



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N° 06-68258

54 TÍTULO "DERIVADOS DE 1-BENCIL-5-PIPERAZIN-1-IL-3,4-DIHI-DRO-1H-QUINAZOLIN-2-ONA
Y EL RESPECTIVO 1H-BENZO(1,2,6)TIADIAZIN-2,2-DIOXIDO Y DERIVADOS DE 1,4-DIHI-DRO-BENZO (D)
(1,3)OXAZIN-2-ONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HIDROXITRIPTAMINA(5-HT) PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/517

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C 13 JUL 2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-088258-00000-0000
Fec. 2008-07-13 17 15:25 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTERIA
Eve 379 FABENACKNALH
Act 411 PRESENTACION Folios: 217

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

16-08-06

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 Grenzachstrasse 124
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio Basilea, Suiza

Lugar de Constitución Suiza

Teléfono 3284270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloedacamacho.com

IDENTIFICACION

C C ☐ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre ALICIA LLORED RICAURTE

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

Teléfono 3284270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloedacamacho.com

C C ☒ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690 713 TP 53 215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre SUI Meng y ZHAO, Shu-Hai

Dirección 35580 Monterra Terrace, Apt 204 Unión Crty, CA 94587 y 10385
Melissa Court Cupertino CA 95014

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/000095

Fecha 07/01/05

Publicación Internacional No WO 2005/067933 A1

Fecha 28/07/05

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE 1-BENCIL-5-PIPERAZIN-1-IL-3,4-DIHIDRO-1H-
QUINAZOLIN-2-ONA Y EL RESPECTIVO 1H-BENZO (1,2,6)TIADIAZIN-2,2-DIOXIDO Y
DERIVADOS DE 1,4-DIHIDRO-BENZO (D) (1,3) OXAZIN-2-ONA COMO MODULADORES
DEL RECEPTOR 5-HIDROXITRIPTAMINA (5-HT) PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/517

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

16/01/04

(31) Número de Solicitud

60/537,080

⑨

Comprobante de Pago No 08-51.751

Fecha 10-07-2006

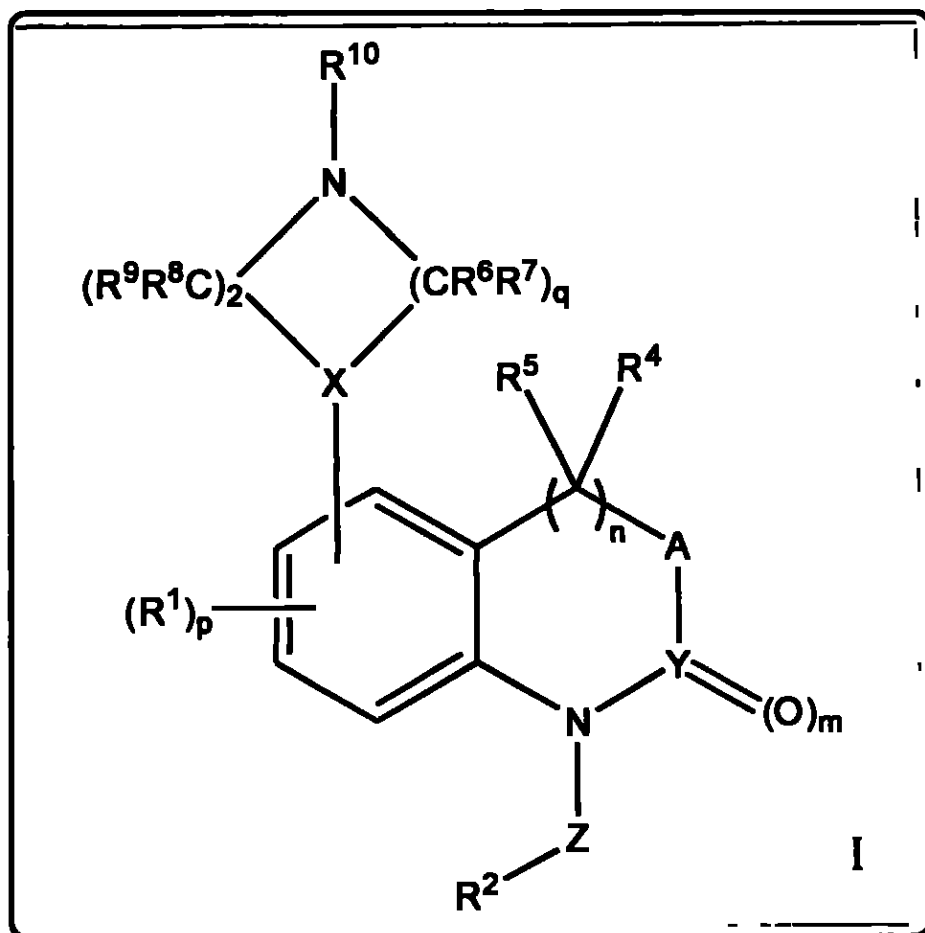
10

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 del inventor al solicitante o a su causante 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 L LOREDA RICAURTE

FIRMA: ALICIA L LOREDA RICAURTE

CC 39 690 713

TP 53 215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 51,751
FECHA JULIO 10 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-088258-00000-0000
Fec. 2006-07-13 17:15:25 Dep 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTERY
Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios. 217

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45283971	10/07/2006	4,945 000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	463,000 00
		TRANITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL :	\$ 463,000 00

SOM CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

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

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, confiendo a ALICIA LLOREDTA 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 publico

2 Ha sido firmado por el Lic. iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario publico

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

10 Firma

Cancillería de Estado

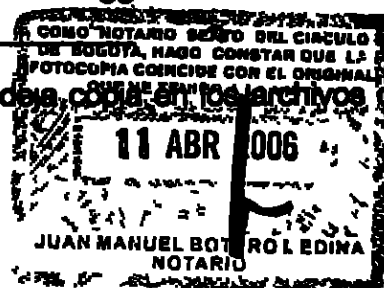
Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Unicoechea
Maria Mercedes Unicoechea T
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

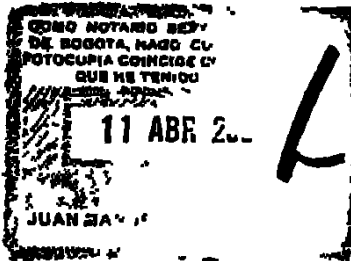
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Maná Uncochea
COTTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





Los abajo firmados, F H FFMANN-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 párrafo 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

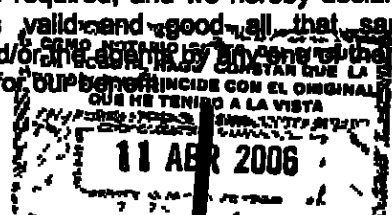
Dado y firmado

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 11th day of August 2006
F Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

(ss)

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebe ambos ciudadanos y residentes suizos de quien me consta que firmó el anterior documento y quien juradamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario 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 darme 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)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebe 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 Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney, that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this Instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

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

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

[Signature]
Notary

17 08 2004

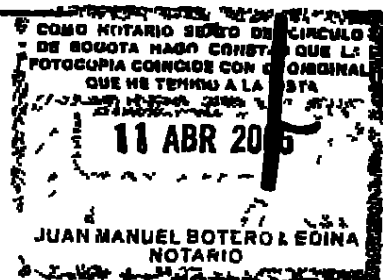
2 Fr

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot.

No. 20

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



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Vague Cor. entered October 5th 1961)

1 Country Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2 is signed by

3 in his/her function is

4 and certified by the seal of the

Certified 18. Aug. 2004

5 in Basel (Basle)

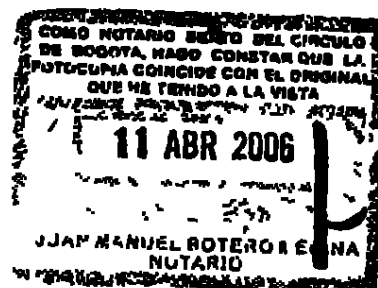
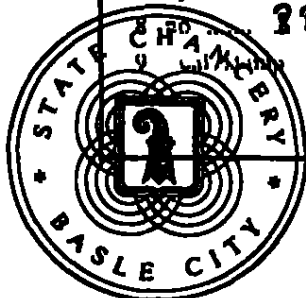
6 or

7 by the State Secretary of the Canton of Basel Stadt

3935 / 13 276

10 Signature

[Signature]
10501 FJG



Folios 9 extracto
10 y 11 (extracto) tarjetas
⇒

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

8

Expediente No		06068258	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ✓	5	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones Arte final			

9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22377	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/000095	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 07/01/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 16/01/2004
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1 Bases del reporte

a Respecto al lenguaje la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1

2 ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3 ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4 Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así

DERIVADOS DE 1-BENCIL-5-PIPERAZIN-1-IL-3,4-DIHI-DRO-1H-QUINAZOLIN-2-ONA Y EL RESPECTIVO 1H-BENZO (1,2,6)TIADIAZIN 2,2-DIOXIDO Y DERIVADOS DE 1,4-DIHI-DRO-BENZO (D) (1,3) OXAZIN-2-ONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HIDROXITRIPTAMINA (5 HT) PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

5 Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuerdo III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

6 Respecto a los dibujos,

a La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención

b ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No PCT/EP2005/000095
--	---

Casilla No IV Texto del resumen (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

Esta invención se refiere a compuestos de quinazolinona sustituida de la fórmula I

o una sal, farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

Y es C o S,
m es 1 cuando Y es C y m es 2 cuando Y es S,
n es 1 o 2,
p es de 0 a 3,
q es de 1 a 3,
Z es $-(CR^aR^b)_r$ o $-SO_2$, en donde r es de 0 a 2, y cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo,
X es CH o N,

R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente R^2 es arilo, y más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido por uno o más trifluorometilo, halo, clano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,
A es $-NR^3$ o $-O$, en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, acilo, amidoalquilo, hidroalquilo, o alcohalquilo,

Los otros sustituyentes se definen en las reivindicaciones

Los compuestos son moduladores del receptor 5-hidroxitriptamina y son útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como

psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno de déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ingesta de alimentos y enfermedad de Huntington

11 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/000095

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/517 A61K31/5415 A61K31/536 C07D239/80 C07D285/16
C07D265/18 C07D405/06 A61P25/18

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 A61K C07D 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, CHEM ABS Data, WPI Data

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 99/37643 A (YAMANOUCHI) 29 de Julio de 1999 (1999-07-29) página 34, tabla 7, compuestos A-5, A-6	1-37, 65, 69
A	WO 03/095434 A (HOFFMANN LA ROCHE) Caso 21295 20 de Noviembre de 2003 (2003-11-20) el documento completo	1-69
A	WO 03/068772 A (GLAXO) 21 de Agosto de 2003 (2003-08-21) el documento completo	1-69
A	WO 02/102774 A (HOFFMANN LA ROCHE) Caso 20922 27 de Diciembre de 2002 (2002-12-27) el documento completo	1-69
A	WO 01/32626 A (SMITHKLINE BEECHAM) 10 de Mayo de 2001(2001-05-10) el documento completo	1-69

☐ 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

T' 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

26 de Abril de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

06/05/05

Nombre y dirección de correo de 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

Funcionario autorizado

Cortés, J

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/000095

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9937643	A	29-07-1999	AU WO	2074699 A 9937643 A1	09-08-1999 29-07-1999
WO 03095434	A	20-11-2003	AU BR CA WO EP US	2003233231 A1 0310032 A 2485136 A1 03095434 A1 1506179 A1 2003232825 A1	11-11-2003 15-02-2006 20-11-2003 20-11-2003 16-02-2005 18-12-2003
WO 03068772	A	21-08-2003	AU WO EP	2003212254 A1 03068772 A1 1476444 A1	04-09-2003 21-08-2003 17-11-2004
WO 02102774	A	27-12-2002	BR CA WO EP JP MX US	0210411 A 2450245 A1 02102774 A1 1401812 A1 2005501019 T PA03011638 A 2003045527 A1	17-08-2004 27-12-2002 27-12-2002 31-03-2004 13-01-2005 02-04-2004 06-03-2003
WO 0132626	A	10-05-2001	AT AU DE WO EP JP	286883 T 1028501 A 60017446 D1 0132626 A1 1228043 A1 2003513075 T	15-01-2005 14-05-2001 17-02-2005 10-05-2001 07-08-2002 08-04-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 22377	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as where applicable Item 5 below	
International application No PCT/EP2005/000095	International filing date (day/month/year) 07/01/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/01/2004
Applicant F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

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

1 Basis of the report

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

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

b ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application see Box No. I

2 ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II)

3 ☐ Unity of invention is lacking (see Box III)

4 With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

1-BENZYL-5-PIPERAZIN-1-YL-3,4 DIHYDRO-1H-QUINAZOLIN-2-ONE DERIVATIVES AND THE RESPECTIVE 1H-BENZO(1,2,6)THIADIAZINE-2,2-DIOXIDE AND 1,4-DIHYDRO-BENZO(D)(1,3) OXAZIN-2-ONE DERIVATIVES AS MODULATORS OF THE 5-HYDROXYTRYPTAMINE RECEPTOR (5-HT) FOR THE TREATMENT OF DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

5 With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established according to Rule 38.2(b) by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority.

