidrógeno, metilo, 2-(4-fluorfenil)-etilo, 2-(4-metoxi-
fenil)-etilo, imidazolin-2-ilo o pirimidin-2-ilo; A es 1,3-
fenileno eventualmente sustituido por los sustituyentes según
10 (ii).

(vi) El compuesto de (v), en el que A es halofenileno,
haloalquilfenileno, alquilfenileno, alcoxifenileno o alqui-
lenodioxifenileno.

(vii) El compuesto de (vi), en el que dicho compuesto
15 se elige del grupo formado por:

1-(3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-
2-ona;

1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-
20 2-ona;

1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-
2-ona;

6-cloro-1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-
quinolin-2-ona;

25 1-(3-ciclopentiloxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-
quinolin-2-ona;

1-(3-hidroxí-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quin-
lin-2-ona;

6

- 1-(3-etoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-[3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)-bencil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 5 1-(7-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(2-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 10 2-ona;
- 1-(3-metil-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 15 1-(2-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona;
- 20 2-ona;
- 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-{4-[2-(4-fluorfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 25 metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 1-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 1-[3-metoxi-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-1H-

quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-1H-quinolin-2-ona; y
8-metoxi-1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona.

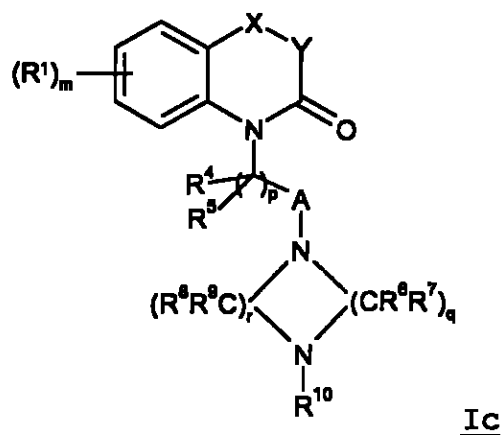
(viii) El compuesto de (iv), en el que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{CH}_2-$; A es indolileno o pirimidinileno; R^1 es hidrógeno y R^{10} es hidrógeno.

(ix) El compuesto de (viii), A es 3,5-indolileno o 4,6-pirimidinileno.

(x) El compuesto de (ix), en el que dicho compuesto se elige del grupo formado por:

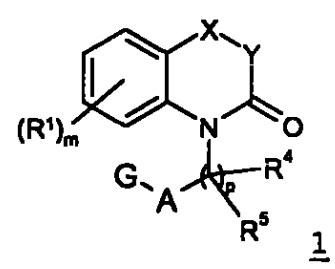
1-(2-cloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; y
1-(5-piperazin-1-il-1H-indol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

(xi) Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula



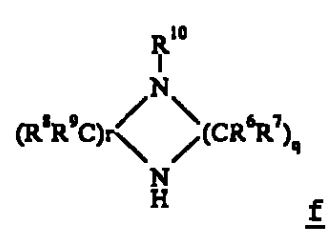
en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en (i), que consiste en:
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



en la que m, p, X, Y, A, R¹, R⁴ y R⁵ tienen el significado definido en (i), G es un grupo saliente, con una amina heterocíclica de la fórmula

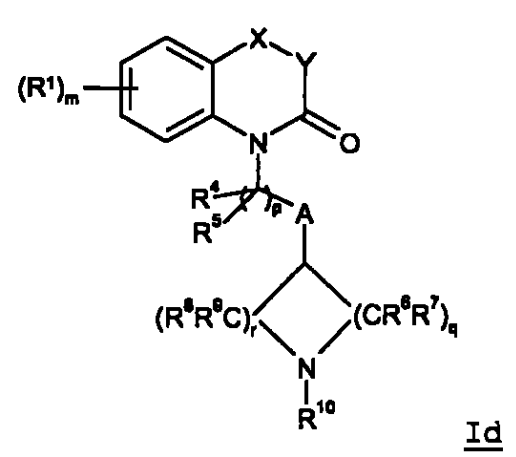
10



en la que r, q, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en (i).

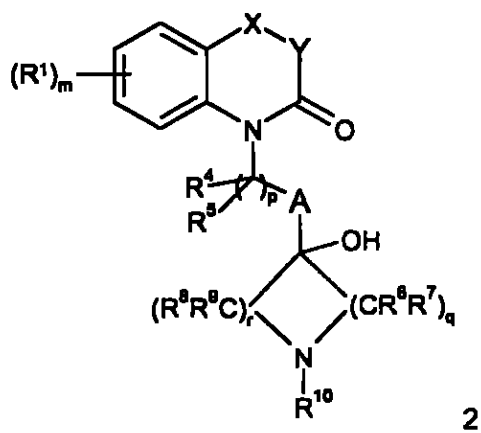
(xii) Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula

15



en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰

tienen el significado definido en (i), que consiste en:
deshidratar el compuesto de la fórmula



5 en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰
tienen el significado definido en (i).

(xiii) El compuesto de la fórmula I o una sal farmacéu-
ticamente aceptable del mismo según (i), en el supuesto de
que se preparan por un proceso definido en (xi) o (xii).

10 (xiv) Una composición farmacéutica que contiene una
cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto
de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo según uno cualquiera de los apartados de (i) a (x),
mezclado con uno o varios excipientes farmacéuticamente
15 aceptables, para el tratamiento de enfermedades.

(xv) El compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuti-
camente aceptable del mismo según la reivindicación 1
destinado al uso de medicamento.

(xvi) Uso de uno o varios compuestos de la fórmula I o
20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (i) para
la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o
prevención de un estado patológico, que se alivia mediante un

agonista de 5-HT₆.

(xvii) El uso de (xvi), en el que el estado patológico comprende trastornos del SNC.

(xviii) El uso de (xvii), en el que el estado patológico se elige entre psicosis, esquizofrenia, manías depresivas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastornos por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

10 (xix) El uso de (xviii), en el que el estado patológico comprende trastornos del tracto gastrointestinal.

A menos que se diga lo contrario, los siguientes términos empleados en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se indican seguidamente. Hay que resaltar que las formas singulares "uno", "una", "el" o "la", empleados en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, abarcan también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte explícitamente lo contrario.

20 "Agonista" significa un compuesto que amplía la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

"Alquilo" significa un resto hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, formado exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, que posee de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" significa un grupo alquilo provisto de uno a seis átomos de carbono (es decir "alquilo C₁-C₆"). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo,

~~65~~

sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, etcétera.

"Alquilenos" significa un resto hidrocarburo divalente, saturado, lineal, que tiene de uno a seis átomos de carbono o
5 un resto hidrocarburo divalente ramificado, que tiene de tres a seis átomos de carbono, p.ej. metileno, etileno, 2,2-dimetiletieno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, etcétera.

"Alquenilenos" significa un resto hidrocarburo divalente, insaturado, lineal, que tiene de dos a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo divalente saturado ramificado, que tiene de tres a seis átomos de carbono, p.ej. etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 2,2-dimetiletienileno, propenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, pentenileno, etcétera.

15 "Alcoxi" significa un resto de la fórmula $-\text{OR}$, en la que R es un resto alquilo ya definido antes. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi, etcétera.

"Antagonistas" significa un compuesto que disminuye o
20 impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.

"Arilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, que contiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar eventualmente sustituido del modo indicado en la descripción. Los ejemplos
25 de restos arilo incluyen pero no se limitan a: fenilo, naftilo, naftalenilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenil-

isopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, etcétera,
5 incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

"Arileno" significa un resto arilo divalente, en el que arilo tiene el significado definido antes. "Arileno" incluye por ejemplo el orto-, meta- y para-fenileno (1,2-fenileno,
10 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, respectivamente), que pueden estar eventualmente sustituidos del modo ya definido.

"Arilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto $-R^aR^b$, en el que R^a es un grupo alquilenos y R^b es un grupo arilo ya definidos antes;
15 son ejemplos de arilalquilo el bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, 2-(4-fluorfenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, etcétera, la parte arilo del cual puede estar eventualmente sustituida.

"Ariloxialquilo" significa un resto $-R^a-O-R^b$, en el que
20 R^a es un grupo alquilenos y R^b es un grupo arilo ya definidos antes, la porción arilo del cual puede estar eventualmente sustituida. Son ejemplos de ariloxialquilo el 4-fluorfenoxietilo, 4-metoxifenoxietilo, etcétera.

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado
25 monovalente, que consta de anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar eventualmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada sustituyente con independencia de su aparición puede ser hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, halo-

alquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos, por ejemplo ciclohexenilo, ciclopentenilo, etcétera.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquilenos y R'' es cicloalquilo, ya definidos antes.

"Cicloalcoxi" significa un resto de la fórmula $-O-R''$ en la que R'' es cicloalquilo, ya definido antes.

"Heteroalquilo" significa un resto alquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han sustituido por un sustituyente elegido con independencia entre sí entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son 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. Los ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-

hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo, etcétera.

5 "Heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático provisto de uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo será el anillo aromático. El resto heteroarilo puede estar eventualmente sustituido del modo ya definido. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen pero no se limitan a: imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzo-
15 tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, piridinilo, pirrolilo, piridazilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzo-oxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo-
20 piranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizininilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, etcétera, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

25 "Heteroarileno" significa un resto heteroarilo divalente, en el que heteroarilo tiene el significado definido antes. "Heteroarileno" puede estar eventualmente sustituido del modo definido antes. "Heteroarileno" incluye por ejemplo

el indolileno, pirimidinileno, etcétera.

Los términos "halo" y "halógeno", que pueden utilizarse indistintamente, significan un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

5 "Haloalquilo" significa alquilo ya definido antes, en el que uno o más hidrógenos se han sustituido por halógenos iguales o distintos. Los ejemplos de haloalquilos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoralquilo (p.ej. $-\text{CF}_3$), etcétera.

10 "Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que por lo menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los demás átomos del anillo forman un grupo alquilenos.

"Heterociclilo" significa un resto saturado monovalente, formado por uno, dos o tres anillos, que incorpora
15 uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo puede estar eventualmente sustituido del modo definido anteriormente. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen pero no se limitan a: piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo,
20 pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo,
25 dinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahydropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo,

etcétera, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

"Eventualmente sustituido", cuando se usa en asociación con "arilo", "arileno", "fenilo", "fenileno", "heteroarilo", "heteroarileno" o "heterociclilo", significa un resto arilo, arileno, fenilo, fenileno, heteroarilo, heteroarileno o heterociclilo que está eventualmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxialcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o $-(CR'R'')_n-CONR^a'R^b'$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R^a' y R^b' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

"Grupo saliente" significa el grupo que tiene este significado asociado convencionalmente en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de una reacción de sustitución. Los ejemplos de grupo saliente incluyen pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosul-

foniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi eventualmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi, etcétera.

"Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen pero no se limitan a: agonista, antagonista, etcétera, ya definidos antes.

"Opcionalmente" o "eventualmente" significa que el acontecimiento o circunstancia descritos a continuación puede ocurrir pero no de forma obligada y que la descripción contempla los supuestos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los supuestos en los que no ocurre.

"Estado patológico" significa cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.

"Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte en las condiciones de reacción descritas en relación con el mismo, incluyendo por ejemplo el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina, etcétera. A menos que se diga lo contrario, los disolventes empleados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para fabricar una composición farmacéutica que es por lo general segura, no tóxica, no molesta en el aspecto biológico ni de otro tipo e incluye que es aceptable para el uso farmacéutico humano y también para el veterinario.

"Las sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significan sales que son farmacéuticamente aceptables, según se ha definido antes y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

- 5 sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etcétera; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, alcanforsulfónico, 10 ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 15 mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, etcétera; o

- las sales formadas cuando un protón ácido existente en el compuesto original se desplaza con un ion metálico, p.ej. 20 un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base inorgánica u orgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, etcétera. Las bases inorgánicas aceptables incluyen el 25 hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas por el ácido acético, ácido clorhídrico,

ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

Se da por supuesto que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfos), definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

El término "profármaco" (prodrug) denota cualquier compuesto que libera el principio activo original de la fórmula I "in vivo" cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la fórmula I se obtienen modificando uno o más grupos funcionales existentes en el compuesto de fórmula I de tal manera que las modificaciones puedan eliminarse "in vivo" para liberar el compuesto original. Los profármacos incluyen los compuestos de la fórmula I, en la que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo de un compuesto de la fórmula I se une a cualquier grupo que pueda eliminarse "in vivo" para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen pero no se limitan a: ésteres (p.ej. derivados acetato, formiato y benzoato), carbamatos (p.ej. N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo de los compuestos de la fórmula I, derivados N-acilo (p.ej. N-acetilo), bases N de Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de grupos funcionales cetona y aldehído de compuestos de la fórmula I,

etcétera, véase Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" pp. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985), etcétera.

"Grupo protector" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional de modo que la reacción química puede llevarse a cabo de modo selectivo en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido asociado convencionalmente con este término en química sintética. Ciertos procesos de esta invención se basan en grupos protectores para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/u oxígeno existentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan de forma indistinta y significan que grupos orgánicos idóneos para proteger el átomo de nitrógeno frente a cualquier reacción no deseada durante los procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen pero no se limitan a: trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (BOC), etcétera. El experto en la materia sabrá elegir el mejor grupo, atendiendo a la facilidad para su eliminación posterior y a la idoneidad para resistir inalterado las reacciones inmediatas.

"Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a retener una proporción molar fija de moléculas de disolvente dentro de su estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es

un hidrato, cuando el disolvente es un alcohol, entonces 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 las que el agua retiene su estado molecular de H₂O, tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos.

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos los humanos, pero sin limitarse a ello; los primates no humanos, por ejemplo chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, por ejemplo conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo ratas, ratones y cobayas; etcétera. Los ejemplos de no mamíferos incluyen pero no se limitan a: aves, etcétera. El término "sujeto" no denota una edad o sexo particulares.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para que el tratamiento de tal estado patológico sea eficaz. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar en función del compuesto, del estado patológico a tratar, de la gravedad y de la enfermedad a tratar, de la edad y del estado de salud relativo del sujeto, de la vía y de la forma de administración, del criterio del facultativo o del veterinario, y de otros factores.

Los términos "tienen el significado definido anterior-

mente" cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de variable y también las definiciones preferidas, más preferidas y especialmente preferidas de la misma, si las hubiera.

5 El "tratamiento" de un estado patológico incluye:

(i) la prevención del estado patológico, es decir, la acción que impide que los síntomas clínicos se desarrollen en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto a contraer un estado patológico, pero que todavía no presenta los
10 síntomas de tal estado patológico.