6 With regard to the drawings,

a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

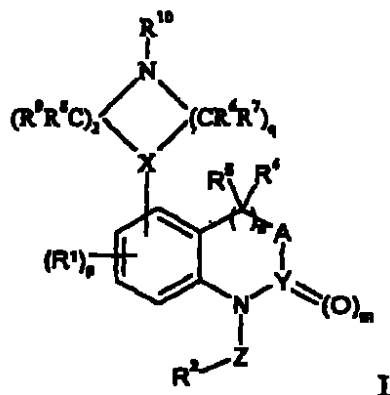
☐ as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention.

b ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

Box No IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

This invention relates to substituted guanazolinone compounds of formula I



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof,
wherein

Y is C or S,

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

n is 1 or 2,

p is from 0 to 3,

q is from 1 to 3,

Z is $-(CR^aR^b)_r$ or $-SO_2-$, wherein r is from 0 to 2 and each of R^a and R^b is independently hydrogen or alkyl,

X is CH or N,

R^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl,
preferably R^2 is aryl, and more preferably phenyl optionally substituted by
one or more trifluoromethyl, halo, cyano, C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy;

A is $-NR^3$ or $-O-$ wherein R^3 is hydrogen, alkyl, acyl, amidoalkyl,
hydroxyalkyl or alkoxyalkyl,

the other substituents are defined in the claims

The compounds are modulators of the 5-hydroxytryptamine receptor and are
useful for the treatment of diseases of the central nervous system such as

psychoses, schizophrenia, manic depressions, neurological disorders, memory disorders,
attention deficit disorder, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's
disease, food uptake disorders, and Huntington's disease

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/000095

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/517 A61K31/5415 A61K31/536 C07D239/80 C07D285/16
C07D265/18 C07D405/06 A61P25/18

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

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D 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, CHEM ABS Data, WPI Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/37643 A (YAMANOUCI) 29 July 1999 (1999-07-29) page 34, table 7, compounds A-5, A-6	1-37, 65, 69
A	WO 03/095434 A (HOFFMANN LA ROCHE) <i>Case 21295</i> 20 November 2003 (2003-11-20) the whole document	1-69
A	WO 03/068772 A (GLAXO) 21 August 2003 (2003-08-21) the whole document	1-69
A	WO 02/102774 A (HOFFMANN LA ROCHE) <i>Case 20922</i> 27 December 2002 (2002-12-27) the whole document	1-69
A	WO 01/32626 A (SMITHKLINE BEECHAM) 10 May 2001 (2001-05-10) the whole document	1-69



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 2005

Date of mailing of the international search report

06/05/2005

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 31 851 apo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000095

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9937643	A	29-07-1999	AU 2074699 A WO 9937643 A1	09-08-1999 29-07-1999
WO 03095434	A	20-11-2003	AU 2003233231 A1 BR 0310032 A CA 2485136 A1 WO 03095434 A1 EP 1506179 A1 US 2003232825 A1	11-11-2003 15-02-2005 20-11-2003 20-11-2003 16-02-2005 18-12-2003
WO 03068772	A	21-08-2003	AU 2003212254 A1 WO 03068772 A1 EP 1476444 A1	04-09-2003 21-08-2003 17-11-2004
WO 02102774	A	27-12-2002	BR 0210411 A CA 2450245 A1 WO 02102774 A1 EP 1401812 A1 JP 2005501019 T MX PA03011638 A US 2003045527 A1	17-08-2004 27-12-2002 27-12-2002 31-03-2004 13-01-2005 02-04-2004 06-03-2003
WO 0132626	A	10-05-2001	AT 286883 T AU 1028601 A DE 60017446 D1 WO 0132626 A1 EP 1228043 A1 JP 2003513075 T	15-01-2005 14-05-2001 17-02-2005 10-05-2001 07-08-2002 08-04-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

28 de Julio de 2005 (28 07 2005)

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/067933 A1

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷
31/3415, 31/336, C07D 239/80, 285/16, 265/18, 405/06, A61P 25/18

A61K 31/517,

(74) Agente BRAUN Axel, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional

PCT/EP2005/000095

(22) Fecha de Registro Internacional 7 de Enero de 2005 (07 01 2005)

(25) Idioma de registro

Inglés

(26) Idioma de Publicación

Inglés

(30) Información de Prioridad

60/537,080

16 de Enero de 2004 (16.01.2004)

US

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

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente)
SUL, Meng [CN/US], 35580 Monterra Terrace, Apt. 204, Unión City CA 94587 (US). ZHAO, Shi-Hai, [US/US] 426 Ositos Avenue, Sunnyvale CA 94086 (US).

(31) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario 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

(34) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurspatica (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, IS, IT, LT, 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, TO).

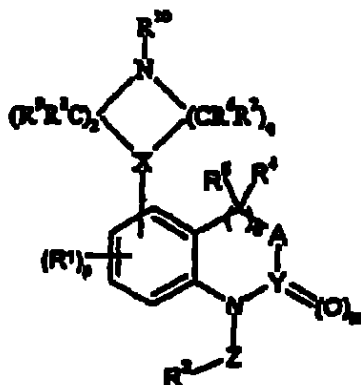
Publicada

con reportes de búsqueda internacional

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 1-BENCIL-5-PIPERAZIN-1-IL-3,4-DIHI-DRO-1H-QUINAZOLIN-2-ONA Y EL RESPECTIVO 1H-BENZO (1,2,6)TIADIAZIN-2,2-DIOXIDO Y DERIVADOS DE 1,4-DIHI-DRO-BENZO (D) (1,3) OXAZIN-2-ONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HIDROXITRIPTAMINA (5-HT) PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL"

WO 2005/067933 A1



(57) Resumen La invención se relaciona con compuestos de quinazolinona sustituidos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es C o S, m es 1 cuando Y es C y m es 2 cuando Y es S, n es 1 o 2, p es de 0 a 3, q es de 1 a 3, Z es $-(CR^1R^2)_r$ o $-SO_2$, en donde r es de 0 a 2, y cada uno de R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno o alquilo, X es CH o N, R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente R^2 es arilo, y más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido por uno o más trifluorometilo, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , A es $-NR^3$ o $-O-$, en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, acilo, amidoalquilo, hidroalquilo, o alcohalquilo, los otros sustituyentes se definen en las reivindicaciones. Los compuestos son moduladores del receptor 5-hidroxitriptamina y son útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno de déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ingesta de alimentos y enfermedad de Huntington.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 July 2005 (28 07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/067933 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/517
31/5415 31/536 C07D 239/80 285/16 265/18 405/06
A61P 25/18

(21) International Application Number⁷
PCT/EP2005/000095

(22) International Filing Date 7 January 2005 (07 01 2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/537 080 16 January 2004 (16.01.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US) F. HOFF
MANN LA ROCHE AG [CH/CH] Grenzacherstrasse
124 CH-4070 Basel (CH)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) SUI, Meng
[CN/US] 35580 Monterra Terrace, Apt. 204, Union City
CA 94587 (US) ZHAO, Shu Hai [US/US] 426 Ontario
Avenue, Sunnyvale CA 94086 (US)

(74) Agent, BRAUN, Axel 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, NL, 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

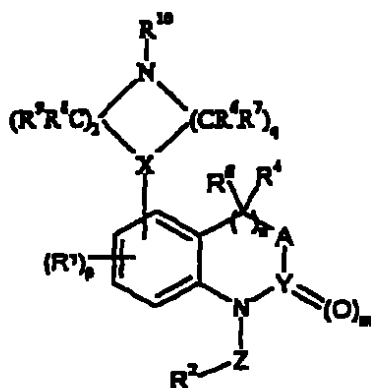
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW) Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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

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

(54) Title 1 BENZYL 5 PIPERAZIN 1 YL-3,4 DIHYDRO-1H-QUINAZOLIN 2-ONE DERIVATIVES AND THE RESPEC-
TIVE 1H-BENZO(1,2-6)THIADIAZINE-2,2-DIOXIDE AND 1,4 DIHYDRO-BENZO(D) (1,3)OXAZIN 2-ONE DERIVATIVES
AS MODULATORS OF THE 5-HYDROXYTRYPTAMINE RECEPTOR (5-HT) FOR THE TREATMENT OF DISEASES OF
THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

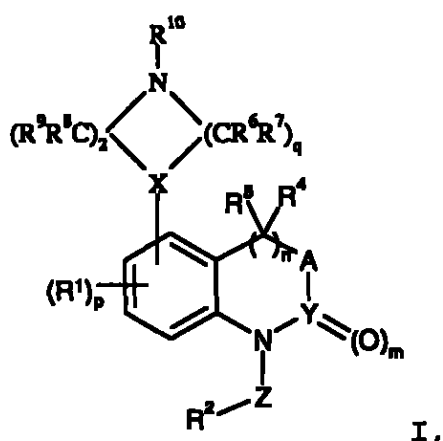


(57) Abstract. The invention relates to substituted quinazolinone compounds of for-
mula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Y is C or S, m is 1
when Y is C and m is 2 when Y is S, n is 1 or 2, p is from 0 to 3, q is from 1 to 3, Z is
-(CR⁶R⁷)₄ or -SO₂, wherein r is from 0 to 2 and each of R⁶ and R⁷ is independently
hydrogen or alkyl, X is CH or N, R² is optionally substituted aryl or optionally sub-
stituted heteroaryl, preferably R² is aryl, and more preferably phenyl optionally sub-
stituted by one or more trifluoromethyl, halo, cyano, C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ alkoxy,
A is NR³ or -O-, wherein R³ is hydrogen, alkyl, acyl, amidoalkyl, hydroxyalkyl or
alkoxyalkyl; the other substituents are defined in the claims. The compounds are
modulators of the 5-hydroxytryptamine receptor and are useful for the treatment
of diseases of the central nervous system such as psychoses, schizophrenia, manic
depressions, neurological disorders, memory disorders, attention deficit disorder,
Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, food up-
take disorders, and Huntington's disease.