(ii) la inhibición del estado patológico, es decir, la interrupción del desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos, o

(iii) la mitigación del estado patológico, es decir, la
15 acción que provoca una regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

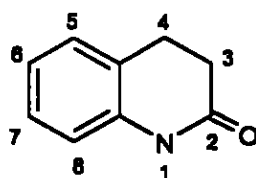
Los términos "tratamiento", "contacto" y "reacción" referidos a una reacción química significan la adición o mezcla de dos o más reactivos en condiciones adecuadas para
20 obtener el producto indicado y/o deseado. Cabe señalar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar directamente de la combinación de dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede ser necesaria la obtención de uno o más productos intermedios en la mezcla
25 reaccionante, que posteriormente conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa AUTONOMTM v.4.0, un sistema compute-

~~78~~

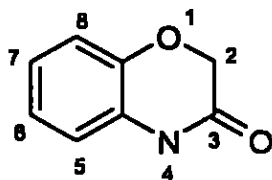
rizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática según la IUPAC. Por conveniencia, la numeración IUPAC de las posiciones de los compuestos representativos de la isoquinolina compuestos de la invención se ilustra en la

5 fórmula siguiente:



En las formas de ejecución de la invención en las que X es un heteroátomo, el sistema de numeración de la benzoxazi-

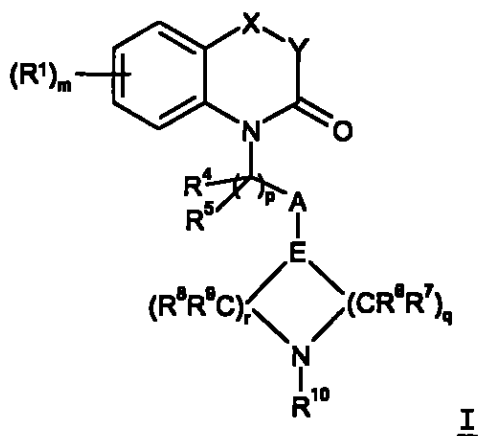
10 nona que se emplea se ilustra en la fórmula siguiente:



Las estructuras químicas presentadas se obtienen empleando el programa ISIS® Version 2.2. Cualquier valencia

15 abierta de un átomo de carbono, nitrógeno u oxígeno de las estructuras indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos,

en la que:

m es un número de 0 a 4;

5 p es un número de 1 a 3;

q es un número de 1 a 3;

r es un número de 1 a 3;

A es arileno o heteroarileno;

E es N o C;

10 X es O, S, o $-CR^aR^b-$ en la que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo;

cada R^1 con independencia de su aparición es halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, nitro, alcoxi, ciano, $-S(O)_sR^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d-N(R^c-C(=O)-R^d$ o

15 $-C(=O)-R^c$, en la que s es un número de 0 a 2 y R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo;

Y es $-(CR^2R^3)_n-$ en la que n es 1 ó 2 y R^2 y R^3 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo, o X e Y, junto, pueden formar eventualmente un grupo alquenileno;

20 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilo o heterociclilo.

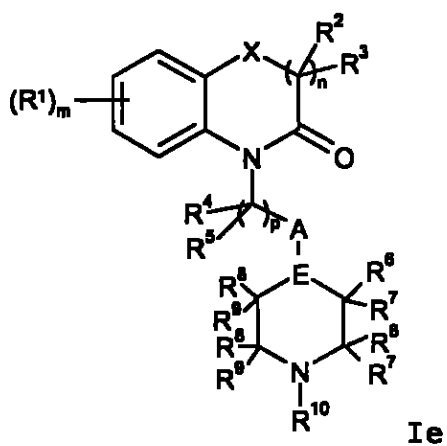
En las formas de ejecución de la invención, en las que
25 uno cualquiera de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a , R^b , R^c y R^d es alquilo, dicho resto será alquilo inferior, es decir, alquilo C_1-C_6 y con mayor preferencia alquilo C_1-C_4 .
En muchas formas de ejecución de la invención, en las que A

es fenileno eventualmente sustituido, A podrá tener la configuración de un "meta"-fenileno o 1,3-fenileno con respecto al carbono bencílico adyacente a la posición 1 de la quinolina y del resto piperazinilo. Son ejemplos de fenileno
5 sustituido los halofenilenos, haloalquilfenilenos, alquilfenilenos, alcoxifenilenos y alquilenodioxifenilenos. En las formas de ejecución en las que A es heteroarileno, el heteroarileno puede ser el pirimidinileno (es decir, un resto pirimidinilo divalente) o indolileno (un resto indolilo divalente).
10 lente).

En las formas de ejecución de la invención, en las que R^{10} es arilalquilo, R^{10} es con preferencia feniletilo eventualmente sustituido, por ejemplo el 2-(4-fluorfenil)-etilo o 2-(4-metoxifenil)-etilo. Cuando R^{10} es heteroarilo, entonces
15 es con preferencia pirimidilo, por ejemplo pirimidin-2-ilo. Cuando R^{10} es heterociclilo, entonces es con preferencia imidazolinilo, por ejemplo imidazolin-2-ilo.

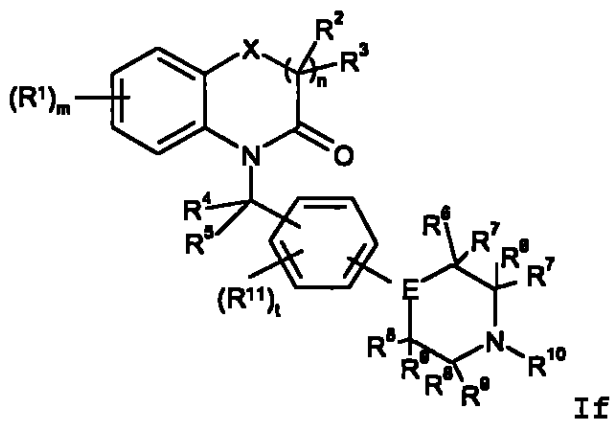
Se da por supuesto que el alcance de esta invención abarca no solo los diversos isómeros que existen, sino
20 también las diversas mezclas de isómeros que puedan formarse. El alcance de la presente invención abarca además los solvatos y las sales de los compuestos de la fórmula I.

En muchas formas de ejecución de la invención, Y es $-(CR^2R^3)_n-$, q es 2 y r es 2, de modo que los compuestos de la
25 fórmula I pueden representarse mediante la fórmula Ie:



en la que m, n, p, X, A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos anteriormente.

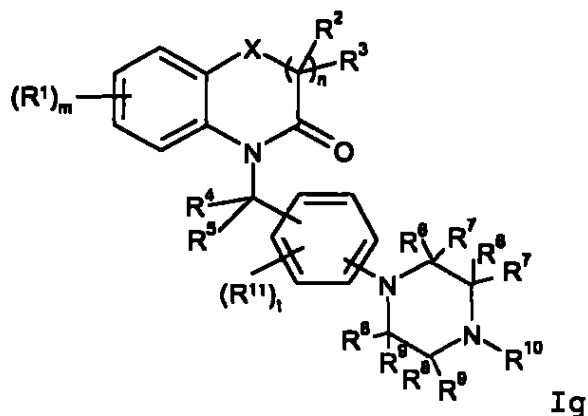
En ciertas formas de ejecución de la fórmula Ie, p es 1 y A es fenileno eventualmente sustituido. En tales formas de ejecución, los compuestos de la invención pueden representarse mediante la fórmula If:



10 en la que t es un número de 0 a 4, cada R¹¹ es a título individual halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, nitro, ciano o alcoxi, y m, n, X, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos anteriormente. En ciertas formas de ejecución, t es 0 ó 1 y R¹¹ es halo, alquilo, 15 haloalquilo, cicloalcoxi o alcoxi y, en formas específicas de ejecución, R¹¹ puede ser cloro, metilo, trifluormetilo,

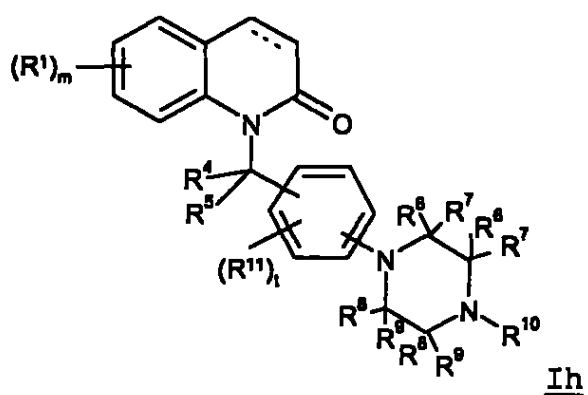
metoxi, ciclohexiloxi o etoxi. En ciertas formas de ejecución, t es 2 y el par de grupo R^{11} forman, juntos, un resto o radical alquilen-dioxi, por ejemplo un resto etilen-dioxi.

En ciertas formas de ejecución, X es $-CR^aR^b-$, n es 1 y E es N , tales compuestos de la invención pueden ajustarse específicamente a la fórmula Ig:

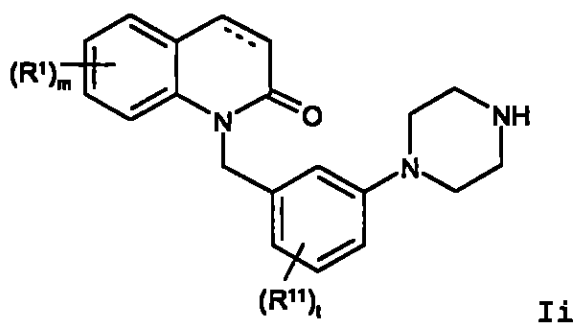


en la que m , t , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^a y R^b tienen los significados definidos anteriormente.

En otras formas de ejecución de la fórmula I, X e Y pueden formar eventualmente un grupo alquenileno y, en forma específicas de ejecución, X e Y pueden formar un grupo etenileno de la fórmula: $-CH=CH-$. Los compuestos principales de tales formas de ejecución se ajustan de modo más específico a la fórmula Ih:



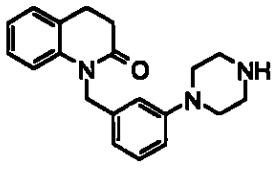
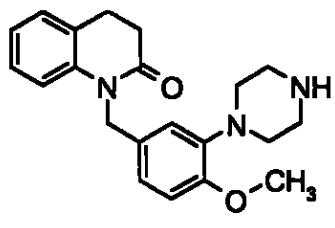
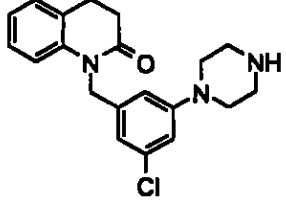
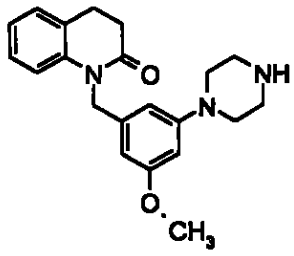
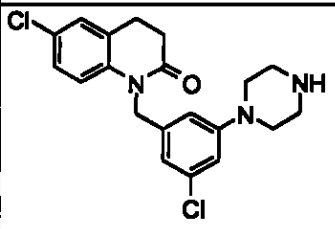
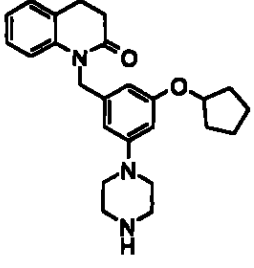
en la que ----- significa un enlace opcional y m, t, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos antes. En las formas específicas de ejecución de la fórmula V, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno y el resto
 5 fenileno eventualmente sustituido está en una configuración "meta" (es decir, una configuración 1,3-fenileno) con respecto a la ubicación del carbono bencílico próximo al nitrógeno que ocupa la posición 1 del anillo de la quinolinona y del grupo piperazinilo. En dichas formas de ejecución, los
 10 compuestos de la invención pueden representarse mediante la fórmula Ii:



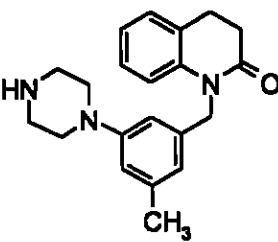
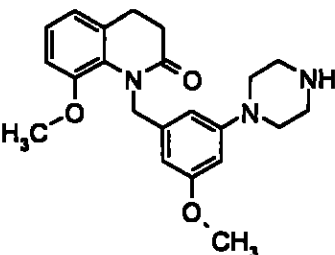
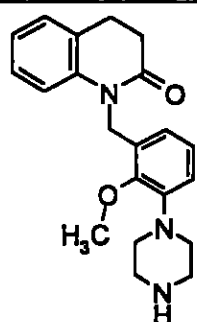
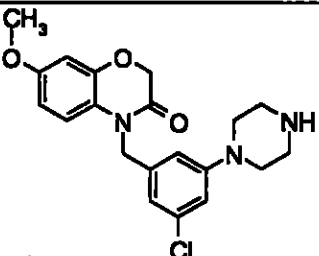
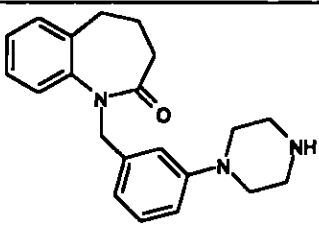
en la que ----- significa un enlace opcional y m, t, R¹ y R¹¹
 15 tienen los significados definidos antes.

Los compuestos representativos según la invención se recogen en la siguiente tabla 1 junto con el espectro de masas M+H y los ejemplos experimentales (descritos seguidamente) asociados con cada compuesto.

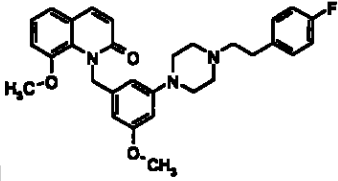
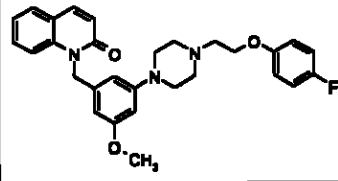
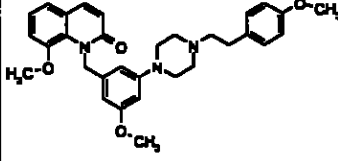
TABLA 1

	<u>Nombre (Autonom®)</u>	<u>Estructura</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>M+H</u>
1	1-(3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	322
2	1-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	352
3	1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	357
4	1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	352
5	6-cloro-1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	391
6	1-(3-ciclopentiloxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	407

	<u>Nombre (Autonom[®])</u>	<u>Estructura</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>M+H</u>
7	1-(3-hidroxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	338
8	1-(3-etoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	366
9	1-[3-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	366
10	1-(7-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	380
11	1-(3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	390
12	1-(2-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	357

	<u>Nombre (Autonom®)</u>	<u>Estructura</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>M+H</u>
13	1-(3-metil-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	336
14	8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	382
15	1-(2-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	352
16	4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		2	389
17	1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona		3	336

	Nombre (Autonom [®])	Estructura	Ejemplo	M+H
18	1-(2-cloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	358
19	1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-1H-quinolin-2-ona		1	351
20	1-(5-piperazin-1-il-1H-indol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	361
21	1-(3-metoxi-5-(4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il)bencil)-1H-quinolin-2-ona		1	485
22	1-(3-{4-[2-(4-fluorfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona		1	473
23	1-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-5-metoxibencil}-1H-quinolin-2-ona		1	419
24	1-[3-metoxi-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-1H-quinolin-2-ona		1	429

	<u>Nombre (Autonom[®])</u>	<u>Estructura</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>M+H</u>
25	1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona		1	503
26	1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-1H-quinolin-2-ona		1	519
27	8-metoxi-1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona		1	515

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar un estado patológico del sistema nervioso central (SNC) de un sujeto que consiste en administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. El estado patológico puede ser, por ejemplo psicosis, esquizofrenia, manías depresivas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastornos por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Huntington.

En otro aspecto más de la presente invención se proporciona un método para tratar un trastorno del tracto gastrointestinal de un sujeto, que consiste en administrar a

88

dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para la obtención de un compuesto de la fórmula I.

5 Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por diversos métodos, representados en esquemas de reacción ilustrativos de la síntesis, que se describen seguidamente.