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

Reivindicaciones

1 Un compuesto de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que

Y es C o S,

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

n es 1 ó 2,

p es un número de 0 a 3,

10 q es un número de 1 a 3,

Z es $-(CR^aR^b)_r-$ o $-SO_2-$, en el que r es un número de 0 a 2 y cada uno de R^a y R^b con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo,

X es CH o N,

15 cada R^1 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, $-S(O)_s-$, R^c , $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, o $-C(=O)R^c$, en el que s es un numero de 0 a 2 y cada uno de R^c y R^d con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo,

20 R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

R^2 es con preferencia arilo y con mayor preferencia fenilo
opcionalmente sustituido por uno o varios trifluormetilo,
halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,

A es $-NR^3-$ u $-O-$ en el que R^3 es hidrógeno, alquilo, acilo,
5 amidoalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, R^3 es con pre-
ferencia hidrógeno, alquilo o amidoalquilo,

cada uno de R^4 y R^5 con independencia entre sí es hidrógeno o
alquilo, o uno de R^4 y R^5 junto con R^3 y los átomos situados
entre ambos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones que
10 incluye opcionalmente un heteroátomos de nitrógeno u oxígeno,
y

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} con independencia entre sí es
hidrógeno o alquilo, o uno de R^6 y R^7 junto con R^{10} y los áto-
mos a los que están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7
15 eslabones, o uno de R^6 y R^7 junto con los átomos a los que
están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones, o
uno de R^6 y R^7 junto con uno de R^8 y R^9 y los átomos a los que
están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones

2 El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es
20 1

3 El compuesto de la reivindicación 2, en el que Z es
 $-(CR^aR^b)_r-$

4 El compuesto de la reivindicación 3, en el que X es
N y q es 2

25 5 El compuesto de la reivindicación 4, en el que r es
1

6 El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^a y
 R^b son hidrógeno

7 El compuesto de la reivindicación 6, en el que R² es fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos trifluormetilo, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆

5 8 El compuesto de la reivindicación 7, en el que R² es fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuranilo, en el que cada uno de dichos halógenos con independencia de su aparición es flúor o cloro

9 El compuesto de la reivindicación 7, en el que p es 0 ó 1 y R¹ es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi

15 10 El compuesto de la reivindicación 7, en el que A es -NR³-

11 El compuesto de la reivindicación 10, en el que R⁴ y R⁵ son hidrógeno

20 12 El compuesto de la reivindicación 11, en el que R³ es hidrógeno

13 El compuesto de la reivindicación 11, en el que R³ es alquilo

14 El compuesto de la reivindicación 10, en el que R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno

25 15 El compuesto de la reivindicación 6, en el que R² es heteroarilo opcionalmente sustituido

16 El compuesto de la reivindicación 7, en el que A es -O-

17 El compuesto de la reivindicación 6, en el que Y es C y m es 1

18 El compuesto de la reivindicación 17, en el que R² es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente
5 sustituido

19 El compuesto de la reivindicación 18, en el que R² es fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-ciano-
fenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-meto-
xifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo,
10 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-di-
halofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 2,2-dimetil-2,3-
dihidro-benzofuranilo, en el que cada uno de dichos halógenos
con independencia de su aparición es flúor o cloro

20 El compuesto de la reivindicación 18, en el que p
15 es 0 ó 1 y R¹ es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi

21 El compuesto de la reivindicación 18, en el que R⁴
y R⁵ son hidrógeno

22 El compuesto de la reivindicación 21, en el que A
es -NR³-

20 23 El compuesto de la reivindicación 22, en el que R³
es hidrógeno

24 El compuesto de la reivindicación 22, en el que R³
es alquilo

25 El compuesto de la reivindicación 21, en el que R⁶,
25 R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno

26 El compuesto de la reivindicación 6 en el que Y es S y m es 2

27 El compuesto de la reivindicación 26, en el que A es -O-

28 El compuesto de la reivindicación 26, en el que R² es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido

29 El compuesto de la reivindicación 28, en el que R² es fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuranilo, en el que cada uno de dichos halógenos con independencia de su aparición es flúor o cloro

30 El compuesto de la reivindicación 28, en el que p es 0 ó 1 y R¹ es halógeno, metilo, etilo, trifluormetilo o metoxi

31 El compuesto de la reivindicación 28, en el que R⁴ y R⁵ son hidrógeno

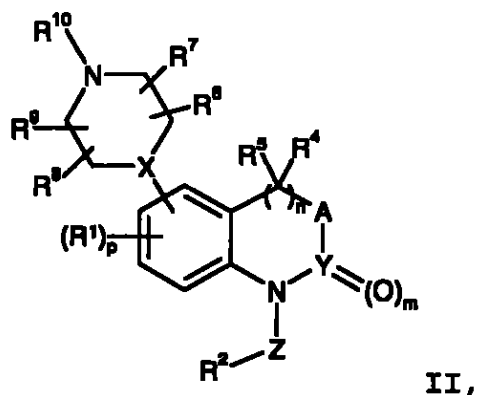
32 El compuesto de la reivindicación 31, en el que A es -NR³-

33 El compuesto de la reivindicación 32, en el que R³ es hidrógeno

34 El compuesto de la reivindicación 32, en el que R³ es alquilo

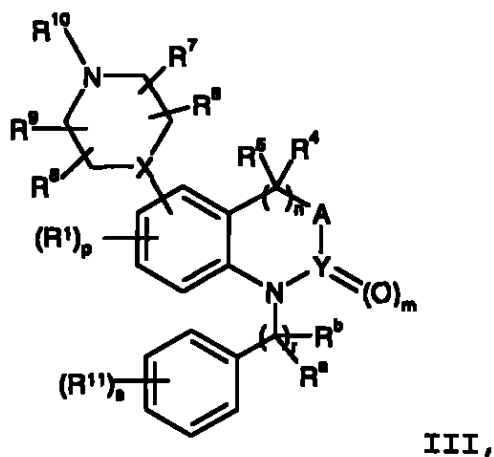
35 El compuesto de la reivindicación 31, en el que R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno

36 El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (II)



en la que X, Y, Z, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, m, n, y p tienen los significados definidos en la reivindicación 1

37 El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (III)

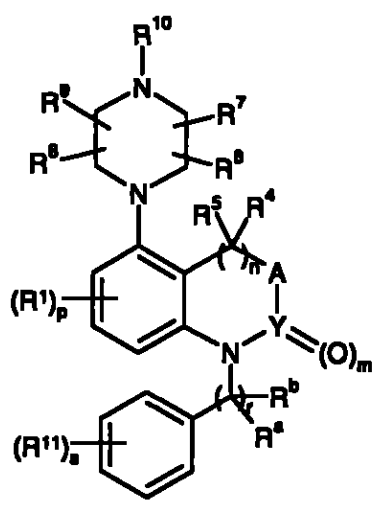


en la que

s es un numero de 0 a 4,

cada R¹¹ con independencia de su aparición es alquilo, alcoxí, halógeno, ciano o haloalquilo, y X, Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^a, R^b, m, n, p y r tienen los significados definidos en la reivindicación 1

38 El compuesto de la reivindicación 37, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (IV)



en la que Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^a, R^b, m, n, p, r y s tienen los significados definidos en la reivindicación 37

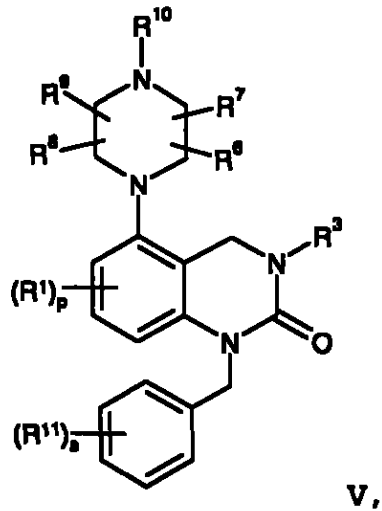
5 39 El compuesto de la reivindicación 38, en el que r es 1 y R^a y R^b son hidrógeno

 40 El compuesto de la reivindicación 39, en el que n es 1 y R⁴ y R⁵ son hidrógeno

 41 El compuesto de la reivindicación 40, en el que X
10 es N

 42 El compuesto de la reivindicación 41, en el que R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son hidrógeno

 43 El compuesto de la reivindicación 38, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (V)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 38

44 El compuesto de la reivindicación 43, en el que R^6 ,
5 R^7 , R^8 , y R^9 son hidrógeno

45 El compuesto de la reivindicación 44, en el que R^3
es hidrógeno

46 El compuesto de la reivindicación 44, en el que R^3
es alquilo

10 47 El compuesto de la reivindicación 44, en el que R^3
es acetamídilo

48 El compuesto de la reivindicación 44, en el que p
es 0 ó 1 y R^1 es alquilo, halógeno, alcoxi o haloalquilo

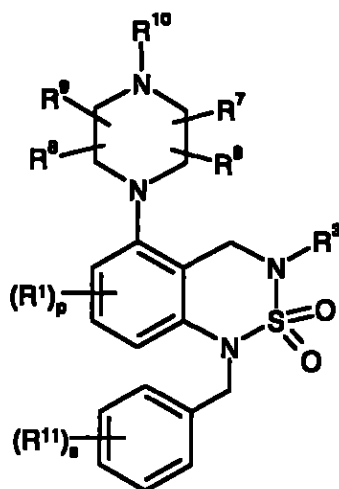
49 El compuesto de la reivindicación 44, en el que s
15 es 1 y R^{11} es alquilo, halógeno, alcoxi, ciano o haloalquilo

50 El compuesto de la reivindicación 44, en el que s
es 0, 1 ó 2 y cada R^{11} con independencia de su aparición es
alquilo, halógeno, alcoxi, ciano o haloalquilo

51 El compuesto de la reivindicación 44, en el que s es 0, 1 ó 2 y cada R¹¹ con independencia de su aparición es flúor o cloro

52 El compuesto de la reivindicación 44, en el que p es 0 ó 1 y R¹ es metilo, etilo, metoxi, flúor o trifluor-
metilo

53 El compuesto de la reivindicación 38, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (VI)



VI,

10 en la que R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 38

54 El compuesto de la reivindicación 53, en el que R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son hidrógeno

15 55 El compuesto de la reivindicación 54, en el que R³ es hidrógeno

56 El compuesto de la reivindicación 54, en el que R³ es alquilo

57 El compuesto de la reivindicación 54, en el que R³ es acetamídilo

58 El compuesto de la reivindicación 54, en el que p es 0 ó 1 y R¹ es alquilo, halógeno, alcoxi o haloalquilo

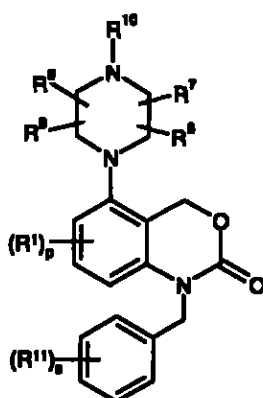
59 El compuesto de la reivindicación 54, en el que s es 0, 1 ó 2 y R¹¹ es alquilo, halógeno, alcoxi, ciano o haloalquilo

60 El compuesto de la reivindicación 54, en el que s es 2 y cada R¹¹ con independencia de su aparición es alquilo, halógeno, alcoxi, ciano o haloalquilo

61 El compuesto de la reivindicación 54, en el que p es 0 ó 1 y R¹ es metilo, etilo, metoxi, flúor o trifluorometilo

62 El compuesto de la reivindicación 58, en el que s es 0, 1 ó 2 y cada R¹¹ con independencia de su aparición es fluor o cloro

63 El compuesto de la reivindicación 38, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (VII)



VII

en la que R¹, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 38

64 El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto se elige entre

1-bencil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,

- 1-bencil-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 5 1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(4-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 10 1-(2-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(3-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 15 1-(3,4-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(3,4-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(2,3-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 20 1-(2,3-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(3-cloro-2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 25 1-(2-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(3-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,

- 1-(4-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 3-(3-metil-2-oxo-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-2H-quinazolin-1-ilmetil)-benzonitrilo,
- 5 3-etil-1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 2-(1-bencil-2-oxo-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-acetamida,
- 1-bencil-3-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 10 ona,
- 2-[1-(3-fluor-bencil)-2-oxo-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-acetamida,
- 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 15 2,2-dióxido de 1-bencil-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 2,2-dióxido de 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 2,2-dióxido de 1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 20 dro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 2,2-dióxido de 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 2,2-dióxido de 1-bencil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 25 2,2-dióxido de 1-(2-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 2,2-dióxido de 1-(3-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,

- 2,2-dióxido de 1-(3,4-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 2,2-dióxido de 1-(4-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 5 2,2-dióxido de 1-(3,4-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 2,2-dióxido de 1-(2,3-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 2,2-dióxido de 1-(2,3-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-
- 10 dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 2,2-dióxido de 1-(3-cloro-2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 2,2-dióxido de 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
- 15 1-bencil-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 20 1-bencil-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(2-fluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 25 1-(3-cloro-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(2,3-difluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,

- 1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
1-(4-fluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
5 1-(3-fluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
1-(2-cloro-bencil)-7-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
10 1-(2-fluor-bencil)-7-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
2,2-dióxido de 1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
15 1-(2,3-dimetil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
1-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-ilmetil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
1-(2,6-dimetil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
20 1-bencil-5-piperazin-1-il-7-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
1-(3-fluor-bencil)-7-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
25 1-bencil-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
7-etil-1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,

24

- 7-etil-1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(2-cloro-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 5 1-(3-fluor-bencil)-7-metoxi-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(2,6-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-7-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 10 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-7-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-bencil-6-fluor-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 15 1-(3-cloro-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(2,3-difluor-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(2-fluor-bencil)-7-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 20 1-(3-fluor-bencil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 1-(2,6-difluor-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
- 25 7-etil-5-piperazin-1-il-1-(2-trifluormetil-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, y
- 1-(3-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-7-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona

37

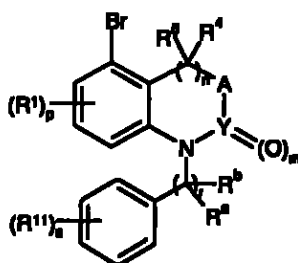
65 Una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable

66 Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 64 para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de un estado patológico del sistema nervioso central de un sujeto