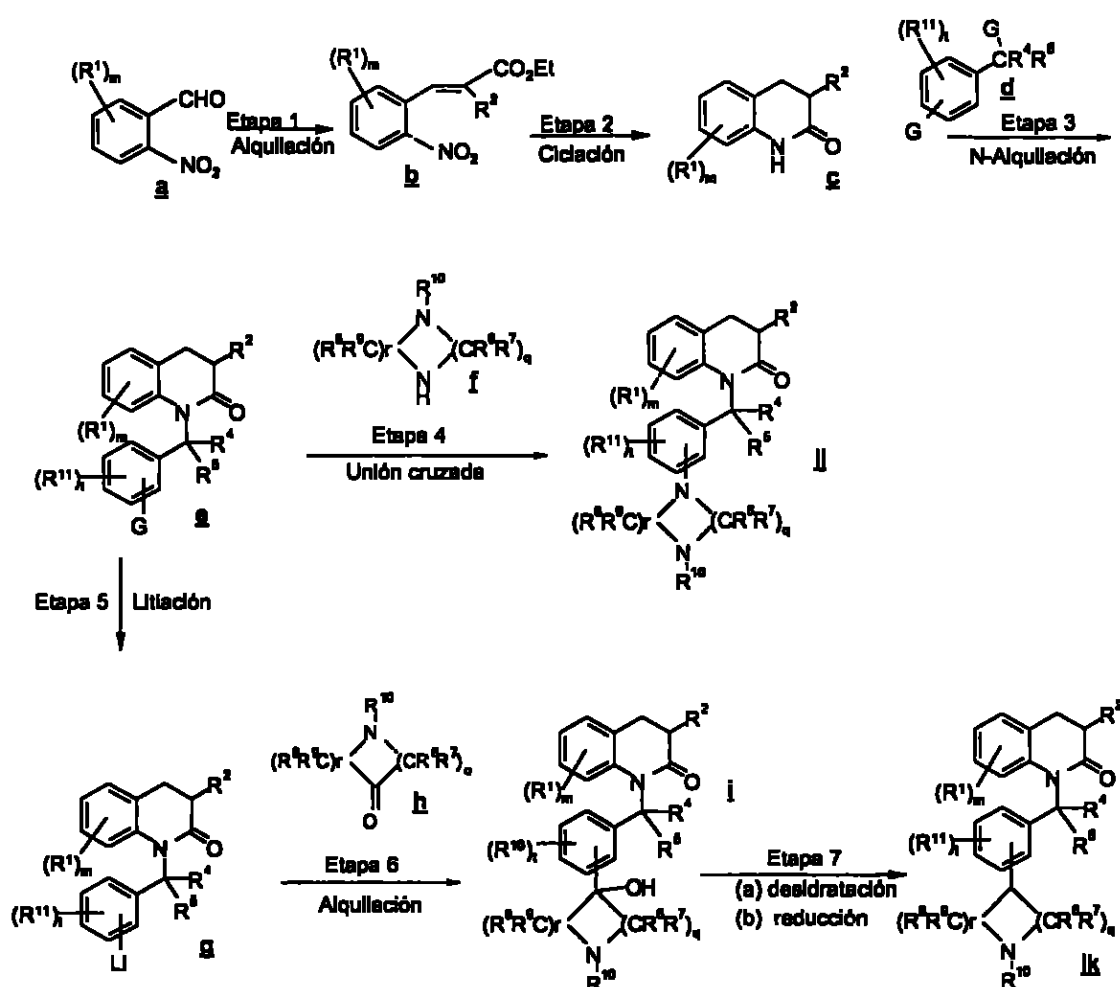
Los materiales y reactivos de partida que se emplean
10 para la obtención de estos compuestos son productos comerciales suministrados por ejemplo por la empresa Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia, descritos por ejemplo en las referencias siguientes: *Fieser and Fieser's Reagents for*
15 *Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40.
Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son
20 esquemas meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten obtener los compuestos de la presente invención y en estos esquemas de reacciones de síntesis pueden introducirse diversas modificaciones, que los expertos en la materia ya saben que pueden aplicarse a la descripción contenida en esta
25 solicitud.

Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, empleando técnicas convencionales,

incluidas, pero sin limitarse a ellas, las siguientes: filtración, destilación, cristalización, cromatografía, etcétera. Dichos materiales pueden caracterizarse mediante técnicas convencionales que permitan determinar sus constantes físicas y sus datos espectrales.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo con preferencia en atmósfera de gas inerte a presión atmosférica, en un intervalo de temperaturas comprendido entre -78°C y 150°C , con mayor preferencia entre 0°C y 125°C , y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. 20°C .

En el siguiente esquema A se ilustra un procedimiento de síntesis viable para obtener compuestos de la invención, en los que G es un grupo saliente y puede ser el mismo o diferente según la aparición y m, q, r, t, R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} tienen los significados definidos anteriormente. Los ejemplos específicos del procedimiento del esquema A se proporcionan en la siguiente sección experimental.



ESQUEMA A

Para obtener los compuestos deseados se conocen y pueden aplicarse numerosas vías de síntesis que llevan a quinolinonas parcialmente hidrogenadas. La síntesis de las etapas 1 y 2 del esquema A se ajustan al procedimiento descrito por Pavia y col., *J. Org. Chem.* (1990), vol. 55(2), pp. 560-564. En resumen, en la etapa 1 se alquila un ortonitrobenzaldehído **a** por una reacción aldólica con un carbetoxialquileo-trifenilfosforano (no representado) o un agente similar para obtener un producto de condensación aldólica **b**. Existen varios benzaldehídos sustituidos por

nitro que pueden utilizarse en esta etapa y son productos comerciales o pueden obtenerse mediante técnicas bien conocidas. Por ejemplo, pueden reducirse los ácidos nitrobenzoicos a los alcoholes bencílicos correspondientes
5 empleando un borano o un agente reductor similar y después se puede oxidar selectivamente el alcohol bencílico con clorocromato de piridinio para obtener el benzaldehído correspondiente, con arreglo al método descrito por Pavia y col., *ibidem*.

10 En la etapa 2, la ciclación del producto de la condensación aldólica b en condiciones reductoras proporciona la quinolinona c. Esta ciclación puede llevarse a cabo, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador de platino.

15 En la etapa 3, se efectúa una N-alquilación por tratamiento de la quinolinona c con una base fuerte, por ejemplo un hidruro metálico, en condiciones apróticas polares, seguida por la exposición a un agente alquilante d que permite obtener la quinolinona N-alquilada e. Los grupos
20 salientes G del agente alquilante d, que pueden ser iguales o distintos, son con preferencia bromo o otro halógeno.

A continuación puede realizarse una reacción de aminación por unión cruzada en la etapa 4 en la que la quinolinona N-alquilada e de la etapa 3 se trata con una
25 amina heterocíclica f en presencia de un catalizador de paladio para desplazar el grupo saliente G y obtener una quinolinona sustituida por heterociclilo VII. Esta reacción de unión cruzada puede realizarse por calentamiento en un

disolvente no polar. Cuando R^{10} es hidrógeno, entonces pueden utilizarse grupos protectores BOC o similares con el fin de proteger el nitrógeno expuesto de la amina heterocíclica f.

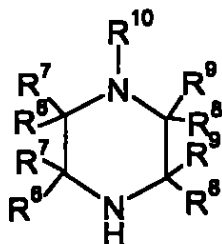
La quinolinona sustituida VII obtenida en la etapa 4
5 constituye una forma de ejecución específica de los compuestos de la fórmula I, mencionada anteriormente, en la que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{CHR}^2-$, n es 1, p es 1, A es fenileno eventualmente sustituido y E es N.

Son posibles numerosas variaciones del procedimiento de
10 las etapas 1-4 que pueden utilizarse para obtener diversos compuestos de la fórmula 1. Una de dichas variantes útiles para la obtención de quinolinonas en las que R^1 es sensible o incompatible con las condiciones reductoras de la etapa 2, es la reacción del ortonitrobenzaldehído a con el "éster de
15 Meldrum" en presencia de trietilamina y ácido fórmico para obtener un producto de condensación aldólica (no representado). A continuación puede esterificarse el producto de la condensación aldólica y someterse a ciclación por calentamiento en presencia de ditionato sódico, obteniéndose la
20 quinolinona g. Este procedimiento especial se describe en *Synthetic Communications*, vol. 25, p. 3067 (1995).

En otra variante, el agente alquilante d empleado en la etapa de alquilación 3 puede ser un compuesto α -haloalquilnaftilo, un compuesto α -haloalquilbifenilo, un compuesto α -
25 haloalquiletilendioxifenilo u otro compuesto α -haloalquilarilo. En otras formas de ejecución, la etapa 3 puede llevarse a cabo empleando compuestos α -haloalquilheteroarilo, por ejemplo α -haloalquilpiridinas, α -haloalquiltiofenos, α -

haloalquilindoles, α -haloalquiletilendioxifenilo, etcétera. En el caso de los compuestos α -haloalquil-heteroarilo, pueden utilizarse grupos protectores idóneos para impedir la alquilación no deseada de los heteroátomos durante esta etapa.

- 5 En ciertas formas de ejecución, la amina heterocíclica f puede ser una piperazina de la fórmula:



- (es decir, q y r son en cada caso iguales a 2), por ejemplo el compuesto de la fórmula Ij es de la fórmula Iq mencionada antes, en la que R³ es hidrógeno. Muchas piperazinas sustituidas de este tipo, incluidas la N-metil-piperazina y la 3,5-dimetilpiperazina, son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos ya conocidos y pueden utilizarse en el procedimiento del esquema A.

- En otras formas de ejecución de la invención se omite la etapa 4 y en su lugar se realizan las etapas 5-7. En la etapa 5, se litia la quinolinona N-alquilada e obtenida en la etapa 3 por tratamiento con un reactivo alquil-litio, de este modo se obtiene la quinolinona litiada g.

- Seguidamente, en la etapa 6 puede efectuarse una alquilación por reacción de la quinolinona litiada f con una heterociclicetona h para operar la formación del compuesto i. La heterociclicetona h puede incluir, por ejemplo, una piperidinona eventualmente sustituida o una pirrolidinona

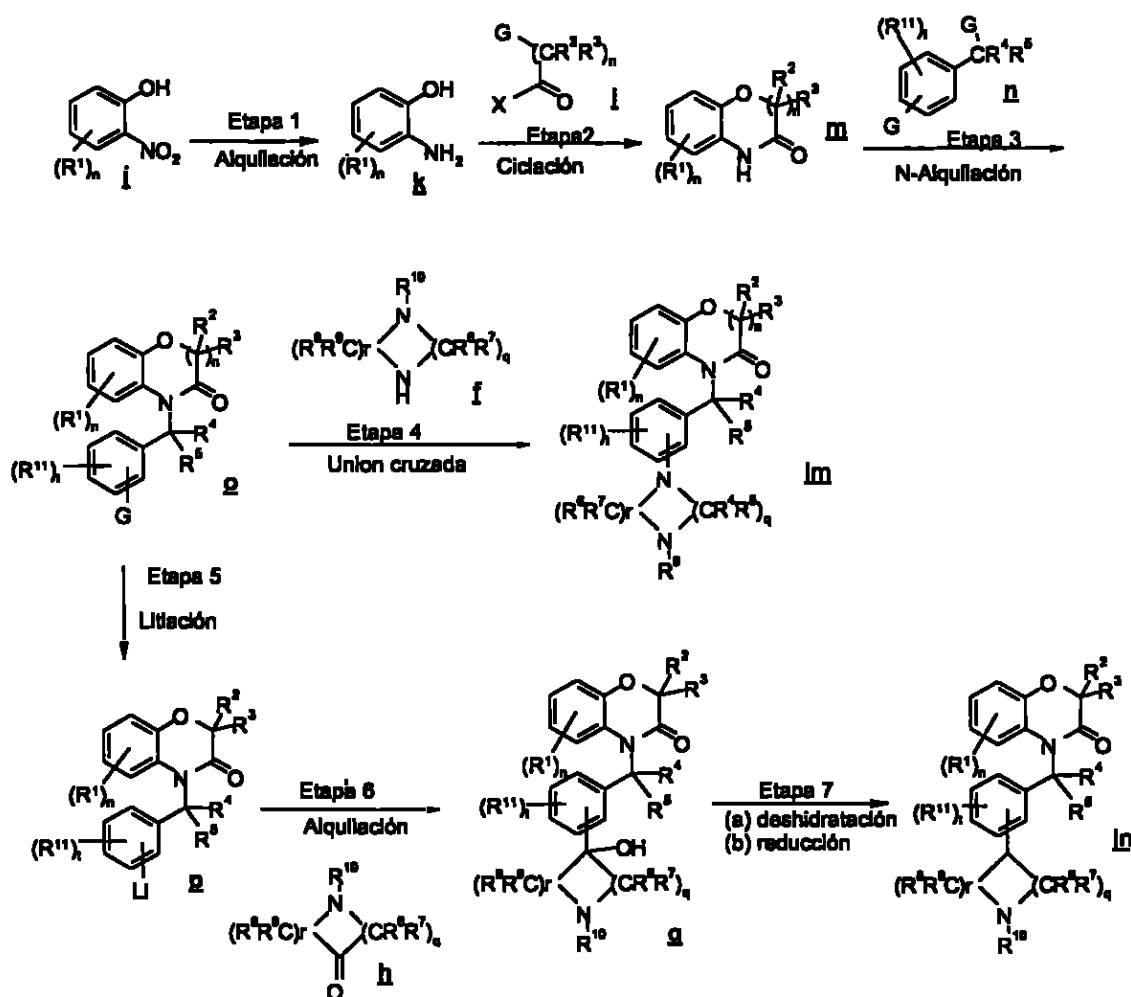
eventualmente sustituida, ambas son productos comerciales o pueden obtenerse por técnicas ya conocidas. Cuando R^{10} es hidrógeno puede utilizarse un grupo protector BOC, alilo o similar para proteger el heteroátomo de nitrógeno de la
5 cetona h.

El compuesto i puede deshidratarse a su vez en la etapa 7 y someterse seguidamente a reducción para obtener el derivado de quinolinona Ik. En ciertas formas de ejecución puede ocurrir la deshidratación del compuesto i de modo espontáneo.
10 El derivado de quinolinona Ik constituye una forma de ejecución específica de los compuestos de la fórmula I en la que X es $-CH_2-$, Y es $-(CR^2R^3)_n-$ en la que n es 1 y R^3 es hidrógeno, p es 1, A es fenileno eventualmente sustituido y E es CH.

15 En el siguiente esquema B se ilustra otro procedimiento de síntesis que puede aplicarse para obtener compuestos de la invención, en los que G es un grupo saliente que puede ser igual o distinto según la aparición y m, n, q, r, t, R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} tienen los significados definidos
20 anteriormente.

25

30



ESQUEMA B

Se conocen muchas vías de síntesis que llevan a las benzoxazinonas y pueden aplicarse para la obtención de los compuestos deseados de las formas de ejecución de la fórmula I en la que X es O, y la síntesis representada en las etapas 1 y 2 se presenta únicamente a título ejemplar.

En la etapa 1 del esquema B, se reduce un orto-nitrofenol j a anilina o a aminofenol k. Esta reducción puede realizarse en condiciones acuosas relativamente suaves, empleando ditionito sódico u otro reductor similar.

A continuación se lleva a cabo una ciclación en la

etapa 2 para obtener un compuesto benzoxazinona m a partir del aminofenol j generado en la etapa 1. Cuando n es 1, por ejemplo, la benzoxazinona m es la 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, y cuando n es 2, el compuesto m es la 2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5H)-ona. La ciclación puede lograrse por reacción del aminofenol j con un haluro de un 2-halo-ácido l (G es halo), por ejemplo el cloruro de cloroacetilo (para obtener n = 1 y R³, R⁴ son hidrógeno), el cloruro de 2-cloropropionilo (que proporciona n = 1, R³ es metilo y R⁴ es hidrógeno), el cloruro de 3-cloropropionilo (que proporciona n = 2 y R³, R⁴ son hidrógeno), el cloruro de 2-cloroisobutirilo (que proporciona n = 1, R³ es isopropilo y R⁴ es hidrógeno), el cloruro de 2-cloro-2-metilpropionilo (que proporciona n = 1 y R³ y R⁴ son metilo), etcétera. La formación de benzoxazinonas por este método puede efectuarse en condiciones polares relativamente suaves, en presencia de una base débil, según han descrito Combs y col., *J. Med. Chem.* 33, 380-386, 1990. La ciclación puede conseguirse también por reacción de k con un 2-hidroxiéster en condiciones de reacción de Mitsunobu, descritas por Van Hess y col. en el documento WO 01/14330. Para la síntesis de benzoxazinonas sustituidas véase también *Heterocycles* 1983, vol. 20(8), pp. 1481-1485.

En la etapa 3 se efectúa la N-alquilación del compuesto benzoxazinona m por tratamiento de dicho compuesto m con una base fuerte en condiciones apróticas polares secas y por reacción con un compuesto de α -haloalquil-arilo n para obtener la N-arilalquil-benzoxazinona o. El compuesto haloal-

quil-arilo n puede ser, por ejemplo, un haluro de bencilo, un 3-halo-3-fenilpropano, un haluro de α -metilbencilo u otros haluros de α -haloalquilfenilo según sea la configuración deseada para los sustituyentes R^4 y R^5 .

5 La alquilación de la etapa 3 puede llevarse también a cabo empleando compuestos de α -haloalquil-naftilo, compuestos de α -haloalquilbifenilo u otros compuestos de α -haloalquilarilo. En otras formas de ejecución, la etapa 3 puede llevarse a cabo empleando compuestos de α -haloalquil-
10 heteroarilo, por ejemplo α -haloalquilpiridinas, α -haloalquiltiofenos, α -haloalquilmetilendioxifenilo, α -haloalquiletilendioxifenilo, etcétera. En el caso de los compuestos α -haloalquil-heteroarilo pueden emplearse grupos protectores idóneos para evitar la alquilación no deseada del heteroátomo
15 de nitrógeno en el curso de la etapa.

A continuación se lleva a cabo una reacción de aminación por unión cruzada en la etapa 4 en la que el compuesto de N-arilalquil-benzoxazinona o se hace reaccionar con un heterociclo nitrogenado f en presencia de un catali-
20 zador de paladio para sustituir el grupo saliente G con un grupo heterociclilo y obtener el compuesto heterociclil-N-arilalquil-benzoxazinona Im. En muchas formas de ejecución, q y r son 2, de modo que el compuesto heterocíclico f es una piperazina que se ha descrito antes, en el ejemplo A. Cuando
25 R^{10} es hidrógeno, entonces puede utilizarse un grupo protector BOC u otro similar eliminable para proteger el nitrógeno expuesto de la amina heterocíclica f.

El compuesto heterociclil-N-arilalquil-benzoxazinona Im

es un compuesto de la fórmula I en la que X es O, Y es $-(CR^2R^3)_n-$, p es 1, q y r son 2, A es fenileno eventualmente sustituido y E es N. Al igual que en el caso del esquema A son posibles muchas variantes del procedimiento anterior, que
5 pueden aplicarse para obtener otros compuestos de la fórmula I con arreglo a esta invención.

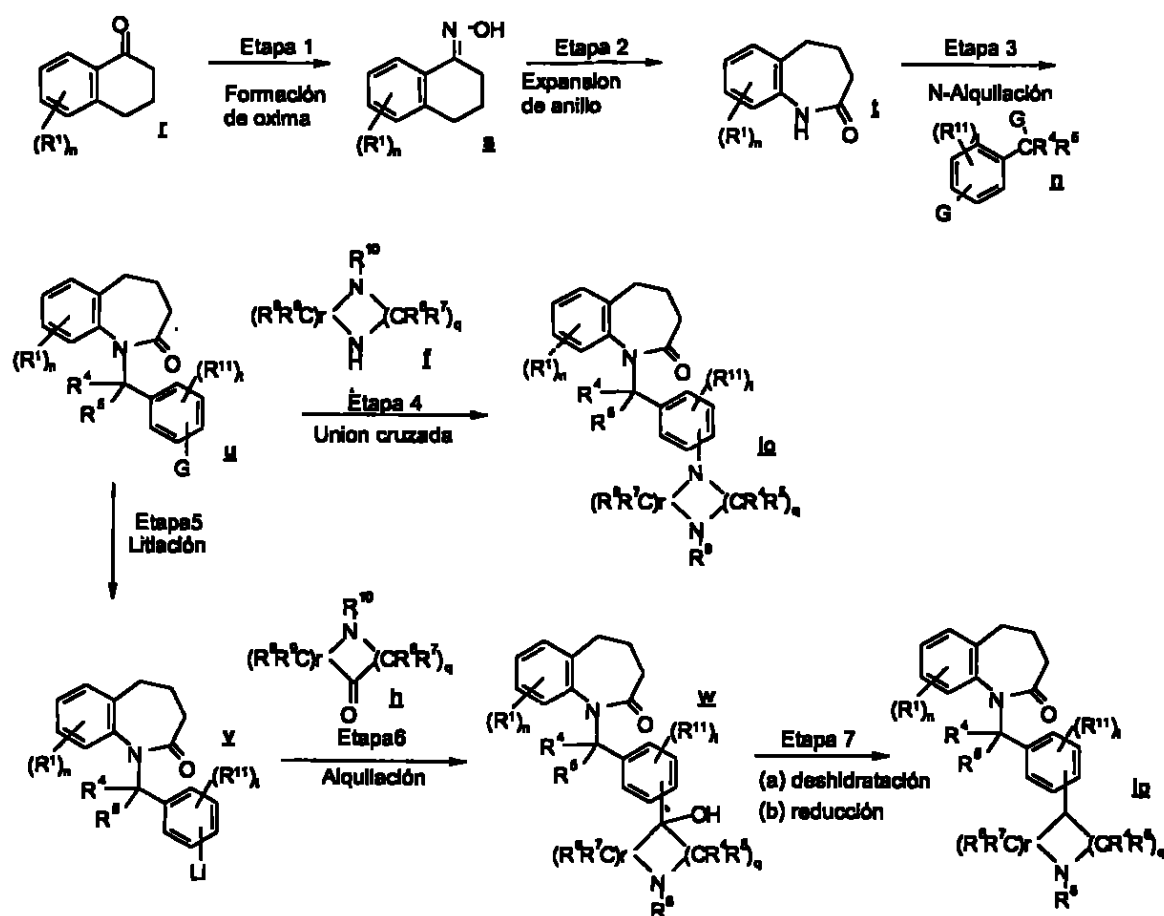
En otras formas de ejecución de la invención puede omitirse la etapa 4 del esquema B y en su lugar realizar las etapas 5-7 del modo descrito con ocasión del anterior esquema
10 A. De este modo, en la etapa 5 se litia la benzoxazinona N-alquilada o de la etapa 3 por tratamiento con un reactivo de alquil-litio, según se describe en el anterior esquema A, para obtener la benzoxazinona litiada p. Después puede realizarse una alquilación en la etapa 6 por reacción de la
15 benzoxazinona litiada p con una heterociclíl-cetona h obteniéndose el compuesto g. La heterociclíl-cetona h puede ser una piperidinona eventualmente sustituida o una pirro-
lidinona eventualmente sustituida, tal como se ha mencionado antes, pudiendo emplearse grupos protectores idóneos para el
20 heteroátomo de nitrógeno cuando R^{10} es hidrógeno. El compuesto g puede deshidratarse a su vez en la etapa 7 y después someterse eventualmente a una reducción para obtener la benzoxazinona (es decir, un derivado de quinolinona) In.

El compuesto In es un compuesto de la fórmula I en la
25 que X es O, Y es $-(CR^2R^3)_n-$, p es 1, q y r son 2, A es fenileno eventualmente sustituido y E es C. Conviene insistir en que se pueden aplicar variantes del procedimiento anterior para obtener otros compuestos de la fórmula I. Estas

variantes resultan obvias y familiares a los expertos en la materia y se consideran incluidas dentro del alcance de esta invención.

En otras formas de ejecución de la invención se pueden obtener compuestos específicos de la fórmula I por el procedimiento descrito en el esquema C, en los que G es un grupo saliente y puede ser igual o distinto según la aparición y m, q, r, t, R¹, R², R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

10



ESQUEMA C

En la etapa 1 del esquema C se convierte la tetralona x en la tetralona-oxima y. Para lograrlo se trata la tetralona

g con hidroxilamina en condiciones acuosas por calentamiento.

Se somete la oxima s de la etapa 1 a un reordenamiento con expansión de anillo en la etapa 2 para obtener la tetrahidrobenzoazepinona t. El reordenamiento de la etapa 2 puede realizarse por calentamiento de la oxima s en presencia de ácido polifosfórico.

En la etapa 3 se alquila la tetrahidrobenzoazepinona t de la etapa 2 por tratamiento con un agente alquilante n obteniéndose una tetrahidrobenzoazepinona N-alkilada u. La alquilación de esta etapa puede efectuarse por tratamiento de la tetrahidrobenzoazepinona t con un hidruro metálico junto con el agente alquilante n, en condiciones apróticas polares. En esta etapa pueden utilizarse varios agentes alquilantes descritos anteriormente, en función de los compuestos particulares de la fórmula I que se quiera obtener.

Se efectúa una reacción de aminación por unión cruzada en la etapa 4 tratando la tetrahidrobenzoazepinona N-alkilada u con una amina heterocíclica f en presencia de una base, trialquilfosfina y un catalizador de paladio del modo descrito en los anteriores esquemas A y B, para obtener la tetrahidrobenzoazepinona Io. Tal como se ha dicho antes, en esta etapa pueden utilizarse diversas aminas heterocíclicas para obtener diversos compuestos de la fórmula I con arreglo a la invención.

La tetrahidrobenzoazepinona Io es un compuesto de la fórmula I según la invención en la que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-(\text{CH}_2)_2-$, p es 1, A es fenilo eventualmente sustituido y E es N.

001

Si se omite la etapa 4 y en su lugar se realizan las etapas 5-7, entonces pueden obtenerse otros compuestos de la invención. De modo similar al descrito en los anteriores esquemas A y B se litia en la etapa 5 la tetrahydrobenzoazepinona N-alquilada u por tratamiento con un reactivo de alquil-litio obteniéndose la tetrahydrobenzoazepinona litiada v. Después, en la etapa 6, puede realizarse la alquilación por reacción de la tetrahydrobenzoazepinona litiada v con una heterociclíl-cetona h obteniéndose el compuesto w, que a su vez puede deshidratarse en la etapa 7 y seguidamente someterse en condiciones óptimas a una reducción para obtener la tetrahydrobenzoazepinona Ip.

El compuesto Ip es un compuesto de la fórmula I en la que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-(\text{CH}_2)_2-$, n es 2, R^2 y R^3 son hidrógeno, p es 1, A es fenilo eventualmente sustituido y E es C. Cabe señalar de nuevo que existen muchas variantes del procedimiento anterior que permiten obtener otros compuestos de la fórmula I, extremo que los expertos en la materia comprenderán fácilmente.

En la siguiente sección de ejemplos se ofrecen detalles más específicos de la obtención de compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la invención tienen afinidad selectiva con el receptor 5-HT6 y como tales se espera que sean útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, las manías depresivas, las psicosis, la epilepsia, los trastornos

obsesivo-compulsivos, la migraña, la enfermedad de Alzheimer (ampliación de la memoria cognitiva), los trastornos de sueño, los trastornos de alimentación, por ejemplo anorexia y bulimia, los ataques de pánico, los trastornos de hiper-
5 actividad con déficit de atención (ADHD), el trastorno por déficit de atención (ADD), abstinencia del uso de drogas o fármacos, por ejemplo cocaína, alcohol, nicotina y benzo-
diazepinas, la esquizofrenia y también los trastornos aso-
ciados con traumas de columna vertebral y/o lesiones cranea-
10 les, por ejemplo la hidrocefalia. Se espera además que dichos compuestos sean útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo el trastorno intestinal funcional.

La farmacología de los compuestos de esta invención se
15 determina por procedimientos reconocidos de la técnica. En el ejemplo 4 se describen las técnicas "in vitro" para deter-
minar las afinidades de los compuestos de ensayo sobre el receptor 5-HT₆ mediante ensayos de fijación de radioligando y ensayos funcionales.

20 La presente invención incluye composiciones farmacéu-
ticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no
racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o
un solvato de los mismo, junto con por lo menos un excipiente
25 farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredien-
tes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se
administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por

cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluida la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que puede ajustar con arreglo a la gravedad de la dolencia.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes

convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, 5 con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse 10 en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma 15 de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo. 25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas huecas),

supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por ciento de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, etcétera. El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos (obleas huecas) y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos (obleas huecas) y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, incluyendo las emul-

siones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en
5 soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y
10 espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las prepa-
15 raciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, etcétera.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-envasadas, recipientes de infusión de
25 pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en poli-

~~109~~

etilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.
5 ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico
10 tico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de
15 emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y
20 llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada,
25 normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un

excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

10 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un
20 cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba
25 pulverizadora calibrada que atomice una cantidad fija.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración in-

tranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por 5 micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluor-
10 etano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensio-activo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene
15 el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por
20 ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o
25 controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea

necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continuada se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lipídica soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello (oblea hueca) o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, coordinado por E. W. Martín, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. En los ejemplos que siguen se describen formu-

laciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

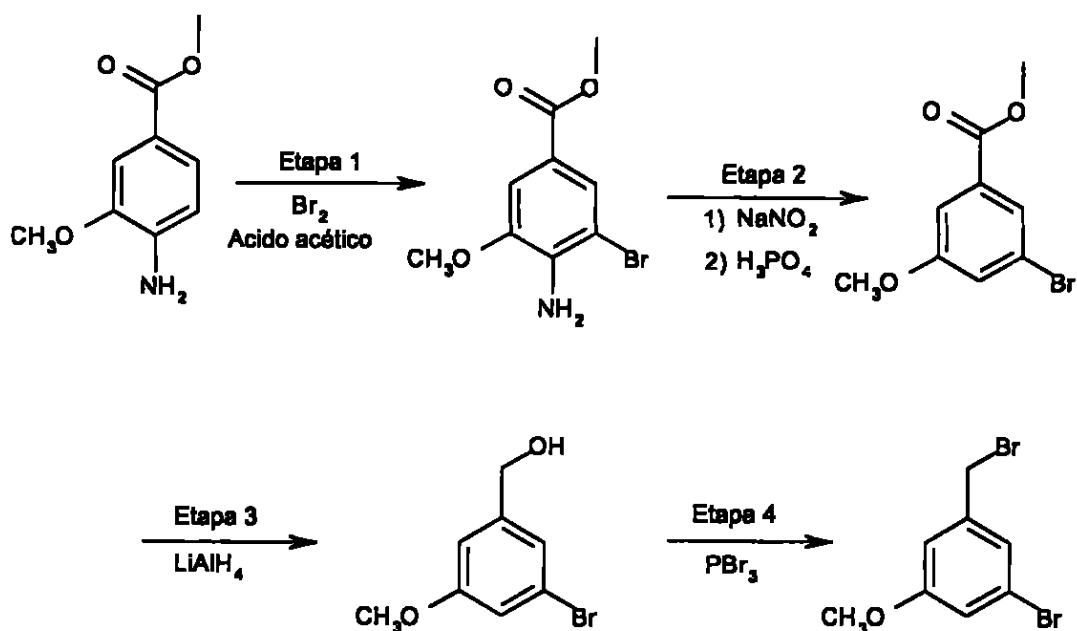
EJEMPLOS

Las preparaciones y ejemplos que siguen se presentan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención. No deben tomarse como limitaciones del alcance de la presente invención, sino como meramente ilustrativas y representativas de la misma.

10 Obtención 1

Bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo

Los procedimientos de síntesis de esta obtención se llevan a cabo con arreglo al método descrito en el esquema D.