67 El uso según la reivindicación 66, en el que la enfermedad 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, trastornos de ingestión de alimentos y enfermedad de Huntington

68 El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal de un sujeto

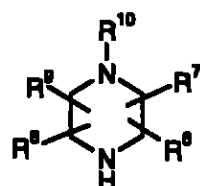
69 Un método para la obtención de un compuesto de la reivindicación 38, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, Rᵃ, Rᵇ, m, n, p, r y s tienen los significados definidos en la reivindicación 37,

30

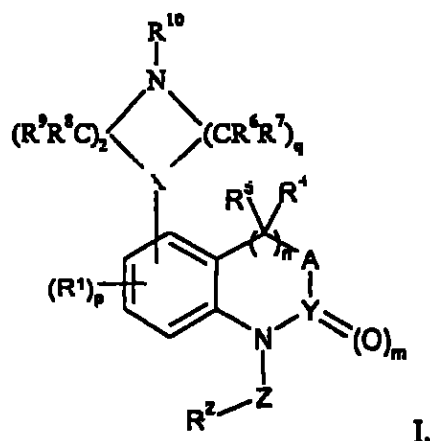
con una amina heterocíclica de la fórmula



para obtener el compuesto de la reivindicación 38

CLAIMS

1 A compound of the formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

Y is C or S,

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

n is 1 or 2,

p is from 0 to 3,

q is from 1 to 3,

Z is $-(CR^aR^b)_r$ or $-SO_2-$, where r is from 0 to 2 and each of R^a and R^b is independently hydrogen or alkyl,

λ is CH or N,

each R^1 is independently halo, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, alkoxy, cyano, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^dR^d$, $-SO_2-NR^dR^d$, $-N(R^e)-C(=O)-R^d$ or $-C(=O)-R^e$, where s is from 0 to 2 and each of R^c and R^d is independently hydrogen or alkyl,

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

A is $-NR^3-$ or $-O-$ wherein R^3 is independently hydrogen, alkyl, acyl, amidoalkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl,

each of R^4 and R^5 is independently hydrogen or alkyl or R^4 and R^5 together with their shared carbon may form a ring of 3 to 6 members that optionally includes a nitrogen or oxygen heteroatom, and

each of R^6 , R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} is independently hydrogen or alkyl, or one of R^6 and R^7 together with R^{10} and the atoms to which they are attached may form a ring of 3 to 7 members, or of R^6 and R^7 together with the atoms to which they are attached may

form a ring of 3 to 7 members, or one of R⁶ and R⁷ together with one of R⁸ and R⁹ and the atoms to which they are attached may form a ring of 3 to 7 members

- 2 The compound of claim 1, wherein n is 1
- 5 3 The compound of claim 2, wherein Z is $-(CR^aR^b)_r-$
- 4 The compound of claim 3, wherein λ is N and q is 2
- 10 5 The compound of claim 4, wherein r is 1
- 6 The compound of claim 5, wherein R^a and R^b are hydrogen.
- 7 The compound of claim 6, wherein R² is phenyl or naphthyl
- 15 optionally substituted by one or more trifluoromethyl halo cyano C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ alkoxy
- 8 The compound of claim 7, wherein R² is phenyl, 2-halophenyl, 3-halophenyl, 4-halophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,3-dihalophenyl, 2,4-dihalophenyl, 2,5-dihalophenyl, 2,6-dihalophenyl, 3,4-dihalophenyl, 3,5-dihalophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl or 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuranyl, wherein each of said halo is independently fluoro or chloro
- 25 9 The compound of claim 7, wherein p is 0 or 1 and R¹ is halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy
- 10 The compound of claim 7, wherein A is $-NR^3-$
- 30 11 The compound of claim 10, wherein R⁴ and R⁵ are hydrogen
- 12 The compound of claim 11, wherein R³ is hydrogen
- 13 The compound of claim 11, wherein R³ is alkyl
- 35 14 The compound of claim 10, wherein R⁶, R⁷, R⁸ and R⁹ are hydrogen

39

15 The compound of claim 6, wherein R^2 is optionally substituted
heteroaryl

5 16 The compound of claim 7, wherein A is -O-

17 The compound of claim 6, wherein Y is C and m is 1

18 The compound of claim 17, wherein R^2 is optionally substituted
10 phenyl or optionally substituted naphthyl

19 The compound of claim 18, wherein R^2 is phenyl, 2-halophenyl,
3-halophenyl, 4-halophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 2-
methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,3-dihalophenyl, 2,4-
15 dihalophenyl, 2,5-dihalophenyl, 2,6-dihalophenyl, 3,4-dihalophenyl, 3,5-dihalophenyl, 2-
methylphenyl, 3-methylphenyl, or 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuranyl, wherein each
of said halo is independently fluoro or chloro

20 The compound of claim 18, wherein p is 0 or 1 and R^1 is halo,
20 alkyl, haloalkyl or alkoxy

21 The compound of claim 18, wherein R^4 and R^5 are hydrogen

22 The compound of claim 21, wherein A is $-NR^3-$
25

23 The compound of claim 22, wherein R^3 is hydrogen

24 The compound of claim 22, wherein R^3 is alkyl

25 The compound of claim 21, wherein R^6 , R^7 , R^8 and R^9 are
30 hydrogen

26 The compound of claim 6 wherein Y is S and m is 2

35 27 The compound of claim 26, wherein A is -O-

42

28 The compound of claim 26, wherein R^2 is optionally substituted phenyl or optionally substituted naphthyl

29 The compound of claim 28, wherein R^2 is phenyl, 2-halophenyl, 3-halophenyl, 4-halophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,3-dihalophenyl, 2,4-dihalophenyl, 2,5-dihalophenyl, 2,6-dihalophenyl, 3,4-dihalophenyl, 3,5-dihalophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, or 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuranyl, wherein each of said halo is independently fluoro or chloro

10

30 The compound of claim 28, wherein p is 0 or 1 and R^1 is halo, methyl, ethyl, trifluoromethyl or methoxy

15

31 The compound of claim 28, wherein R^4 and R^5 are hydrogen

32 The compound of claim 31, wherein A is $-NR^3-$

33 The compound of claim 32, wherein R^3 is hydrogen

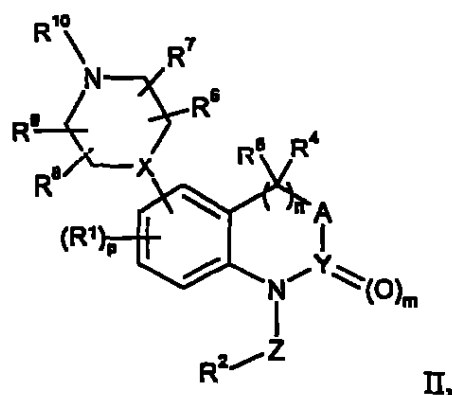
20

34 The compound of claim 32, wherein R^3 is alkyl

35 The compound of claim 31 wherein R^6 , R^7 , R^8 and R^9 are hydrogen

25

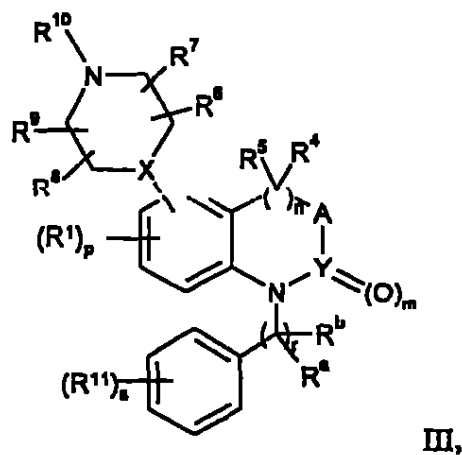
36 The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula (II)



and wherein X, Y, Z, A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , m, n, and p are as recited in claim 1

41

37 The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula (III)



5 and wherein

s is from 0 to 4,

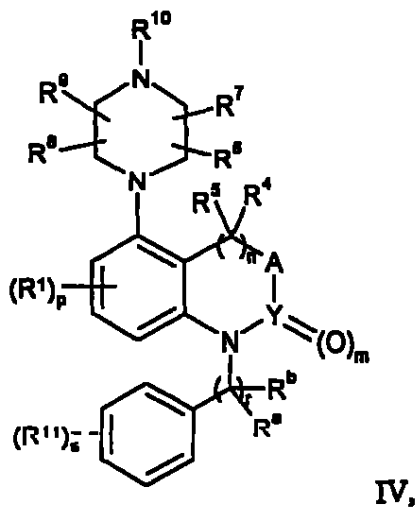
each R¹¹ independently is alkyl, alkoxy, halo, cyano or haloalkyl, and

X, Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^a, R^b, m, n, p and r are as recited in

claim 1

10

38 The compound of claim 37, wherein said compound is of the formula (IV)



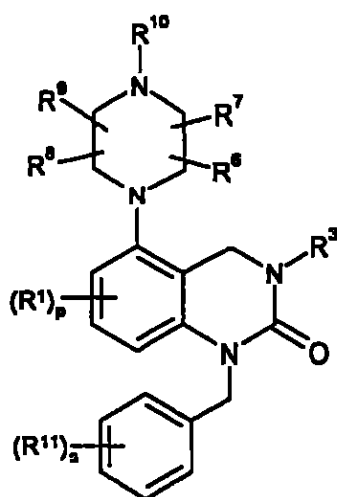
and wherein Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^a, R^b, m, n, p, r and s are as

15 recited in claim 37

39 The compound of claim 38, wherein r is 1 and R^a and R^b are hydrogen.

42

- 40 The compound of claim 39, wherein n is 1 and R^4 and R^5 are hydrogen
- 41 The compound of claim 40, wherein X is N
- 42 The compound of claim 41, wherein R^6 , R^7 , R^8 , and R^9 are hydrogen
- 43 The compound of claim 38, wherein said compound is of the formula (V)



V,

and wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , p and s are as recited in claim 38

- 44 The compound of claim 43, wherein R^6 , R^7 , R^8 , and R^9 are hydrogen
- 45 The compound of claim 44, wherein R^3 is hydrogen.
- 46 The compound of claim 44, wherein R^3 is alkyl.
- 47 The compound of claim 44, wherein R^3 is acetamidy.
- 48 The compound of claim 44, wherein p is 0 or 1 and R^1 is alkyl, halo, alkoxy or haloalkyl.
- 49 The compound of claim 44, wherein s is 1 and R^{11} is alkyl, halo, alkoxy, cyano or haloalkyl.

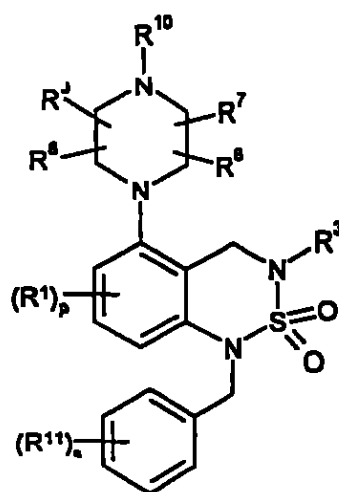
45

50 The compound of claim 44, wherein s is 0, 1 or 2 and each R^{11} independently is alkyl, halo, alkoxy, cyano or haloalkyl.

5 51 The compound of claim 44, wherein s is 0, 1 or 2 and each R^{11} independently is fluoro or chloro

52 The compound of claim 44, wherein p is 0 or 1 and R^1 is methyl, ethyl, methoxy, fluoro or trifluoromethyl

10 53 The compound of claim 38, wherein said compound is of the formula (VI)



VI,

and wherein $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, p$ and s are as recited in claim 38

15 54 The compound of claim 53, wherein R^6, R^7, R^8 , and R^9 are hydrogen

55 The compound of claim 54, wherein R^3 is hydrogen.

20 56 The compound of claim 54, wherein R^3 is alkyl

57 The compound of claim 54, wherein R^3 is acetamidylyl.

25 58 The compound of claim 54, wherein p is 0 or 1 and R^1 is alkyl, halo, alkoxy or haloalkyl.