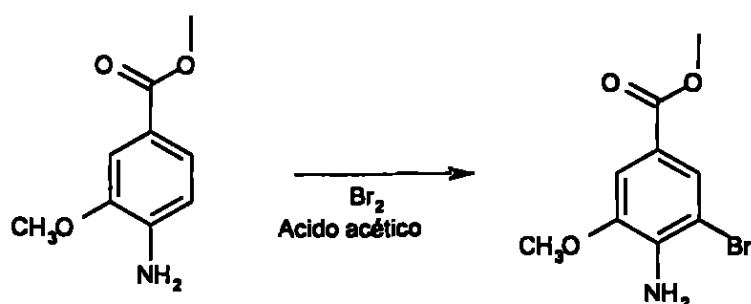


15

ESQUEMA D

Etapa 1:

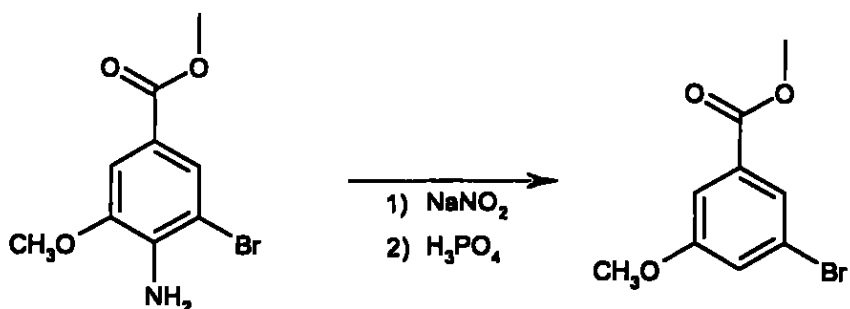
3-Bromo-5-metoxi-4-aminobenzoato de metilo



Se disuelven 10,5 gramos (55 mmoles) de 3-metoxi-4-aminobenzoato de metilo en 80 ml de metanol y se añaden por goteo a temperatura ambiente 3,0 ml de bromo (55 mmoles) en 20 ml de ácido acético. Se agita la solución a temperatura ambiente durante tres horas y se evaporan los disolventes a presión reducida. Se trata el residuo con una solución de bicarbonato sódico, se filtra el producto y se seca con aire, obteniéndose 16,5 gramos 3-bromo-5-metoxi-4-aminobenzoato de metilo.

Etapas 2:

3-Bromo-5-metoxibenzatoato de metilo



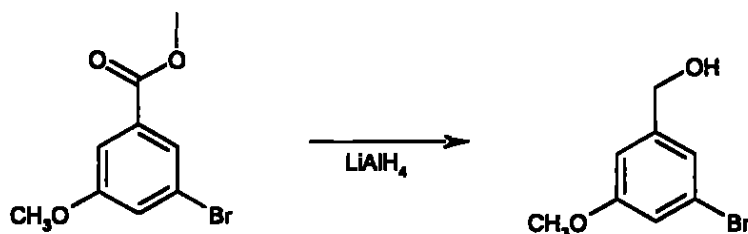
En un matraz de fondo redondo y 500 ml de capacidad, dotado de agitador de entrada superior, se cargan 16,5 gramos (55 mmoles) de 3-bromo-5-metoxi-4-aminobenzoato de metilo en 80 ml de etanol, 15 ml de ácido sulfúrico y 20 ml de ácido acético. Se enfría la solución en un baño de hielo y se le añaden por goteo 6,6 g (95 mmoles) de nitrito sódico en 30 ml

de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agita durante 25 minutos más, se añaden 100 ml de ácido hipofosfórico del 50 % y se agita la mezcla fría durante 2 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con 500 ml de agua, se extrae con éter y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose 13,5 gramos de 3-bromo-5-metoxibenzoato de metilo en forma de aceite rojizo.

Etapas 3

Alcohol 3-bromo-5-metoxi-bencílico

10



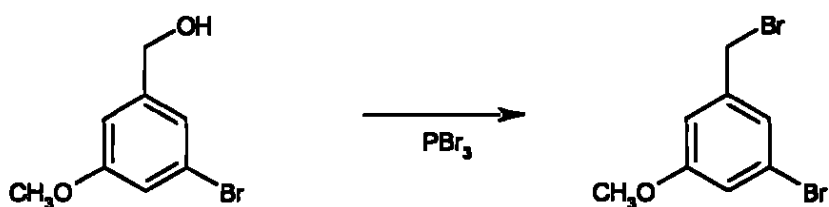
Se disuelven 13,5 gramos (55 mmoles) de 3-bromo-5-metoxibenzoato de metilo en éter y se enfrían en un baño de hielo. Se añaden por goteo 33 ml una solución 1M de hidruro de litio y aluminio. Después se interrumpe la reacción con cautela añadiendo sulfato sódico decahidratado, a continuación agua y se separa el residuo sólido por filtración. Se separa el éter y se evapora a presión reducida, obteniéndose 11 g del alcohol 3-bromo-5-metoxi-bencílico en forma de sólido blanco.

Etapas 4

Bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo

~~111~~

- 61 -



Se disuelven 11 gramos (51 mmoles) de alcohol 3-bromo-5-metoxi-bencílico en 100 ml de cloruro de metileno y se enfria en un baño de hielo. A esta solución se le añaden por goteo a temperatura ambiente 2,0 ml (20 mmoles) de tribromuro de fósforo y se mantiene la mezcla en agitación durante 10 minutos. Después se añade una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae la mezcla con éter y se lava con una solución de bicarbonato sódico. Se evapora el éter, obteniéndose 12 gramos de bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo en forma de sólido blanco.

Aplicando el procedimiento del ejemplo 1 y empleando benzoatos de metilo debidamente sustituidos se obtienen también los siguientes compuestos bromuro de bencilo representativos:

- bromuro de 3-bromo-5-hidroxi-bencilo;
- bromuro de 3-bromo-5-etoxi-bencilo;
- bromuro de 3-bromo-5-trifluormetil-bencilo;
- bromuro de 3-bromo-5-metil-bencilo;
- bromuro de 3-bromo-4-metoxi-bencilo;
- bromuro de 3-bromo-5-ciclopentiloxi-bencilo;
- bromuro de 3-bromo-2-cloro-bencilo; y
- 7-bromo-5-bromometil-12,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina.

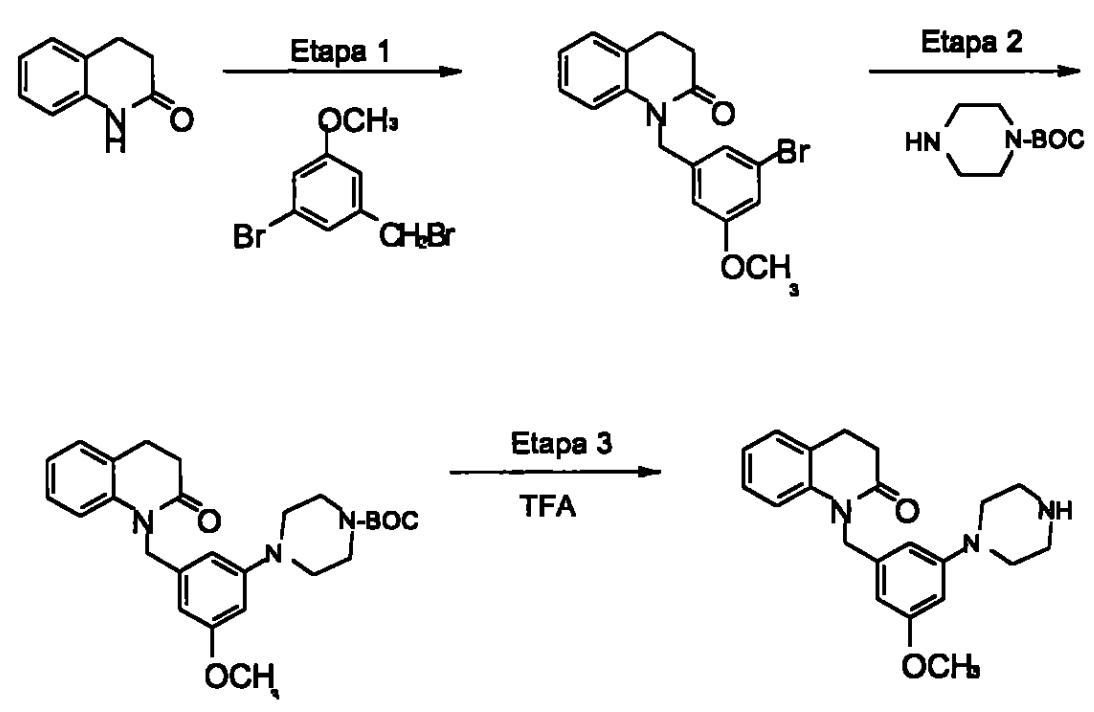
Ejemplo 1

1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-

445

quinolin-2-ona

Los procedimientos de síntesis descritos en este ejemplo se llevan a cabo con arreglo al esquema E.

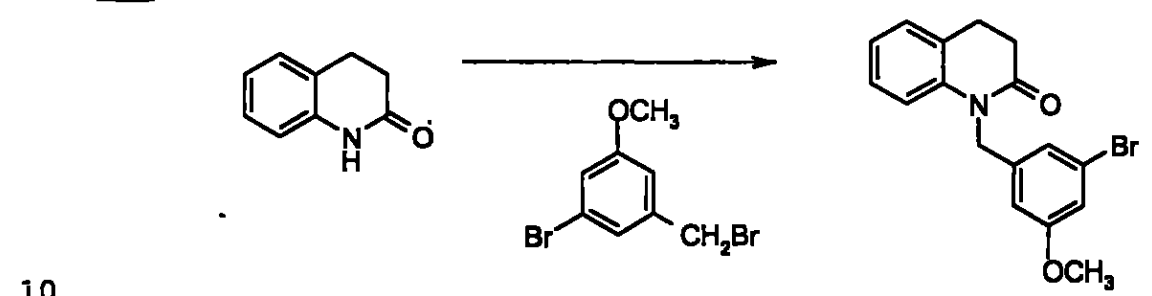


ESQUEMA E

Etapa 1

4-(3-Bromo-5-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-

ona

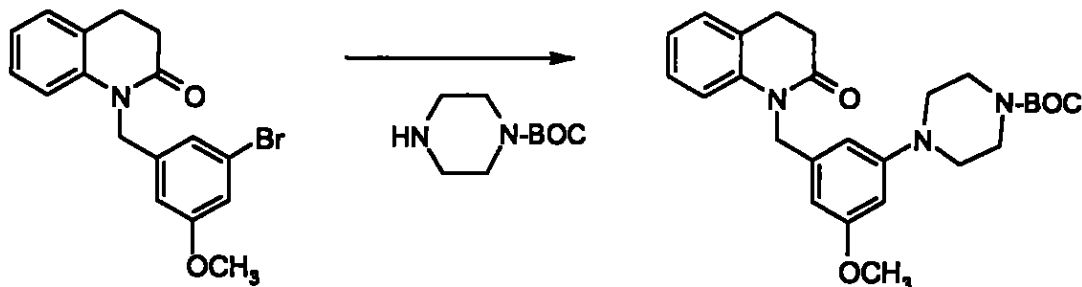


Se adquiere la 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona de la empresa Aldrich Chemical Co. (Cat. No. 41,593-6) y se utiliza en esta etapa sin purificación. Se disuelven 0,45 gramos de 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (3,0 mmoles) en 15 ml de dime-

tilformamida y se enfrían en baño de hielo. A esta solución se le añaden por goteo 0,2 gramos (4,5 mmoles) de hidruro sódico (al 60 % en peso en aceite) y después de 5 minutos se añaden de una vez 0,84 gramos de bromuro de 3-bromo-5-metoxi-
 5 bencilo (3 mmol). Se agita la mezcla a la temperatura de un baño de hielo durante 1 hora y después se interrumpe la reacción añadiendo ácido clorhídrico del 1 %. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo, que se evapora después a presión reducida, obteniéndose un aceite que se
 10 cromatografía a presión media empleando como eluyente una mezcla de reacción de acetato de etilo al 10% en hexano, de este modo se obtienen 0,8 gramos de 4-(3-bromo-5-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona sólida

Etapas 2

15 1-(3-Metoxi-5-(4-Boc-piperazin-1-il)-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

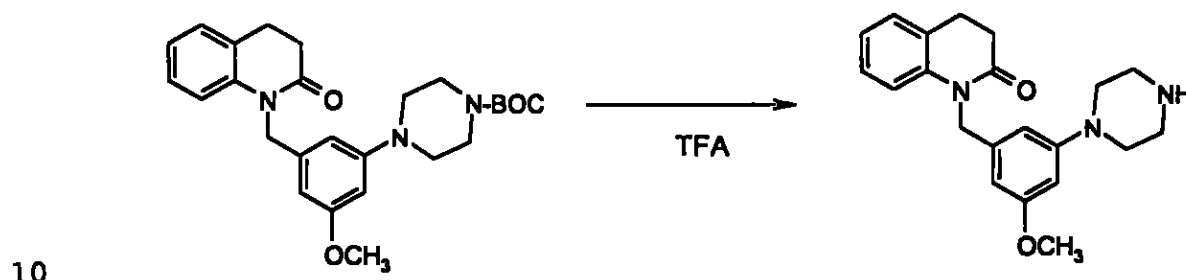


Se añaden 0,8 gramos (2,2 mmoles) de 4-(3-bromo-5-
 20 metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona junto con 0,44 gramos de 1-Boc-piperazina, 0,025 gramos (0,11 mmoles) de acetato de paladio (II), 0,023 gramos (0,011 mmoles) de tri-t-butyl-fosfina y 0,23 gramos de t-butoxido sódico a 20 ml de xilenos. Se calienta la solución a 110°C en atmósfera de

argón durante 4 horas. Se filtra la mezcla oscura resultante a través de Celite, se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo a media presión empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo al 20 % en hexano, de este modo se obtienen 0,4 gramos de 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de sólido blanco.

Etapa 3

1-(3-Metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



Se elimina el grupo protector Boc de la 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona por calentamiento de 0,4 gramos del producto de la etapa 2 con 5 ml de ácido trifluoracético. Se evapora el exceso de ácido trifluoracético a presión reducida y se cristaliza la sal trifluoracetato en acetato de etilo / éter de dietilo, obteniéndose 0,35 gramos de 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, M+H = 352.

20 Aplicando el procedimiento anterior, pero sustituyendo el bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo en la etapa 1 por los bromuros de bencilo apropiados, obtenidos con arreglo a la obtención 1, se obtienen los compuestos siguientes:

- 1-(3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
 25 1-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-

115

- 2-ona;
- 1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-ciclopentiloxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 5 1-(3-hidroxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-etoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 10 1-(7-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(2-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 15 1-(3-metil-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(2-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 20 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; y
- 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-1H-quinolin-2-ona.

Aplicando el procedimiento anterior, pero sustituyendo la piperazina en la etapa 2 por la 1-metilpiperazina, se obtiene la 1-[3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)-bencil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Aplicando el procedimiento anterior, pero sustituyendo la 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona en la etapa 1 por la 5-

cloro-3,4-dihidroquinolin-1-ona obtenida con arreglo al método descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2000), vol. 10(14), pp. 1559-1562, y empleando el bromuro de 3-bromo-2-cloro-bencilo en la etapa 1, se obtiene el
5 compuesto 6-cloro-1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Aplicando el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo la 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona en la etapa 1 por la 8-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1-ona obtenida con arreglo al
10 método publicado en el *Journal of Organic Chemistry* (1990), vol. 55(2), pp. 560-564, se obtiene el compuesto 8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Aplicando también el procedimiento del ejemplo 1, pero
15 sustituyendo el bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo por el 5-bromo-3-bromometil-1H-indol y por la 4-bromo-6-bromometil-2-cloro-pirimidina, se obtienen los compuestos 1-(5-piperazin-1-il-1H-indol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 1-(2-cloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilmetil)-3,4-dihidro-
20 1H-quinolin-2-ona, respectivamente.