43

46

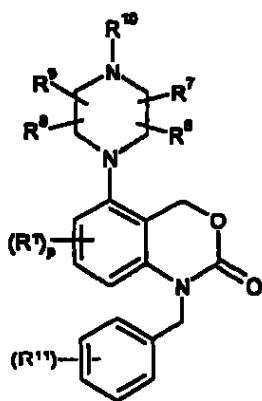
59 The compound of claim 54, wherein s is 0, 1 or 2 and R^{11} is alkyl, halo, alkoxy, cyano or haloalkyl

60 The compound of claim 54, wherein s is 2 and each R^{11}
5 independently is alkyl, halo, alkoxy, cyano or haloalkyl.

61 The compound of claim 54, wherein p is 0 or 1 and R^1 is methyl, ethyl, methoxy, fluoro or trifluoromethyl

10 62 The compound of claim 58, wherein s is 0, 1 or 2 and each R^{11} independently is fluoro or chloro

63 The compound of claim 38, wherein said compound is of the formula (VII)



VII

15 wherein $R^1, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, p$ and s are as defined in claim 38

64 The compound of claim 1, wherein said compound is selected
from

- 20 1-Benzyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,
1-Benzyl-3-methyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;
1-(3-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;
1-(4-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;
1-(2-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;
25 1-(4-Chloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,
1-(2-Chloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;
1-(3-Chloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,
1-(3,4-Difluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;
1-(3,4-Dichloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

45

- 1-(2,3-Difluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;
 1-(2,3-Dichloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,
 1-(3-Chloro-2-fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-
 2-one;
 5 1-(2-Fluoro-benzyl)-3-methyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-
 2-one,
 1-(3-Fluoro-benzyl)-3-methyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-
 2-one;
 1-(4-Fluoro-benzyl)-3-methyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-
 10 2-one,
 3-(3-Methyl-2-oxo-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-quinazolin-1-
 ylmethyl)-benzonitrile,
 3-Ethyl-1-(4-fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-
 one;
 15 2-(1-Benzyl-2-oxo-5-piperazin-1-yl-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-
 acetamide;
 1-Benzyl-3-ethyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;
 2-[1-(3-Fluoro-benzyl)-2-oxo-5-piperazin-1-yl-1,4-dihydro-2H-quinazolin-
 3-yl]-acetamide;
 20 1-(3-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,
 1-Benzyl-3-methyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-benzo[1,2,6]thiadiazine
 2,2-dioxide;
 1-(3-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-
 benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide,
 25 1-(4-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-
 benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide,
 1-(2-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-
 benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide,
 1-Benzyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-
 30 dioxide;
 1-(2-Chloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-
 benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide,
 1-(3-Chloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-
 benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide,
 35 1-(3-Chloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-
 benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide

46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60

48

1-(4-Chloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide;

1-(3,4-Dichloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide,

5 1-(2,3-Difluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide;

1-(2,3-Dichloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-benzof[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide;

1-(3-Chloro-2-fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-
10 benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide,

1-(3-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide;

1-Benzyl-5-piperazin-1-yl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one;

1 (2 Fluoro benzyl) 5 piperazin 1 yl 1 4 dihydro benzo[d][1 3]oxazin 2
15 one

1-(3-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-

1-Benzyl-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(2-Fluoro-benzyl)-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-

20 **quinazolin-2-one;**

1-(3-Chloro-benzyl)-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

1-(2,3-Difluoro-benzyl)-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

25 1-(2-Methyl-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(4-Fluoro-benzyl)-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(3-Fluoro-benzyl)-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

30 1-(2-Methyl-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinoxalin-2-one;

1-(2-Chloro-benzyl)-7-methyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(2-Fluoro-benzyl)-7-methyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

35 1-(2-Methyl-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-
benzo[1,2-b]thiadiazine 2,2-dioxide;

1-(2,3-Dimethyl-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-ylmethyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(2,6-Dimethyl-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-Benzyl-5-piperazin-1-yl-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(3-Fluoro-benzyl)-7-methyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-Benzyl-7-ethyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

7-Ethyl-1-(3-fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

1-Ethyl-1-(2-fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

1-(2-Chloro-benzyl)-7-ethyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

1-(3-Fluoro-benzyl)-7-methoxy-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

1-(2,6-Difluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

1-(2-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(3-Fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

1-Benzyl-6-fluoro-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(3-Chloro-benzyl)-7-ethyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

1-(2,3-Difluoro-benzyl)-7-ethyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(2-Fluoro-benzyl)-7-methyl-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one,

1-(3-Fluoro-benzyl)-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

1-(2,6-Difluoro-benzyl)-7-ethyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one;

7-Ethyl-5-piperazin-1-yl-1-(2-trifluoromethyl-benzyl)-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one, and

47

80

1-(3-Chloro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one

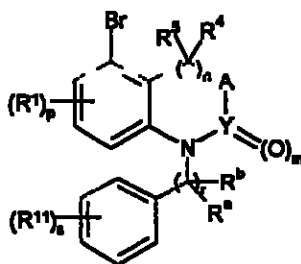
65 A pharmaceutical composition comprising an effective amount
5 of the compound of claim 1 in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier

66 A use of a compound according to any one of claims 1 to 64 for the preparation of a medicament useful for treating a central nervous system disease state in a subject.

10 67 The use of Claim 66, 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, food uptake disorders and Huntington's disease.

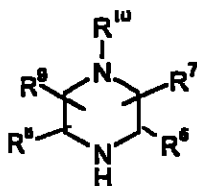
68 A use of a compound according to claim 1 for the preparation of
15 a medicament useful for treating a disorder of the gastrointestinal tract in a subject.

69 A method for preparing a compound of claim 38, comprising reacting a compound of the formula.



20 wherein Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^a, R^b, m, n, p, r and s are as recited
in claim 37,

with a heterocyclic amine of the formula,



to yield the compound of claim 38

49

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 Caso 22377	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No PCT/EP2005/000095	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 07.01.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16.01.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/517, A61K31/5415, A61K31/536, C07D239/80, C07D285/16, C07D265/18, C07D405/06, A61P25/18																										
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.																										
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 5 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 11 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: 30%;">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, citas 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, citas 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, citas 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 08 07 2005	Fecha de terminación de este reporte 23 01.2006																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 – 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Cortés, J Teléfono No +49 89 2399-8206																									

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No
PCT/EP2005/000095

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

2, 4-11, 14-49, 51-59, 61-66, 69, como se presentaron originalmente
70, 73-77

1, 3, 12, 13, 50, 60, 67, 68, 71, 72 recibidas el 11 11.2005 con carta de 07 11.2005

Reivindicaciones, Números

1(parte 1), 2-69 como se presentaron originalmente

1 (parte 2) recibidas el 11 11.2005 con carta de 07 11.2005

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

1 Afirmación

Novedad (N)	Sí Reivindicaciones 1-69
	No Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí Reivindicaciones 1-69
	No Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí Reivindicaciones 1-69
	No Reivindicaciones

2 Citaciones y explicaciones (Regla 70 7)

ver hoja separada

Re Item I

Bases de la Opinión

Con carta del 11 11 2005 el Solicitante ha registrado una nueva reivindicación 1 que ha sido modificada introduciendo una condición. Esta condición no fue revelada en la solicitud como se registró originalmente, sino que se introdujo después de la fecha de radicación con el fin de excluir la coincidencia con el grupo de compuesto genérico revelado en D1.

D1 revela compuestos con una farmacología y usos diferentes y por lo tanto es irrelevante para la evaluación del mérito inventivo de la presente invención. D1 puede considerarse, por lo tanto, como una llamada "revelación accidental", i.e., un documento de un campo técnico diferente. La modificación es por lo tanto permisible bajo el Artículo 34(b) PCT.

Las páginas respectivas de la descripción han sido modificadas consecuentemente. Las modificaciones adicionales en la descripción se refieren a errores tipográficos obvios y conversión de las unidades del SI (desafortunadamente la unidad "psi" después del valor 30 ha sido eliminada en la página 50, se deben introducir unidades del SI adicionales en corchetes después del valor no SI revelado originalmente con su unidad, pero sin eliminar la unidad no SI).

Re Item IV

Declaración razonada bajo la Regla 66 2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que soportan tal declaración

Los siguientes documentos han sido citados en el Reporte de Búsqueda Internacional:

- D1 WO 99/37643 A (YAMANOUCHI) Julio 29 de 1999 (1999-07-29)
- D2 WO 03/095434 A (HOFFMANN LA ROCHE) Noviembre 20 de 2003 (2003-11-20)
- D3 WO 03/068772 A (GLAXO) Agosto 21 de 2003 (2003-08-21)
- D4 WO 02/102774 A (HOFFMANN LA ROCHE) Diciembre 27 de 2002 (2002-12-27)
- D5 WO 01/32626 A (SMITHKLINE BEECHAM) Mayo 10 de 2001 (2001-05-10)

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

La coincidencia con D1 ha sido removida al introducir la condición mencionada anteriormente.

Los compuestos presentes difieren de los compuestos de D2-D5 en el heterociclo benzo-fusionado.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
- SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No
PCT/EP2005/000095

Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

D2-D5 revela moduladores de 5-HT D2 podría considerarse como la técnica previa más cercana

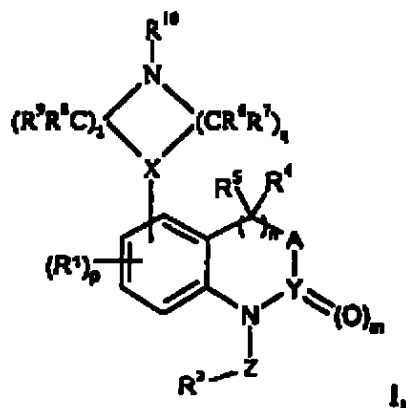
El problema de la invención era la provisión de moduladores de 5-HT nuevos

La estructura de los compuestos presentes no es sugenda por D2-D5 La presente solicitud está por lo tanto, basada en un nivel inventivo

HOJA ENMENDADA

-1-

Esta invención se relaciona con compuestos de quinazolinona sustituida de formula I



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos, en donde

Y es C o S,

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

n es 1 o 2,

p es de 0 a 3,

q es de 1 a 3,

Z es $-(CR^aR^b)_r$ o $-SO_2-$ en donde r es de 0 a 2 y cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo,

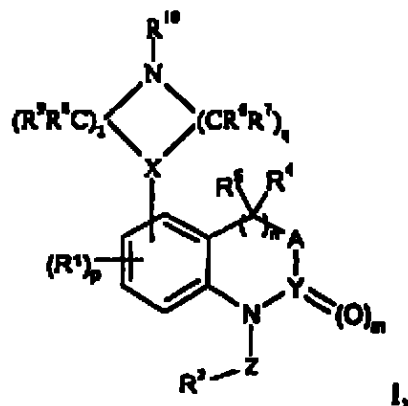
X es CH o N,

cada R^1 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroarilo, alcoxi, ciano, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^eR^d$, $-N(R^e)-C(=O)-R^d$, o $-C(=O)R^e$, en donde s es de 0 a 2 y cada uno de R^e y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo,

R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido con la condición que R^2 no es fenilo sustituido por un grupo formamidinilo, preferiblemente R^2 es arilo, y más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido por uno o más trifluorometilo, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,

A es $-NR^3-$ o $-O-$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, acilo, amidoalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, preferiblemente R^3 es hidrógeno, alquilo o amidoalquilo,

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^4 y R^5 junto con R^3 y los átomos entre ellos puede formar un anillo de 3 a 7 eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno, y



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos, en donde

Y es C o S,

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

n es 1 o 2,

p es de 0 a 3,

q es de 1 a 3

Z es $-(CR^aR^b)_r$ o $-SO_2$, en donde r es de 0 a 2 y cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo,

X es CH o N,

cada R^1 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroarilo, alcoxi, ciano $-S(O)_sR^c$, $-C(=O)-NR^eR^d$, $-N(R^e)-C(=O)-R^d$, o $-C(=O)R^e$ en donde s es de 0 a 2 y cada uno de R^e y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo,

R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido con la condición que R^2 no es fenilo sustituido por un grupo formamildinilo, preferiblemente R^2 es arilo, y más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido por uno o más trifluorometilo, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

A es $-NR^3$ o $-O-$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, acilo, amidoalquilo, hidroxialquilo o alcoxdalquilo, preferiblemente R^3 es hidrógeno alquilo o amidoalquilo,

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^4 y R^5 junto con R^3 y los átomos entre ellos puede formar un anillo de 3 a 7 eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno, y

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^6 y R^7 junto con R^{10} y los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones o uno de R^8 y R^7 junto con uno de R^9 y R^6 y los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones

HOJA ENMENDADA

-12-

X es CH o N,

cada R^1 es independientemente halo alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, $-S(O)_s-R^e$, $-C(=O)-NR^fR^d$, $-N(R^e)-C(=O)-R^d$, o $-C(=O)R^e$; en donde s es de 0 a 2 y cada uno de R^e y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo, preferiblemente cada R^1 es independientemente halo, alquilo o alcoxi,

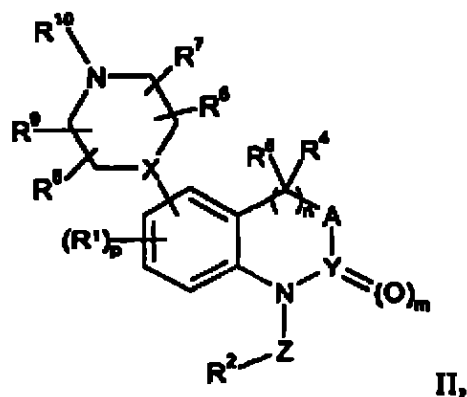
R^2 es anillo opcionalmente sustituido o heteroanillo opcionalmente sustituido con la condición que R^2 no es fenilo sustituido por un grupo formamidinilo, preferiblemente R^2 es anillo, y más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido por uno o más trifluorometilo halo ciano alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

A es $-NR^3-$ o $-O-$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, acilo, amidoalquilo, hidroalquilo o alcohalquilo, preferiblemente R^3 es hidrógeno, alquilo o amidoalquilo,

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^4 y R^5 junto con R^3 y los átomos entre ellos puede formar un anillo de 3 a 7 eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno, y

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^6 y R^7 junto con R^{10} y los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones, o de R^8 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones, o uno de R^6 y R^7 junto con uno de R^8 y R^9 y los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones

Los compuestos de formula I pueden, en ciertas realizaciones, ser más específicamente de la formula II



en donde X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , m, n y p son como se definieron aquí

En muchas realizaciones de formula I y formula II, n puede ser 1 En tales realizaciones Z puede ser $-(CR^aR^b)_r$ y R^a y R^b en tales realizaciones son preferiblemente hidrógeno En muchas realizaciones de formula I y formula II, X es N y q es 2 t, en ciertas instancias, r es 1

En muchas realizaciones de formula I y formula II X está unido a la posición 5 del sistema de anillo de quinazolinona

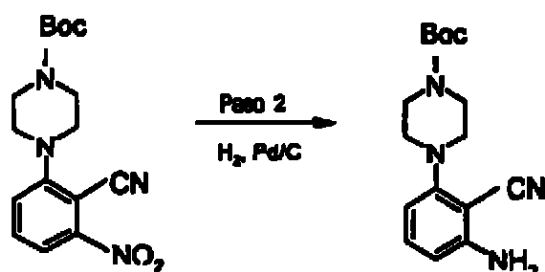
En ciertas realizaciones de formula I y formula II, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido con la condición que R^2 no es fenilo sustituido por un grupo formamidinilo R^2 preferido en tales realizaciones incluye fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, y 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuranilo, en donde cada halo es independientemente fluoro o cloro. En otras realizaciones R^2 puede ser heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más trifluorometilo, halo, clano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En ciertas realizaciones de formula I y formula II, p es 0 o 1 y R^1 es halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi. Preferiblemente, R^1 es fluoro, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, o metoxi.

En ciertas realizaciones de formula I y formula II, A es $-NR^3$. En tales realizaciones R^4 y R^5 son hidrógeno. R^3 puede ser hidrógeno en tales realizaciones o R^3 puede ser alquilo. En muchas realizaciones R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno.

En ciertas realizaciones de formula I y formula II, A es $-O-$.

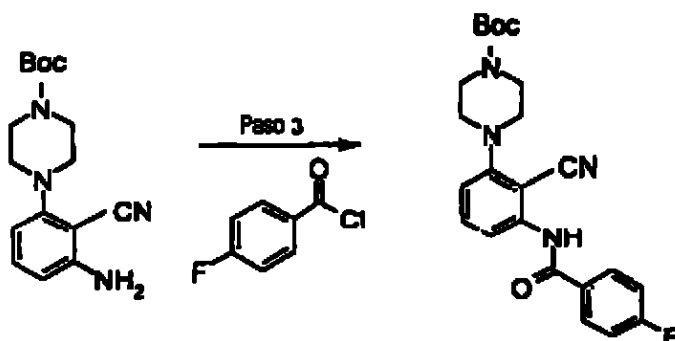
27. En ciertas realizaciones de formula I y formula II, Y es C y m es 1. En tales realizaciones R^2 puede ser fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido con la condición que R^2 no es fenilo sustituido por un grupo formamidinilo. R^2 preferido en tales realizaciones incluye fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, y 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuranilo, en donde cada halo es independientemente fluoro o cloro. En realizaciones en donde Y es C y m es 1, p puede ser 0 o 1 mientras que R^1 es halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi. En tales realizaciones R^4 y R^5 pueden ser hidrógeno. En muchas realizaciones en donde Y es C y m es 1, A es $-NR^3$, y R^3 puede ser hidrógeno o R^3 puede ser alquilo. En tales realizaciones R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son preferiblemente hidrógeno. En ciertas realizaciones de formula I y formula II, Y es S y m es 2. En tales realizaciones A es $-O-$ mientras en otras realizaciones A es $-NR^3$. R^2 puede en tales realizaciones, ser fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido con la condición que R^2 no es fenilo sustituido por un grupo formamidinilo. R^2 preferido incluye fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuranilo, en donde cada halo es independientemente fluoro o cloro.



Ter-butil éster del ácido 4-(2-ciano-3-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico (12 172 g, 36 6 mmol) de la etapa 1 se disolvió en etanol (300 ml) en un frasco Parr. El frasco se limpió con N_2 , y se agregó Pd/C (1 3 g). La solución se trató con H_2 en un aparato Parr a 30 20 68 10^4 Pa durante la noche. La mezcla fue filtrada a través de celita, entonces se lavó con EtOAc. Después de la concentración, el residuo fue purificado mediante cromatografía flash para dar ter-butil éster del ácido 4-(3-amino-2-ciano-fenil)-piperazin-1-carboxílico (7 585 g, 69%) MS $(M+H)^+$ 303 2.

Etapa 3

Ter-butil éster del ácido 4-[2-aminometil-3-(4-fluoro-bencilamino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico



A una solución de ter-butil éster del ácido 4-(3-amino-2-ciano-fenil)-piperazin-1-carboxílico (0 976 g, 3 23 mmol) y NEt_3 (0 9 ml, 6 48 mmol) en THF (40 ml) se le agregó cloruro de 4-fluoro-benzilo (0 42 ml, 0 355 mmol). La solución se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante la noche y la mezcla de reacción fue dividida entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua (2x30 ml) y salmuera (30 ml). Después del secado sobre $MgSO_4$, la fracción orgánica fue concentrada al vacío y el residuo café resultante fue purificado mediante cromatografía flash para dar ter-butil éster del ácido 4-[2-aminometil-3-(4-fluoro-bencilamino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico como un sólido amarillo (1 189 g, 87%) MS $(M+H)^+$ 425 2.

Los siguientes compuestos fueron preparados en una forma similar partiendo de ter-butil éster del ácido 4-(3-amino-2-ciano-fenil)-piperazin-1-carboxílico y usando diferentes cloruros de bencilo.

Ter-butil éster del ácido 4-(3-benzilamino-2-ciano-fenil)-piperazin-1-carboxílico, MS $(M+H)^+$ 407 2,

HOJA ENMENDADA

-60-

Sal de clorhidrato de 3-etil-1-(4-fluoro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 368 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 2-(1-bencil-2-oxo-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-acetamida MS 379 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-bencil-3-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 350 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 2-[1-(3-fluoro-bencil)-2-oxo-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-2-ona MS 398 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-bencil-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 364 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-(2-fluoro-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 382 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 398 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-(2,3-difluoro-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 400 (M+H)⁺,

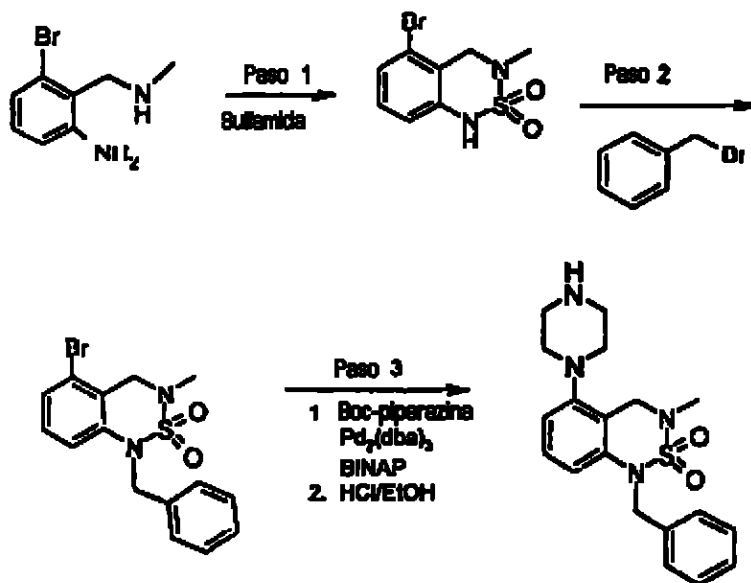
Sal de clorhidrato de 1-(4-fluoro-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 382 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-(3-fluoro-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 382 (M+H)⁺,

Ejemplo 4

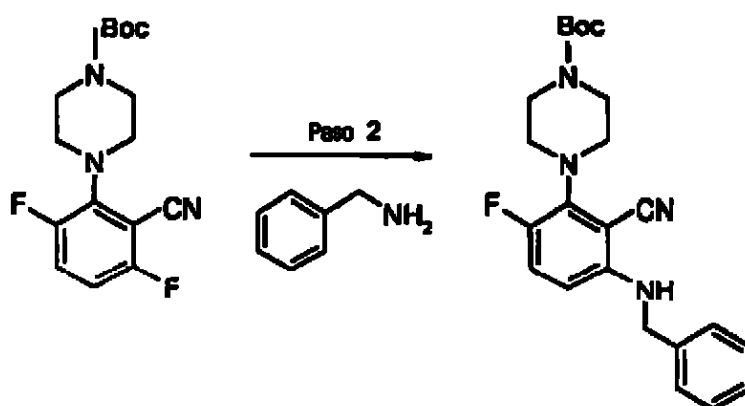
Sal de clorhidrato de 2,2-dióxido de 1-bencil-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzof[1,2,6]tadiazina, MS, 373 (M+H)⁺.

Los procedimientos descritos en este Ejemplo se realizaron de acuerdo al proceso mostrado en el Esquema G



HOJA ENMENDADA

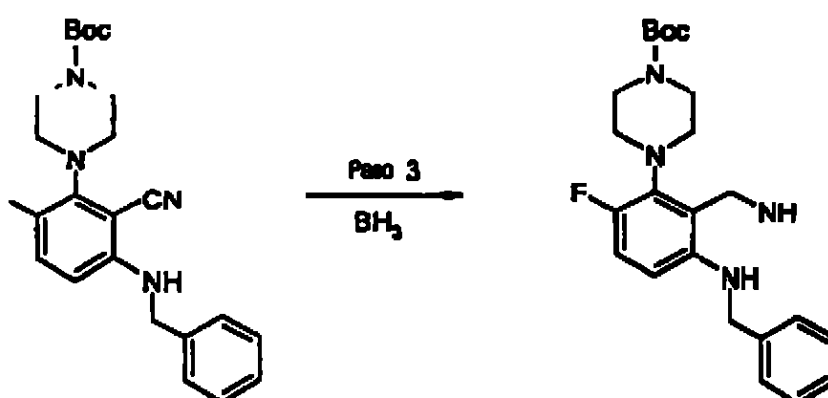
-67-



A 665 mg (2.03 mmol) de **ter-butil éster del ácido 4-(2-ciano-3,6-difluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico** disuelto en 10 mL de DMF se le agregaron 560 mg (2 eq, 4.06 mmol) de carbonato de potasio y 243 μ L (1.1 eq, 2.22 mmol) de **benclamina**. La mezcla se calentó hasta 100°C por 5 días, se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El **ter-butil éster del ácido 4-(3-benzilamino-2-ciano-6-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico** (288 mg) se precipitó de diclorometano/hexanos.