Aplicando el procedimiento anterior, pero sustituyendo la piperazina en la etapa 2 por una piperazina debidamente sustituida, se obtienen los compuestos siguientes:

1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-
25 bencil)-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluorfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;

1-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-5-me-

toxibencil)-1H-quinolin-2-ona;

1-[3-metoxi-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

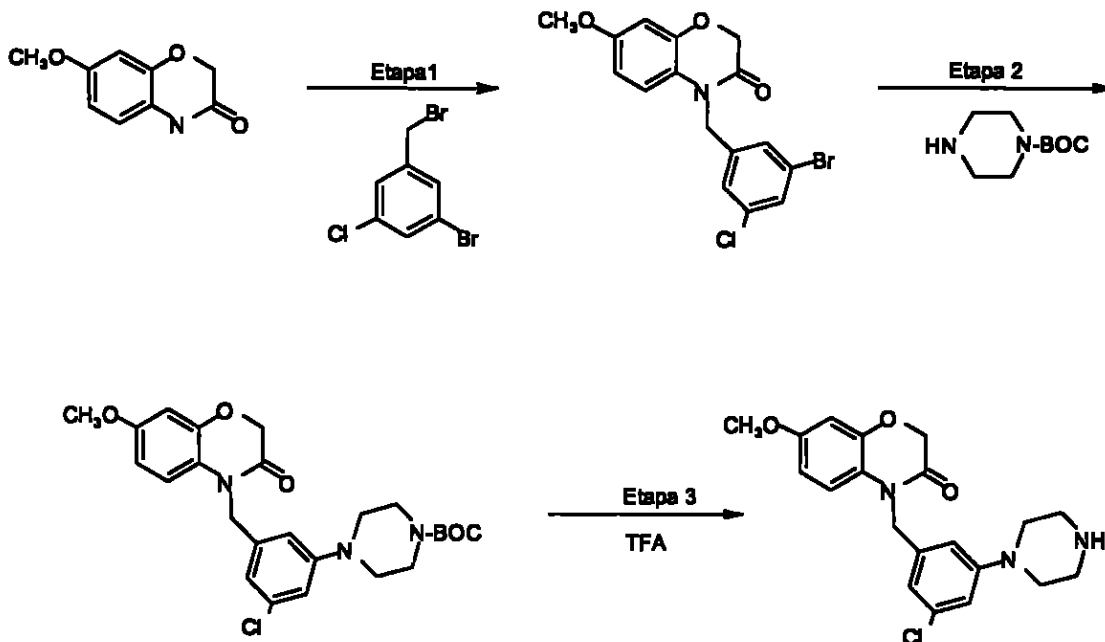
1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-1H-quinolin-2-ona; y

8-metoxi-1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona.

10 Ejemplo 2

4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona

Los procedimientos de síntesis descritos en este ejemplo se llevan a cabo con arreglo al método descrito en el esquema F. En este ejemplo, la 7-metoxi-1,4-benzoxazin-3-ona empleada en la etapa 1 se obtiene con arreglo al procedimiento bien conocido, descrito en *Heterocycles* (1983), vol. 20(8), pp. 1481-1485.



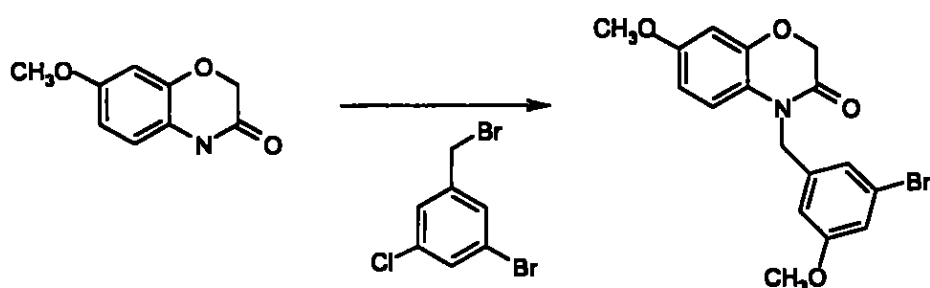
ESQUEMA F

Etapa 1

4-(3-Bromo-5-metoxi-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxa-

zin-3-ona

5



Se disuelven 0,5 gramos de 7-metoxi-1,4-benzoxazin-3-ona (2,8 mmoles) en 10 ml de dimetilformamida y se enfrían en un baño de hielo. Se añaden 0,17 gramos (3,5 mmoles) de hidruro sódico (al 60 % en peso en aceite) y después de 5 minutos se añaden de una vez 0,8 gramos (2,9 mmoles) de bromuro de 3-bromo-5-cloro-bencilo. Se agita la mezcla a la temperatura de un baño de hielo durante 1 hora y después se interrumpe la reacción añadiendo ácido clorhídrico del 1 %.

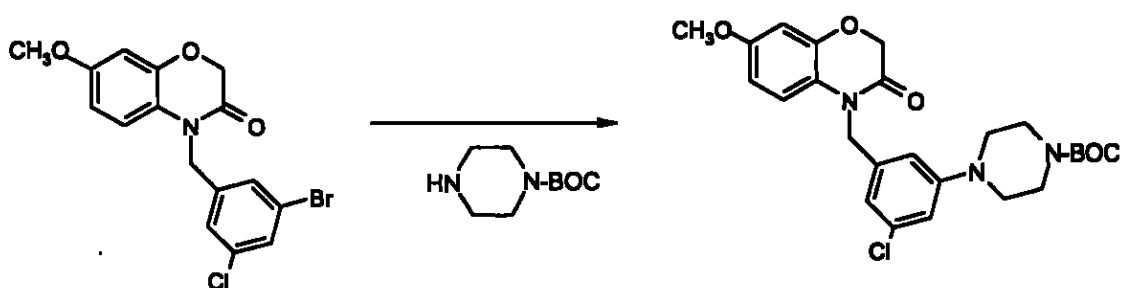
15 Se extrae el producto con acetato de etilo y se concentra a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía a media presión empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo al 10 % en hexanos, de este modo se obtienen 0,9 gramos de 4-(3-bromo-5-cloro-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]-

20 oxazin-3-ona en forma de sólido blanco.

Etapa 2

4-[3-Cloro-5-(4-Boc-piperazin-1-il)-bencil]-7-metoxi-

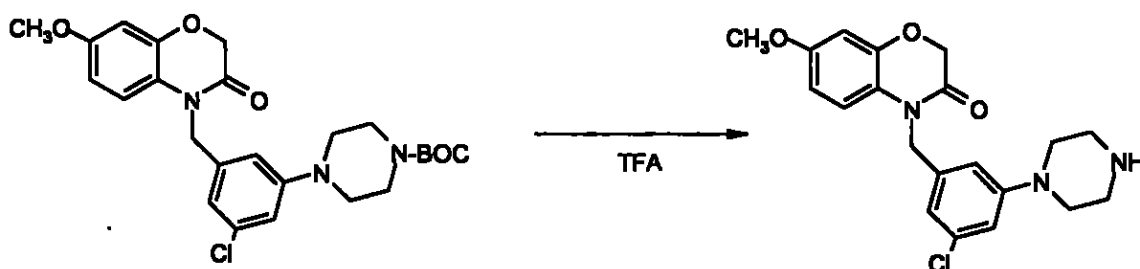
4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



Se lleva a cabo la reacción de la 4-(3-bromo-5-metoxi-bencil)-7-metoxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona con la 1-Boc-piperazina aplicando el procedimiento descrito antes, en la etapa 2 del ejemplo 1.

Etapas 3

4-(3-Cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona



10

La desprotección de la 4-[3-cloro-5-(4-Boc-piperazin-1-il)-bencil]-7-metoxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona se lleva a cabo con arreglo al método descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, obteniéndose 0,55 gramos de la 4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, $M+H = 389$.

15

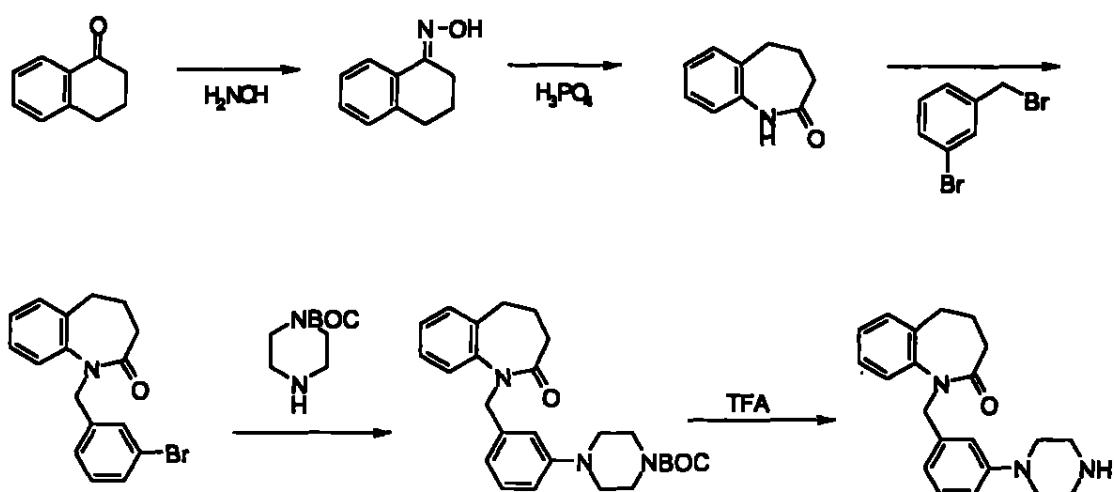
Ejemplo 3

1-(3-Piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona

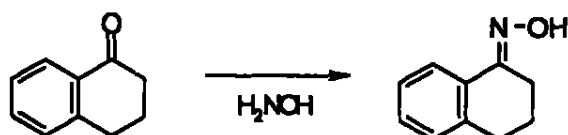
Los procedimientos de síntesis descritos en este ejemplo se realizan con arreglo al esquema G.

20

- 70 -

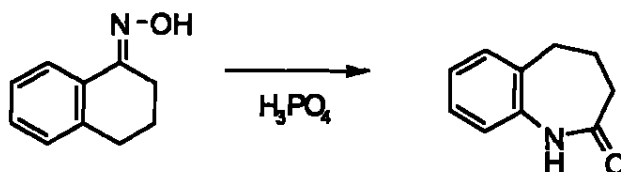
ESQUEMA GEtapa 11-Tetralona-oxima

5



A una solución de 5 ml (37,5 mmoles) de 1-tetralona en 25 ml de etanol se le añaden 2,7 ml (40 mmoles) de hidroxilamina al 50 % en agua. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h, después se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra la solución a presión reducida. Se recrystaliza el residuo en tolueno/hexano, obteniéndose la 1-tetralona-oxima (3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona-oxima), 3,86 g, p.f. 101-102°C.

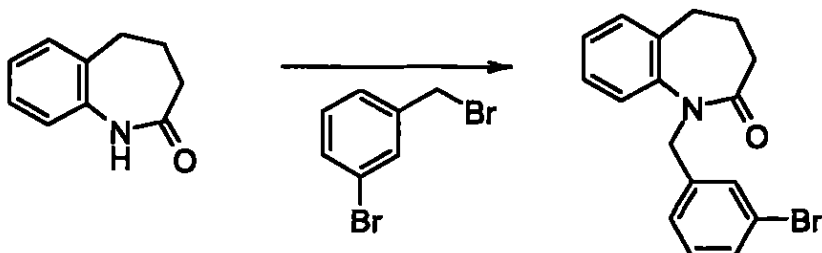
15

Etapa 21,3,4,5-Tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona.

Se calienta a 105°C durante 1 h una mezcla de 1,0 g (6,2 mmoles) de 1-tetralona-oxima y 10 g de ácido polifosfórico. Se vierte la mezcla caliente sobre 100 ml de agua, con agitación. Se ajusta cuidadosamente el pH a 6-7 por adición de bicarbonato sódico sólido y se extrae la mezcla con 60 ml de éter de etilo. Se lava la fase orgánica con 10 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se recrystaliza el residuo en éter/hexano, obteniéndose la 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, 0,682 g, p.f. 141-142°C.

Etapas 3

1-(3-Bromo-bencil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona.



15

A una mezcla agitada de 0,1 g (4 mmoles) de hidruro sódico y 0,75 g (3,0 mmoles) de bromuro de 3-bromobencilo en 5 ml de dimetilformamida se le añaden 0,438 g (2,72 mmoles) de 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona sólida. Se enfría la mezcla en un baño de agua y se agita a 23°C durante 1 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre 30 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. Se lava la fase orgánica con 5 ml de agua, 5 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se recrystaliza el residuo en hexano,

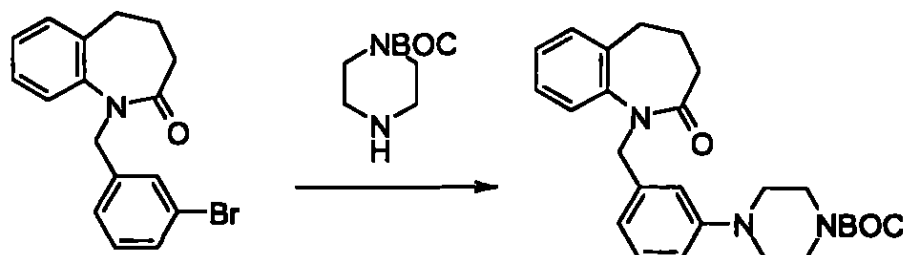
25

obteniéndose el compuesto epigrafiado, 0,658 g, p.f. 81-82°C

Etapas 4

4-[3-(2-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilme-
til)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

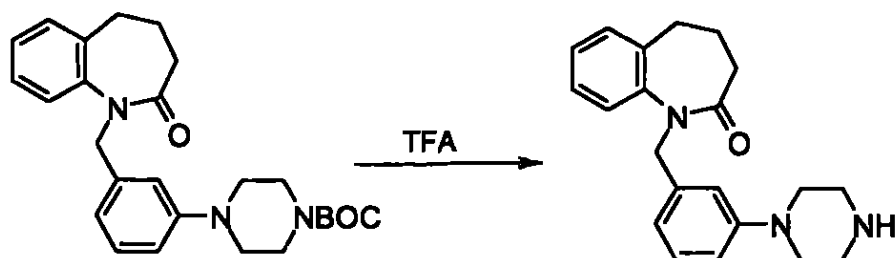
5



Se calienta a 105°C durante 1,5 h en atmósfera de N₂ una mezcla de 0,5 g (1,51 mmoles) de 1-(3-bromo-bencil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, 0,203 g de tert-butóxido sódico, 0,04 g (0,16 mmoles) de tri-tert-butilfosfina, 0,04 g (0,16 mmoles) de acetato de paladio (II) y 0,3 g de piperazin-1-il-carboxilato de tert-butilo en 5 ml de xileno. Se diluye la mezcla con 5 ml de éter etílico y se filtra a través de un lecho de 10 g de gel de sílice de 230-10 400 mesh. Se eluye el 4-[3-(2-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo con una mezcla de acetato de etilo al 20 % en hexano, obteniéndose 0,64 g de un jarabe denso. M+H = 436.

Etapas 5

20 1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]-
azepin-2-ona



Se concentra a presión reducida una solución de 0,6 g (1,38 mmoles) de 4-[3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo en 3 ml de ácido trifluoracético. Se reparte el residuo entre 10 ml de una solución saturada de carbonato sódico que contiene 1 ml de hidróxido sódico del 5 % y 35 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se convierte el residuo en la sal maleato y se recristaliza en metanol/acetato de etilo, obteniéndose la 1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona en forma de sal maleato, 0,346 g, p.f. 149-150°C.