Etapas 3

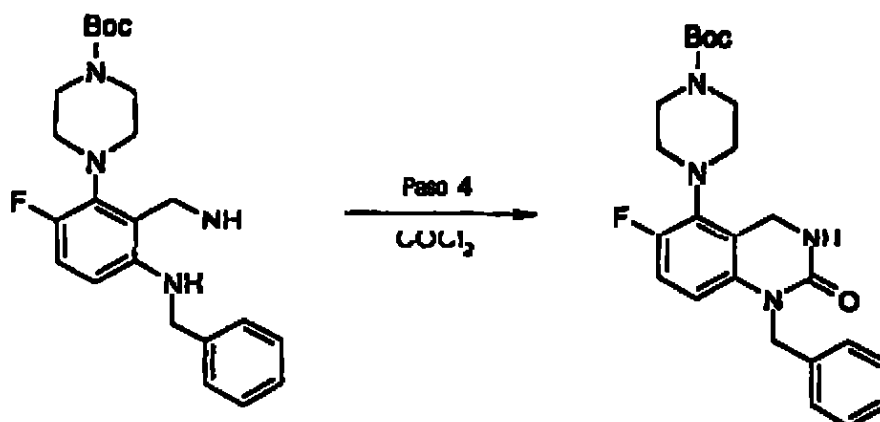
Ter-butil éster del ácido 4-(2-aminometil-3-benzilamino-6-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico



A 288 mg (0.7 mmol) de **ter-butil éster del ácido 4-(3-benzilamino-2-ciano-6-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico** disuelto en 7 mL de tetrahidrofurano se le agregó 1.4 mL (2 eq, 1.4 mmol, 1M en tetrahidrofurano) de borano. La mezcla se sometió a reflujo 10 horas y se extinguió con metanol, se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el **ter-butil éster del ácido 4-(2-aminometil-3-benzilamino-6-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico** crudo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 4

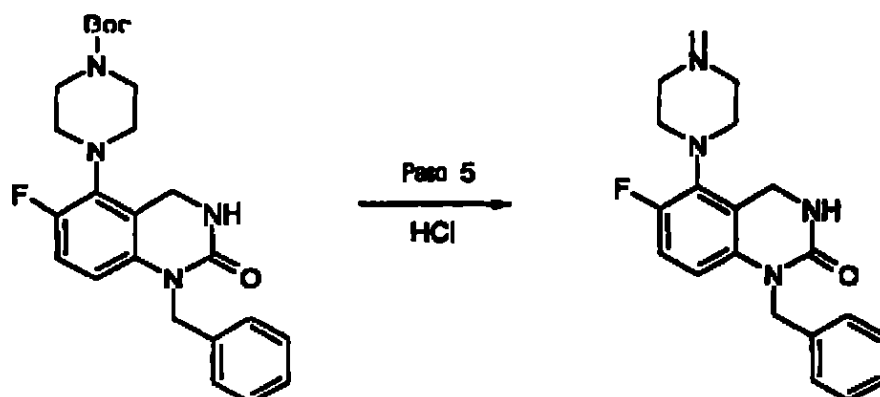
Ter-butil éster del ácido 4-(1-bencil-6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il)-piperazin-1-carboxílico



El ter-butyl éster del ácido 4-(2-aminometil-3-bencilamino-6-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico crudo de la etapa 3 se disolvió en 10 mL de diclorometano y se enfrió hasta 0°C. Se agregó trietilamina (293 µL, 3 eq, 2.1 mmol) y 69 mg (1 eq, 0.233 mmol) de fosgeno. La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía de columna, eluyendo con acetona/diclorometano produjo 141 mg del ter-butyl éster del ácido 4-(1-bencil-6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il)-piperazin-1-carboxílico.

Etapas 5

1-bencil-6-fluoro-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona

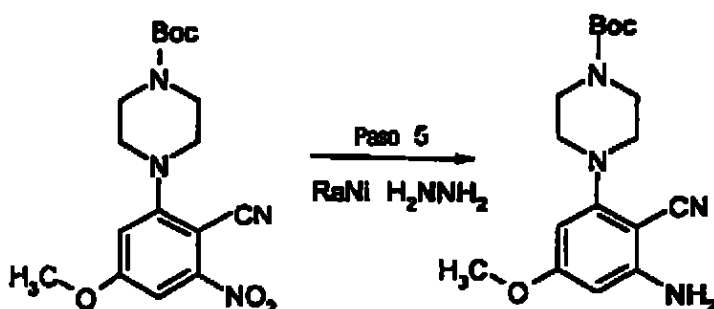


Se disolvió el ter-butyl éster del ácido 4-(1-bencil)-6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il)-piperazin-1-carboxílico (141 mg) en 4 mL de HCl 2N/etanol y se calentó hasta 80°C por 20 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó dietil éter, precipitando 115 mg de clorhidrato de 1-bencil-6-fluoro-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona. MP 285.6-290.0 °C MS 341 (M+H)⁺

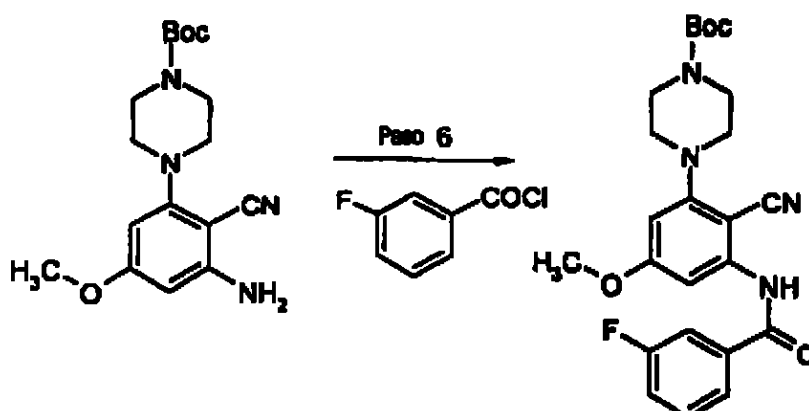
Ejemplo 7

1-(3-fluoro-bencil)-7-metoxi-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona

Los procedimientos sintéticos de este Ejemplo se realizaron de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema J.

Etapas 5**Ter-butyl éster del ácido 4-(3-amino-2-ciano-5-metoxi-fenil)piperazin-1-carboxílico**

A 370 mg (1.02 mmol) de ter-butyl éster del ácido 4-(2-ciano-5-metoxi-3-nitro-fenil)piperazin-1-carboxílico disuelto en 5 mL de etanol y 5 mL de acetato de etilo, se agregó hidrazina. La mezcla se agitó 30 minutos hasta terminación, se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida para dar 300 mg de ter-butyl éster del ácido 4-(3-amino-2-ciano-5-metoxi-fenil)piperazin-1-carboxílico crudo.

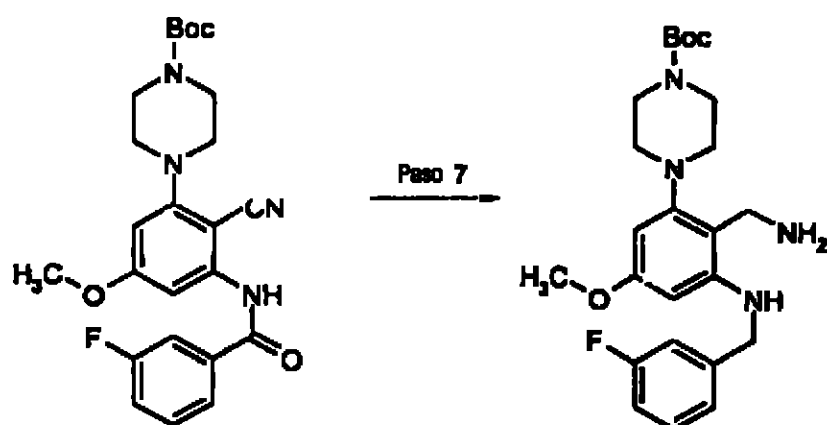
Etapas 6**Ter-butyl éster del ácido 4-(3-benzilamino-2-ciano-5-metoxi-fenil)piperazin-1-carboxílico**

A 300 mg (0.858 mmol) del producto crudo 11 disuelto en 10 mL de diclorometano se le agregó 138 μ L (2 eq. 1.71 mmol) de piridina seguido por 104 μ L (1 eq., 0.858 mmol) de cloruro de fluorobencilo. La mezcla se agitó 1 hora, se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos, produjo 186 mg del ter-butyl éster del ácido 4-(3-benzilamino-2-ciano-5-metoxi-fenil)piperazin-1-carboxílico.

Etapas 7**Ter-butyl éster del ácido 4-(2-aminometil-3-benzilamino-5-metoxi-fenil)piperazin-1-carboxílico**

HOJA ENMENDADA

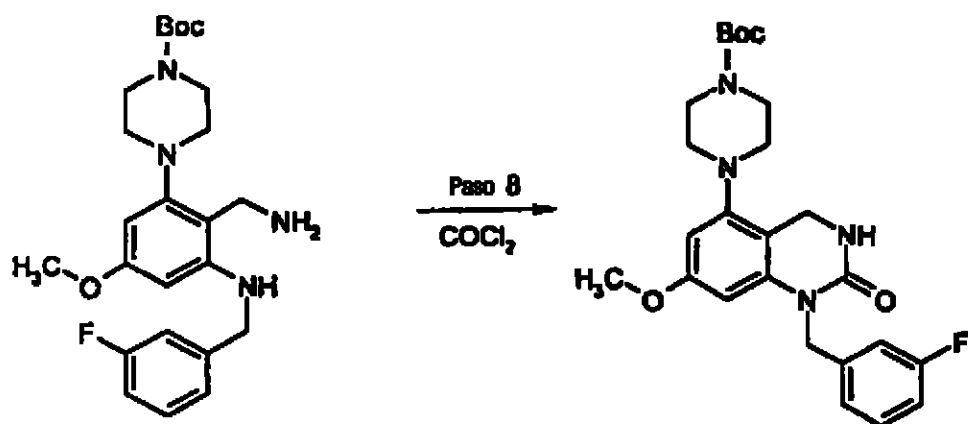
-72-



A 186 mg (0.39 mmol) del *tert*-butil éster del ácido 4-(3-benzilamino-2-ciano-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico disuelto en 10 mL de tetrahidrofurano se le agregó borano 1.57 mM (4 eq. 1.57 mmol) (1M en tetrahidrofurano). La mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche, se enfrió y extinguió con metanol, se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 153 mg del *tert*-butil éster del ácido 4-(2-aminometil-3-benzilamino-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

Etapas 8

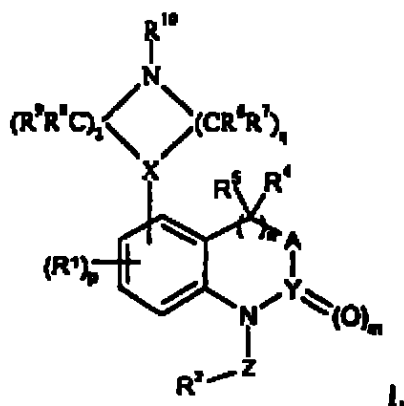
Ter-butil éster del ácido 4-[1-(3-fluoro-bencil)-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il]-piperazin-1-carboxílico



El *tert*-butil éster del ácido 4-(2-aminometil-3-benzilamino-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico (153 mg) se disolvió en 6 mL de diclorometano y se enfrió hasta 0°C. Se agregaron trietilamina (138 µL, 3 eq., 0.99 mmol) y 33 mg (1 eq., 0.11 mmol) de trifosgeno. La reacción se agitó por 30 minutos. La mezcla fue dividida entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos, produjo 43 mg del *tert*-butil éster del ácido 4-[1-(3-fluoro-bencil)-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il]-piperazin-1-carboxílico.

Etapas 9

1 Un compuesto de la formula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

Yes Co S.

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

02 10 00

p es de 0 a 3,

q es de 1 a 3,

Z es $-(CR^aR^b)_r$ o $-SO_2$, en donde r es de 0 a 2 y cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo.

X es CH o N,

cada R¹ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, -S(O)_s-R^e, -C(=O)-NR^eR^d, -N(R^e)-C(=O)-R^d, o -C(=O)R^e; en donde s es de 0 a 2 y cada uno de R^e y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo.

R² es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido con la condición que R² no es fenilo sustituido por un grupo formamidinilo.