Ejemplo 4

Formulaciones

En las tablas que siguen se describen preparaciones farmacéuticas para diversas vías de administración, formuladas del modo indicado. "Principio activo" o "compuesto activo" empleado en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I.

20 Composición para administración oral

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen 100 mg cada una; una cápsula puede equivaler a una dosis diaria.

Composición para administración oral

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

- 5 Se combinan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo metanol. A continuación se seca la formulación y se moldea en forma de tabletas (que contienen 20 mg de compuesto activo) con una máquina adecuada.

Composición para administración oral

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg

agua destilada	cant. suf. hasta 100 ml
----------------	-------------------------

Se mezclan los ingredientes para obtener una suspensión idónea para la administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	% p./p.
principio activo	0,25 g
cloruro sódico	cant. suf. para isotónico
agua para inyección	100 ml

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyección. Se añade seguidamente con agitación una cantidad suficiente de cloruro sódico para convertir la solución en isotónica. Después se ajusta el peso de la solución con el resto de agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorios

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

Se funden los ingredientes al mismo tiempo, se mezclan en un baño de vapor y se vierten en moldes, que contienen un peso total de 2,5 g.

15 Formulación tópica

Ingredientes	gramos
principio activo	0,2-2

Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
agua	cant. suf. hasta 100

Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua y se calientan a 60°C con agitación. A 60°C se añade una cantidad suficiente de agua, se emulsionan los ingredientes con agitación vigorosa y después se añade una cantidad
5 suficiente de agua para completar los 100 g.

Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan diversas suspensiones acuosas que contienen del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo en calidad de formulaciones para pulverización nasal. Las formulaciones
10 contienen eventualmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, etcétera. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones para pulverización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de nebuli-
15 zación nasal que pulverice por ejemplo de 50 a 100 micro-litros de formulación en cada actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 5

Estudios de fijación de radioligando

Este ejemplo ilustra los estudios de fijación de radioligando "in vitro" del compuesto de la fórmula I.

5 La actividad de fijación de compuestos de esta invención "in vitro" se determina del modo siguiente. Se efectúan determinaciones por duplicado de afinidad de ligando mediante la fijación en competencia de LSD[H³] en membranas celulares derivadas de células HEK293 que expresan de modo estable el
10 receptor recombinante 5-HT₆ humano. Esta línea celular se prepara con arreglo al método descrito por Monsma y col., *Molecular Pharmacology*, vol. 43, pp. 320-327 (1993).

Todas las determinaciones se hacen en un tampón de ensayo que contiene 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA,
15 1 mM ácido ascórbico, pH 7,4 a 37°C, en un volumen de reacción de 250 microlitros. Se incuban los tubos de ensayo que contienen LSD[H³] (5 nM), ligando competidor, y membrana en un baño de agua en agitación durante 60 min. a 37 °C, se filtran a través de placas Packard GF-B (pre-impregnadas con
20 un 0,3% de PEI) empleando un recolector celular Packard de 96 hoyos y se lavan 3 veces en 50 mM Tris-HCl enfriado con hielo. Se determina el LSD[H³] fijado mediante recuento radiactivo por minuto, empleando un aparato Packard TopCount.

Se cuantifica el desplazamiento del LSD[H₃] de los
25 sitios de fijación ajustando los datos de concentración-fijación a una ecuación lógica de 4 parámetros:

$$\text{binding} = \text{basal} + \left(\frac{B_{\text{max}} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligand}] - \log IC_{50})}} \right)$$

en la que *Hill* es la pendiente, [ligand] es la concentración de radioligando competidor e *IC*₅₀ es la concentración de radioligando que provoca una fijación específica semi-máxima de radioligando. El intervalo o ventana de fijación específica es la diferencia entre la *B*_{max} y los parámetros basales.

Aplicando los procedimientos de este ejemplo se ensayan los compuestos de la fórmula I y se constata que son antagonistas selectivos de 5-HT₆ como se muestra seguidamente:

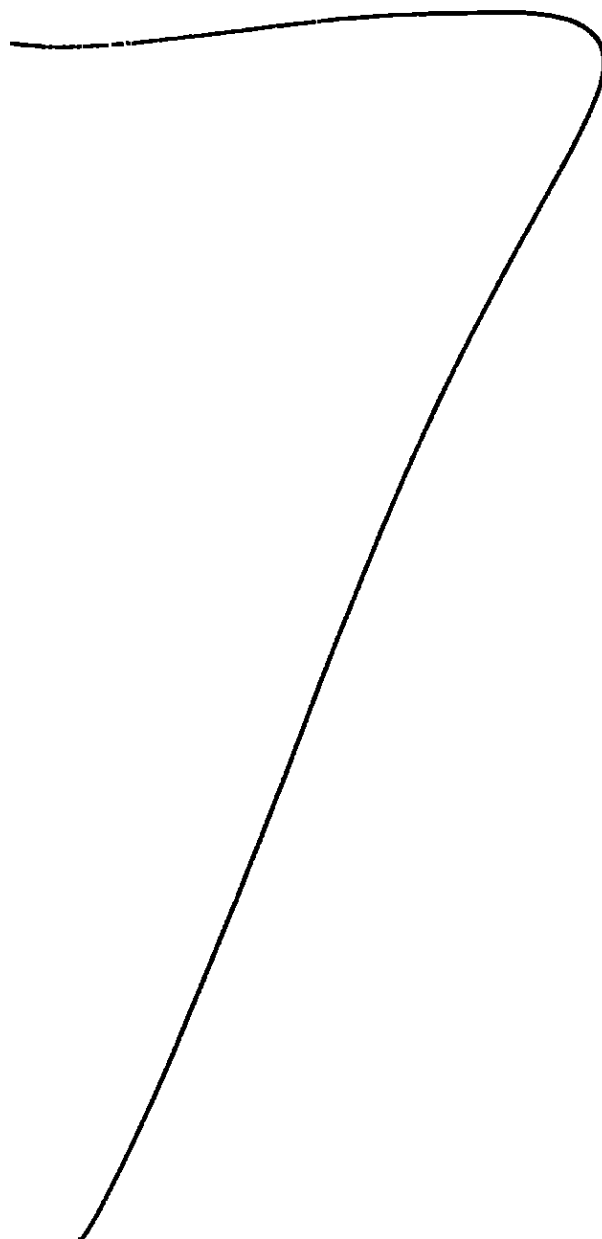
	Nombre (Autonom [®])	Estructura	Ej	pKi 5-HT6
4	1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	9,07
14	8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	9,49
25	1-(3-(4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-il)-5-metoxi-bencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona		1	9,06
27	8-metoxi-1-(3-metoxi-5-(4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il)-bencil)-1H-quinolin-2-ona		1	8,78

Ejemplo 5Mejora cognitiva

Las propiedades de mejora cognitiva de los compuestos
5 de la invención se ponen a prueba en un modelo cognitivo
animal: el modelo del trabajo de reconocimiento de objetos.
Se utilizan para ello ratas Wistar macho de 4 meses de edad
(Charles River, Holanda). Se preparan los compuestos a
diario, se disuelven en solución salina fisiológica y se
10 ensayan en tres dosis. La administración se ejecuta siempre
por vía i.p. (volumen inyectado: 1 ml/kg) 60 minutos antes de
T1. Pasados 30 minutos de la inyección del compuesto se
inyecta el bromhidrato de escopolamina. Se forman dos grupos
de ensayo iguales con 24 ratas y se ensayan a cargo de dos
15 personas experimentadoras. El orden de ensayo de las dosis se
determina de modo aleatorio. Los ensayos se efectúan
empleando un doble protocolo en blanco. Se tratan todas las
ratas una vez con cada una de las dosis previstas. El ensayo
de reconocimiento de un objeto se realiza con arreglo al
20 método propuesto por Ennaceur, A., Delacour, J., *A new one-
trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1:*
Datos de conducta, Behav. Brain Res. 31, 47-59, 1988.

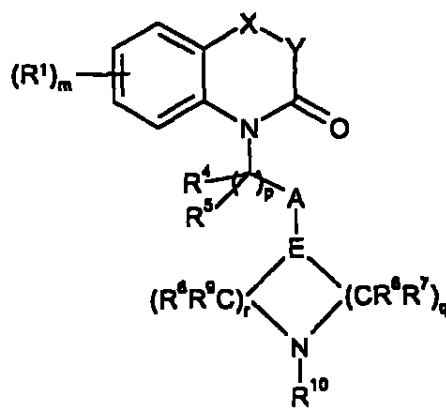
La presente invención se ha descrito con referencia a
las formas de ejecución específicas de la misma, los expertos
25 en la materia comprenderán fácilmente que se pueden
introducir diversos cambios y se pueden sustituir compuestos
equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance
de la invención. Además, se pueden introducir modificaciones

para adaptar una situación, material, composición de materias, procesos, etapa o etapas de proceso particulares a una intención y alcance objetivo de la presente invención. Dichas modificaciones están contempladas dentro del alcance 5 de las reivindicaciones adjuntas.



Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula:



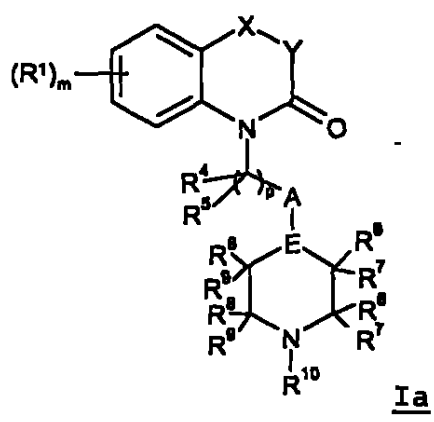
- 5 y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos (prodrugs) de los mismos,
en la que:
- m es un número de 0 a 4;
p es un número de 1 a 3;
10 q es un número de 1 a 3;
r es un número de 1 a 3;
A es arileno eventualmente sustituido o heteroarileno eventualmente sustituido;
E es N o C;
- 15 X es O, S, o $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ en la que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo;
cada R^i con independencia de su aparición es halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, nitro, alcoxi, ciano, $-\text{S}(\text{O})_s\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^c\text{R}^d-\text{N}(\text{R}^c-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^d$ o
20 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^c$, en la que s es un número de 0 a 2 y R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo;
Y es $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_n-$ en la que n es 1 ó 2 y R^2 y R^3 con indepen-

dencia entre sí son hidrógeno o alquilo, o X e Y, juntos, forman un grupo alquenileno;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo; y

5 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilo o heterociclilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de la fórmula:



10

en la que m, p, X, Y, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en la reivindicación 1;

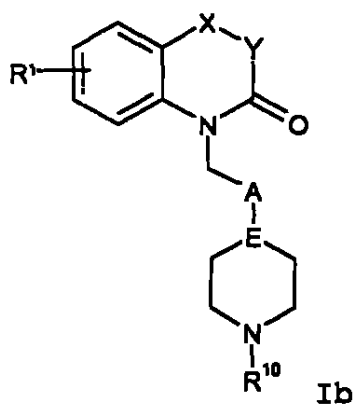
A es arileno o heteroarileno que están eventualmente sustituidos por sustituyentes elegidos entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R'')_n-COOR (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o -(CR'R'')_n-

15

20

CONR^{a'}R^{b'} (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R^{a'} y R^{b'}, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

- 5 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que dicho compuesto es de la fórmula:



10 en la que X, Y, A, E, R¹, R¹⁰, m y n tienen el significado definido en la reivindicación 1.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que
- X es O o -CH₂-;
- Y -(CH₂)_n- en la que n es 1 ó 2, o -X-Y- es -CH=CH-;
- A es fenileno, indolileno, o pirimidinileno eventualmente
- 15 sustituido por los sustituyentes según la reivindicación 2;
- E es N;
- R¹ es halógeno, alcoxi; y
- R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilo o heterociclilo.

- 20 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R¹ es cloro o metoxi; R¹⁰ es hidrógeno, metilo, 2-(4-fluorfenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, imidazolin-2-ilo o pirimidin-

2-ilo; A es 1,3-fenileno eventualmente sustituido por los sustituyentes según la reivindicación 2.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que A es halofenileno, haloalquilfenileno, alquilfenileno, alcoxifenileno o alquilendioxifenileno.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que dicho compuesto se elige del grupo formado por:

1-(3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-
10 2-ona;

1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-
2-ona;

1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-
2-ona;

15 6-cloro-1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-
quinolin-2-ona;

1-(3-ciclopentiloxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-
quinolin-2-ona;

1-(3-hidroxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-
20 lin-2-ona;

1-(3-etoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-
2-ona;

1-(3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)-bencil)-3,4-dihidro-1H-
quinolin-2-ona;

25 1-(7-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-
3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-1H-
quinolin-2-ona;

- 1-(2-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-metil-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 5 8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(2-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 10 1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona;
- 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-metoxi-5-(4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il)-bencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 15 1-(3-(4-[2-(4-fluorfenil)-etil]-piperazin-1-il)-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;
- 20 1-[3-metoxi-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-(4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-il)-5-metoxibencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona;
- 1-(3-(4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-piperazin-1-il)-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona; y
- 25 8-metoxi-1-(3-metoxi-5-(4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il)-bencil)-1H-quinolin-2-ona.

8. El compuesto de la reivindicación 4, en el que X es

-CH₂-, Y es -CH₂-; A es indolileno o pirimidinileno; R¹ es hidrógeno y R¹⁰ es hidrógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que A es 3,5-indolileno o 4,6-pirimidinileno.

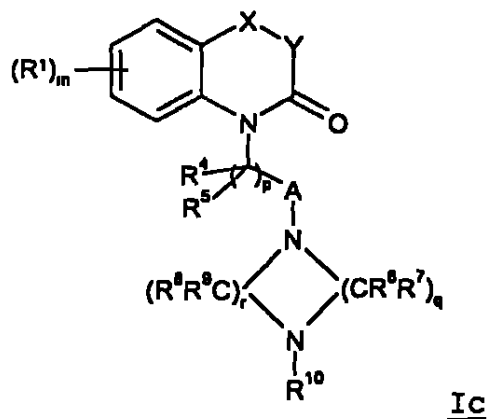
5 10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que dicho compuesto se elige del grupo formado por:

1-(2-cloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; y

1-(5-piperazin-1-il-1H-indol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

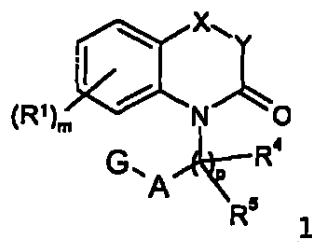
10

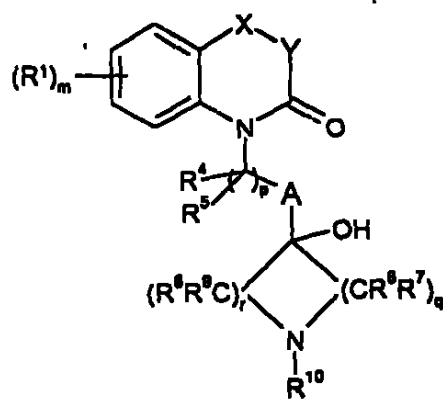
11. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula



en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰
 15 tienen el significado definido en la reivindicación 1, que consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula





en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en la reivindicación 1.

13. El compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el supuesto de que se haya obtenido mediante el procedimiento según la reivindicación 11 ó 12.

14. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz por lo menos de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, mezclado con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, destinada al tratamiento de enfermedades.

15. El compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 para el uso como medicamento.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country *United States of America*

This public document

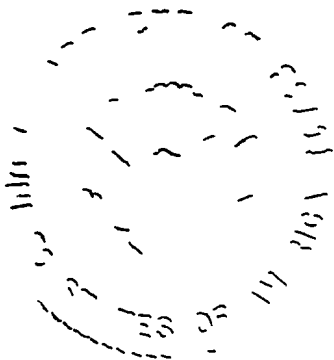
2 has been signed by W Montgomery3 acting in the capacity of Certifying Officer4 bears the seal/stamp of U S Patent and Trademark Office

Certified

5 at Washington, D C

6 the fifth of February, 20047 by *Assistant Authentication Officer United States Department of State*8 No 04009627-5

9 Seal/Stamp



10 Signature

Fernesia T Crawford

21721 R0152
Colombia assign I

141

A 1115835

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

January 20, 2004

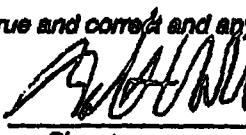
THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
June 11, 2003



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

W. Montgomery
W. MONTGOMERY
Certifying Officer

1114

Form 1-2-92 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): 1. REPKE, David Bruce 2. STABLER, Russell Stephen 3. HARRIS III, Ralph New	2. Name and address of receiving party(ies): ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT Execution Date of Assignment: <u>(1)-(3) June 10, 2003:</u>	
4. Application number(s) or patent number(s): A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 60/453,574, filed March 11, 2003 Attorney Docket No. R0152A-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 3431 HILLVIEW AVE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Total number of applications and patents involved: <u>ONE</u>
	7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ <u>40.00</u> ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to deposit account
	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> Reg. No. 39,209 Name of Person Signing	 Signature
	<u>June 10 2003</u> Date
Total number of pages including cover sheet, attachments and document: <u>5</u>	

Doc. 9121309v1

700033172

PATENT
REEL: 013724 FRAME: 0641

ALL
1748

143

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, David Bruce Repke, Russell Stephen Stabler, and Ralph New Harris III, ("Assignor(s)") having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled,

"QUINOLINONE DERIVATIVES AND USES THEREOF," (the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No. 60/453,574, filed March 11, 2003, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, ROCHE PALO ALTO LLC, a company of Delaware, having an address at 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Roche"), 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 Roche's interest in the Invention and hereby assign to Roche 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. 60/453,574, 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(), 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 Roche, 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.

746

144

ASSIGNMENT I

Assignor(s) further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Roche, 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 Roche, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the Invention in all countries, provided that Roche 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. 60/453,574, 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 David Bruce Repke Date 6-10-03
David Bruce Repke
408 South Temple Drive, Milpitas, CA 95035, U.S.A.

Signature Russell Stephen Stabler Date 6/10/03
Russell Stephen Stabler
346 North Rengstorff Avenue, Mountain View, CA 94043, U.S.A.

Signature Ralph New Harris III Date 06-10-03
Ralph New Harris III
65-D Clinton Street, Redwood City, CA 94062, U.S.A.

143

145

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

United States of America)

State of California)

) ss.

County of Santa Clara)

On June 10, 2003, before me, Iria Weiss, Notary Public,

DATE

NAME, TITLE OF OFFICE - E.G., "JANE DOE, Notary Public"

personally appeared David Bruce Reeko, Russell Stephen Stabler, and

Ralph New Harris III

NAME OF PERSON(S)

[] personally known to me - OR - []

proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the persons whose names are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that they executed the same in their authorized capacity, and that by their signature on the instrument the persons, or the entity upon behalf of which the persons acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

Iria Weiss

SIGNATURE OF NOTARY

OPTIONAL SECTION

CAPACITY CLAIMED BY SIGNER

Though statute does not require the Notary to fill in the data below, doing so may prove invaluable to persons relying on the document.

[] INDIVIDUAL

[] CORPORATE OFFICER(S)

TITLE(S)

[] PARTNER(S)

[] LIMITED

[] GENERAL

[] ATTORNEY-IN-FACT

[] TRUSTEE(S)

[] GUARDIAN/CONSERVATOR

[] OTHER:

SIGNER IS REPRESENTING:

NAME OF PERSON(S) OR ENTITY(ES)

self

OPTIONAL SECTION

THIS CERTIFICATE MUST BE ATTACHED TO THE DOCUMENT DESCRIBED AT RIGHT:

Though the data requested here is not required by law, it could prove invaluable to persons relying on this form.

TITLE OR TYPE OF DOCUMENT ASSIGNMENT 1 FOR U.S. PATENT APPLICATION

RN 80463174 Case 80152A-PRO

NUMBER OF PAGES DATE OF

SIGNER(S) OTHER THAN NAMED: none

RECORDED: 06/11/2003

PATENT
REEL: 013724 FRAME: 0644

448

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-08-16-437
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por W. Montgomery
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los E.U.

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el día 5 de febrero de 2004
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. No. 04009627-5
9. Sello/Estampilla
Sello del Departamento de Estado de los Estados Unidos de América
10. Firma: (ilegible)
Femesia T. Crawford

TRADUCCION OFICIAL
DE ESTE DOCUMENTO
ANTE EL NOTARIO
ANTONIO RODRIGUEZ DE LA CRUZ

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

147355
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2085 AUG 17 P 2:41

Los
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

147

**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**

20 de enero de 2004

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 11 DE JUNIO DE 2003**

Hay un sello dorado.

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES,Y MARCAS**

(firma: ilegible)

W. MONTGOMERY

Funcionario que Certifica

150

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 de la parte(s) que transfiere: 1. REPKE, David Bruce 2. STABLER, Russell Stephen 3. HARRIS III, Ralph New	2. Nombre y dirección de la parte(es) que recibe: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3. Naturaleza de la cesión: ☒ Cesión Fecha de ejecución de la Cesión: <u>(1) - (3) 10 de junio de 2003:</u>	
4. Número (s) de solicitud o número de patente: A. Solicitud de Patente No. U.S. No. Serial 60/453.574, presentada el 11 de marzo de 2003	Agenda del Apoderado No. R0152A-PRO B. Patente No.
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar la correspondencia relacionada con el documento: Nombre: Rohan Peries Dirección: ROCHE PALO ALTO LLC PATENT LAW DEPARTMENT M/S A 2-250 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: <u>Una</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) —\$40.00 [] Adjuntos [x] Autorizados para ser cargados a la cuenta de deposito 8. Cuenta de Depósito Número: 18-1700

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel del documento original.

Robert C. Hall Reg. No. 39.209	(firma: ilegible)	11 de junio de 2003
Nombre de la persona que firma	Firma	Fecha

Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y el documento: [5]

700033172

PATENTE

REEL: 013724 FRAME: 0641

CESION I

POR CUANTO, Nosotros, **David Bruce Repke, Russell Stephen Stabler, Ralph New HARRIS III**, ("Cedente(s)") con las respectivas direcciones que se indican a continuación, hemos inventado cierta materia objeto llamada,

"DERIVADOS DE QUINOLINONA Y USOS DE LOS MISMOS", (la "Invención"), descrita en la solicitud de patente U.S. No. Serial **60/453.574**, presentada el **11 de marzo de 2003** para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y POR CUANTO, **ROCHE PALO ALTO LLC**, una compañía de Delaware, que tiene su dirección en **3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304** ("Roche"), desea perfeccionar su derecho de la invención y en la Patente(s) de Invención para ser obtenida en consecuencia de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, el Cedente(s) reconoce el interés de Roche en la invención y por el presente cede a Roche para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos 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 solicitud de patente U.S. No. Serial **60/453.574**, 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, substituta, reemisión, reexamen o extensión de ella y cualquier equivalente legal de ella en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la invención, solicitud y Patente(s) de Invención para ser propiedad de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual se otorga dicha Patente(s) de Invención.

El Cedente(s) por el presente acuerda que tiene todo el derecho de ceder el interés completo 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 Roche, 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 Roche, 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 Roche le 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 presentación acordada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos a la solicitud de patente No. Serial E.U. 60/453.574, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud.

152

He leído y entiendo este documento de Cesión para dicha Solicitud y acuerdo al presente, según lo indica mi firma según se expresa a continuación.

Firma (ilegible) Fecha 6 – 10 - 03
David Bruce Repke
408 South Temple Drive, Milpitas, CA 95035, U.S.A.

Firma (ilegible) Fecha 6/10/03
Russell Stephen Stabler
346 North Rengstorff Avenue, Mountain View, CA 94043 U.S.A.

Firma (ilegible) Fecha 06-10-03
Ralph New Harris III
65-D Clinton Street, Redwood City, CA 94062, U.S.A.

Documento No. 120450v1 Caso No. R 0152A-PRO
No. Serial 60/453.574
REEL: 013724 FRAME: 0643

~~466~~

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA

Estados Unidos de América)
Estado de California) ss.
Condado de Santa Clara)

El 10 de junio de 2003, ante mí, Iris Weise, Notario Público personalmente comparecieron David Bruce Repke, Russell Stephen Stabler y Ralph New Harris III, ☒ a quienes conozco personalmente - O - ☐ quienes me demostraron con base en evidencia satisfactoria ser las personas cuyos nombres están suscritos 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 las personas o la entidad a nombre de quien las personas actuaron, ejecutaron 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
--

_____ SECCION OPCIONAL _____

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Aunque la ley no requiere que el Notario llene la información que aparece a continuación, hacerlo puede ser valioso para las personas que dependen del documento.

☒ Persona Natural

- ☐ Funcionario Corporativo

- ☐ Cargo(s) _____
- ☐ Socio ☐ Limitado
☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario Está Representando a:
Nombre de la Persona o Entidad(es) sí mismo

SECCION OPCIONAL

ESTE CERTIFICADO DEBE ANEXARSE TITULO O TIPO DE DOCUMENTO
AL DOCUMENTO DESCRITO A LA CESION PARA PATENTE DE SOLICITUD
DERECHA: DE LOS E.U. S/N 60/453.574 Caso R0152A-
Aunque la información aquí presentada no PRO
es requerida por ley, puede prevenir la NUMERO DE PAGINAS ____ FECHA ____
fraudulenta reanexión de esta forma. SIGNATARIO FUERA DEL NOMBRADO:
ninguno

REGISTRADO: 06/11/2003 REEL: 013724 FRAME: 0644

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de agosto 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 DE 1989 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

~~154~~

21721
ASS-7
155
Columbia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by W. Montgomery

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the fifth of February, 2004

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 04009627-6

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Fernesia T. Crawford
Fernesia T. Crawford

158

21721 R0152
Colombia
assign II 156

A 1115834

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

January 20, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JUNE 18, 2003.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. Woodson
N. WOODSON
Certifying Officer

109

Form PT-1085

1-3-02

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):

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 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:

June 17, 2003

4. Application number(s) or patent number(s):

Attorney Docket No. R0152A-PRO

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is _____

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. Serial No. 60/453,574, filed March 11, 2003

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
3431 Hillview Avenue
Palo Alto, California 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

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: 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.

Anastasia Winslow Reg. No. 40,875

Name of Person Signing

 6/18/03
Signature Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [4]

158

Country: _____
Basel Ref No. 21721

ASSIGNMENT II

ROCHE PALO ALTO 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 Basel, 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. 60/453,574, filed March 11, 2003, entitled

QUINOLINONE DERIVATIVES AND USES THEREOF

by David Bruce Repke, Russell Stephen Stabler, and Ralph New Harris III,

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. 60/453,574 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 June 10, 2003, by David Bruce Repke, Russell Stephen Stabler, and Ralph New Harris III.

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

461

159

Assignment II cont'd

Ref. 21721

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.

ROCHE PALO ALTO LLC

Date: June 17, 2003

By: [Signature]

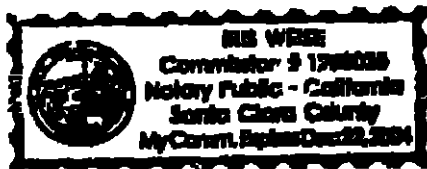
Rohan Perica

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On June 17, 2003, before me, Iris Weise, Notary Public, personally appeared Rohan Perica, 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

~~762~~

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-08-16-438
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por W. Montgomery
- 3. actuando como Funcionario que Certifica
- 4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los E.U.

Certificado

- 5. en Washington, D.C.
- 6. el día 5 de febrero de 2004
- 7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
- 8. No. 04009627-6
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Departamento de Estado de los Estados Unidos de América
- Fernesia T. Crawford

TRADUCCION OFICIAL
No. 2177/05
ANTTA RODRIGUEZ DE RAMAZO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

147356
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 AUG 17 P 2:41
UCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

161

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

20 de enero de 2004

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 11 DE JUNIO DE 2003**

Hay un sello dorado.

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS**

(firma: ilegible)

N. WOODSON

Funcionario que Certifica

152

ID: 6508555322

JUN 18'03 14:26 No. 001 P. 02

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 de la parte(s) que transfiere: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	2. Nombre y dirección de la parte(es) que recibe: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND
--	--

3. Naturaleza de la cesión:
☒ CESIÓN II
Fecha de ejecución de la Cesión:
17 de junio de 2003

4. Número (s) de solicitud o número de patente: Agenda del Apoderado No. R0152A-PRO
Si este documento se presenta junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es _____
A. Solicitud de Patente No. B. Patente No.
U.S. No. Serial 60/453.574, presentada el 11 de marzo de 2003

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar la correspondencia relacionada con el documento: Nombre: Rohan Peries Dirección: ROCHE PALO ALTO LLC PATENT LAW DEPARTMENT M/S A 2-250 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: <u>Una</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) —\$40.00 ☒ Autorizados para ser cargados a la cuenta de deposito y para cargar cualquier honorario adicional que se requiera depositar en la cuenta de depósito No. 18-1700
--	---

765

		8. Cuenta de Depósito Número: 18-1700
NO UTILICE ESTE ESPACIO		
9. Declaración y firma		
Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel del documento original.		
Anastasia Winslow Reg. No. 40.875	(firma: ilegible)	6 / 18 / 03
Nombre de la persona que firma	Firma	Fecha
Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y el documento: [4]		

700033842

PATENTE

REEL: 013745 FRAME: 0885

ALL

169

TRASPASO II

ROCHE PALO ALTO 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 su derecho, 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 60/453.547, presentada el 11 de marzo de 2003, llamada

DERIVADOS DE QUINOLINONA Y USOS DE LOS MISMOS

por David Bruce Repke, Russell Stephen Stabler y Ralph New Harris III,

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 60/453,547 como prioridad. Respecto de la invención y de todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, una cesión de todo derecho, título e interés en ella, para todo el mundo, en favor del Cedente fue ejecutada el 10 de junio de 2003 por David Bruce Repke, Russell Stephen Stabler y Ralph New Harris III.

167

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, Federación Rusa, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido 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 E.U. 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: 17 de junio de 2003

ROCHE PALO ALTO LLC

Por: (firma: ilegible)

Rohan Peries

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
 Estado de California) ss.
 Condado de Santa Clara)

~~165~~

El 17 de junio 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, coloco 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. RO152A-PRO

USSN 60/453.547

PATENTE

REGISTRADO: 06/18/2003

REEL: 013745 FRAME: 0887

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de agosto de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, es. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
ES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**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] 56
- ◆ 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 ☐ []

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 171

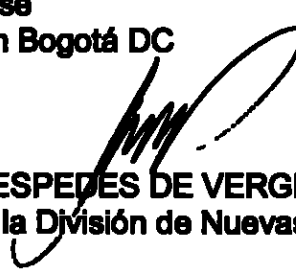
2020
Bogotá DCDoctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a) y/o Representante
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	05 85018
	Solicitud Internacional	PCT/EP2004/002340
	Fecha límite Inicio fase Nacional	11 - 10 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1308
	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

8 1 NOV. 2005


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas CreacionesAl contestar favor indique el número de
radicación consignado en el stickerSede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 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