A es $-NR^3$ - o $-O-$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, acilo, amidoalquilo, hidroalquilo o alcohalquilo,

cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R⁴ y R⁵ junto con sus carbonos compartidos pueden formar un anillo de 3 a 6 eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno, y

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^6 y R^7 junto con R^{10} y los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones o uno de R^6 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos pueden

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22377		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/18
International application No PCT/EP2005/000095		International filing date (day/month/year) 07 01 2005	Priority date (day/month/year) 16 01 2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/517, A61K31/5415 A61K31/536, C07D239/80, C07D285/16 C07D265/18, C07D405/06, A61P25/18				
Applicant F HOFFMANN-LA ROCHE AG et al				
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 5 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 11 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 18 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 08 07 2005		Date of completion of this report 23 01 2006		
Name and mailing address of the International preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx. 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4465		Authorized Officer Cortés, J Telephone No +49 89 2399-8208 		

66

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

2, 4 11 14-49 51 59 61 66 69 as originally filed
70 73-77

1 3 12 13 50 60 67 68 71, 72 received on 11 11 2005 with letter of 07 11 2005

Claims, Numbers

1(part 1) 2-69 as originally filed

1(part 2) received on 11 11 2005 with letter of 07 11 2005

☐ 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 "

69

67

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2005/000095

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	1-69
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-69
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-69
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70.7)

see separate sheet

70

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2005/000095

Re Item I

Basis of the opinion

With letter of 11 11 2005 the Applicant has filed a new claim 1 which has been amended by introducing a proviso. This proviso was not disclosed in the application as originally filed, but was introduced after the filing date in order to exclude the overlap with the generic compound group disclosed in D1.

D1 discloses compounds with a different pharmacology and medical uses and is therefore irrelevant for the assessment of the inventive step of the present invention. D1 can therefore be regarded as a so-called "accidental disclosure", i.e. a document from a different technical field. The amendment is therefore allowable under Article 34(b) PCT.

The respective pages of the description have been amended accordingly. Further amendments in the description concern obvious typographical errors and conversion of SI-units (unfortunately the unit "psi" after the value 30 has been deleted on page 50, additional SI-units should be introduced in brackets after the originally disclosed non-SI value with its unit, but without deleting the non-SI unit).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66 2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report

- D1 WO 99/37643 A (YAMANOUCHI) 29 July 1999 (1999-07-29)
- D2 WO 03/095434 A (HOFFMANN LA ROCHE) 20 November 2003 (2003-11-20)
- D3 WO 03/068772 A (GLAXO) 21 August 2003 (2003-08-21)
- D4 WO 02/102774 A (HOFFMANN LA ROCHE) 27 December 2002 (2002-12-27)
- D5 WO 01/32626 A (SMITHKLINE BEECHAM) 10 May 2001 (2001-05-10)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The overlap with D1 has been removed by introducing the above mentioned proviso.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2005/000095

The present compounds differ from the compounds in D2-D5 in the benzo-fused heterocycle

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

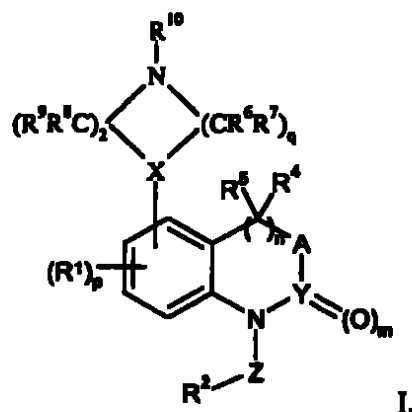
D2-D5 disclose 5HT-modulators D2 could be regarded as the closest prior art

The problem of the invention was the provision of new 5-HT modulators

The structure of the present compounds is not suggested by D2-D5 The present application is therefore based on an inventive step

-1-

This invention relates to substituted quinazolinone compounds of formula I



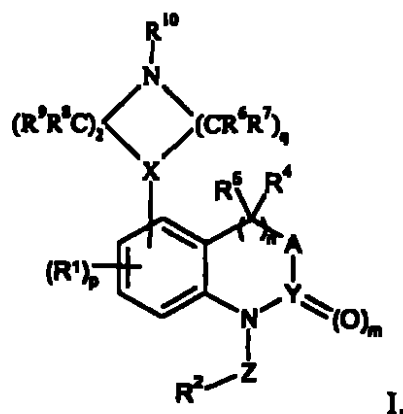
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof,
wherein

- 5 Y is C or S,
 m is 1 when Y is C and m is 2 when Y is S,
 n is 1 or 2,
 p is from 0 to 3,
 q is from 1 to 3,
10 Z is $-(CR^aR^b)_r-$ or $-SO_2-$, wherein r is from 0 to 2 and each of R^a and R^b is
independently hydrogen or alkyl,
 X is CH or N,
 each R^1 independently is halo, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, alkoxy, cyano,
 $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, or $-C(=O)R^c$, where s is
15 from 0 to 2 and each of R^c and R^d is independently hydrogen or alkyl,
 R^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl with
 the proviso that R^2 is not phenyl substituted by a formamidinyl group,
 preferably R^2 is aryl, and more preferably phenyl optionally substituted by
 one or more trifluoromethyl, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 alkoxy,
20 A is $-NR^3-$ or $-O-$ wherein R^3 is hydrogen, alkyl, acyl, amidoalkyl,
hydroxyalkyl or alkoxyalkyl, preferably R^3 is hydrogen, alkyl or amidoalkyl,
 each of R^4 and R^5 is independently hydrogen or alkyl, or one of R^4 and R^5
together with R^3 and the atoms therebetween may form a ring of 3 to 7 members that
optionally includes a nitrogen or oxygen heteroatom, and

VB/IG 07 11 2005

AMENDED SHEET

73



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof,
wherein

- Y is C or S,
m is 1 when Y is C and m is 2 when Y is S,
n is 1 or 2,
p is from 0 to 3,
q is from 1 to 3,
Z is $-(CR^aR^b)_r-$ or $-SO_2-$, wherein r is from 0 to 2 and each of R^a and R^b is
independently hydrogen or alkyl,
X is CH or N,
each R^1 independently is halo, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, alkoxy, cyano,
 $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, or $-C(=O)R^c$, where s is
from 0 to 2 and each of R^c and R^d is independently hydrogen or alkyl,
 R^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl with
the proviso that R^2 is not phenyl substituted by a formamidinyl group,
preferably R^2 is aryl, and more preferably phenyl optionally substituted by
one or more trifluoromethyl, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 alkoxy;
A is $-NR^3-$ or $-O-$ wherein R^3 is hydrogen, alkyl, acyl, amidoalkyl,
hydroxyalkyl or alkoxyalkyl, preferably R^3 is hydrogen, alkyl or amidoalkyl,
each of R^4 and R^5 is independently hydrogen or alkyl, or one of R^4 and R^5
together with R^3 and the atoms therebetween may form a ring of 3 to 7 members that
optionally includes a nitrogen or oxygen heteroatom, and
each of R^6 , R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} is independently hydrogen or alkyl, or one of R^6 and
 R^7 together with R^{10} and the atoms to which they are attached may form a ring of 3 to 7
members, or of R^6 and R^7 together with the atoms to which they are attached may form a
ring of 3 to 7 members, or one of R^6 and R^7 together with one of R^8 and R^9 and the atoms
to which they are attached may form a ring of 3 to 7 members

VB/IG 07 11 2005

AMENDED SHEET

74

X is CH or N,

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

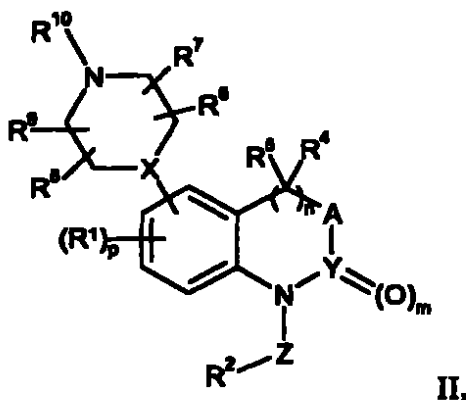
R^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl with the proviso that R^2 is not phenyl substituted by a formamidinyl group, preferably R^2 is aryl, and more preferably phenyl optionally substituted by one or more trifluoromethyl, halo, cyano, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 alkoxy;

A is $-NR^3-$ or $-O-$ wherein R^3 is hydrogen, alkyl, acyl, amidoalkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl, preferably R^3 is hydrogen, alkyl or amidoalkyl,

each of R^4 and R^5 is independently hydrogen or alkyl, or one of R^4 and R^5 together with R^3 and the atoms therebetween may form a ring of 3 to 7 members that optionally includes a nitrogen or oxygen heteroatom, and

each of R^6 , R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} is independently hydrogen or alkyl, or one of R^6 and R^7 together with R^{10} and the atoms to which they are attached may form a ring of 3 to 7 members, or of R^6 and R^7 together with the atoms to which they are attached may form a ring of 3 to 7 members, or one of R^6 and R^7 together with one of R^8 and R^9 and the atoms to which they are attached may form a ring of 3 to 7 members

The compounds of formula I may, in certain embodiments, be more specifically of the formula II



wherein X, Y, Z, A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , m , n , and p are as defined herein

In many embodiments of formula I and formula II, n may be 1. In such embodiments Z may be $-(CR^aR^b)_r-$, and R^a and R^b in such embodiments are preferably hydrogen. In many embodiments of formula I and formula II, X is N and q is 2 and, in certain instances, r is 1.

In many embodiments of formula I and formula II, X is joined to the 5-position of the quinazolinone ring system

In certain embodiments of formula I and formula II, R^2 is optionally substituted phenyl or optionally substituted naphthyl with the proviso that R^2 is not phenyl substituted by a formamidine group Preferred R^2 in such embodiments include phenyl, 2-halophenyl, 3-halophenyl, 4-halophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,3-dihalophenyl, 2,4-dihalophenyl, 2,5-dihalophenyl, 2,6-dihalophenyl, 3,4-dihalophenyl, 3,5-dihalophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, and 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuranyl, wherein each halo is independently fluoro or chloro In other embodiments R^2 may be heteroaryl optionally substituted by one or more trifluoromethyl, halo, cyano, C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 alkoxy

10 In certain embodiments of formula I and formula II, p is 0 or 1 and R^1 is halo, alkyl, haloalkyl, or alkoxy Preferably R^1 is fluoro, chloro, methyl, ethyl, trifluoromethyl, or methoxy

In certain embodiments of formula I and formula II, A is $-NR^3-$ In such embodiments R^4 and R^5 are hydrogen R^3 may hydrogen in such embodiments, or R^3 may be alkyl In many embodiments R^6 , R^7 , R^8 and R^9 are hydrogen

15 In certain embodiments of formula I and formula II, A is $-O-$

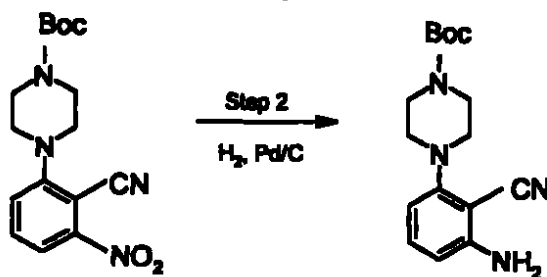
27 In certain embodiments of formula I and formula II, Y is C and m is 1 In such embodiments R^2 may be optionally substituted phenyl or optionally substituted naphthyl with the proviso that R^2 is not phenyl substituted by a formamidine group Preferred R^2 in such embodiments include phenyl, 2-halophenyl, 3-halophenyl, 4-halophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,3-dihalophenyl, 2,4-dihalophenyl, 2,5-dihalophenyl, 2,6-dihalophenyl, 3,4-dihalophenyl, 3,5-dihalophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, and 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuranyl, wherein each halo is independently fluoro or chloro In embodiments where Y is C and m is 1 p may be 0 or 1 while R^1 is halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy In such embodiments R^4 and R^5 may be hydrogen In many embodiments where Y is C and m is 1, A is $-NR^3-$, and R^3 may be hydrogen, or R^3 may be alkyl In such embodiments R^6 , R^7 , R^8 and R^9 are preferably hydrogen

25 In certain embodiments of formula I and formula II, Y is S and m is 2 In such embodiments A is $-O-$, while in other embodiments A is $-NR^3-$ R^2 may, in such embodiments, be optionally substituted phenyl or optionally substituted naphthyl with the proviso that R^2 is not phenyl substituted by a formamidine group Preferred R^2 include phenyl, 2-halophenyl, 3-halophenyl, 4-halophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,3-dihalophenyl, 2,4-dihalophenyl, 2,5-dihalophenyl, 2,6-dihalophenyl, 3,4-dihalophenyl, 3,5-dihalophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, or 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuranyl, wherein each halo is independently fluoro or chloro

30

74

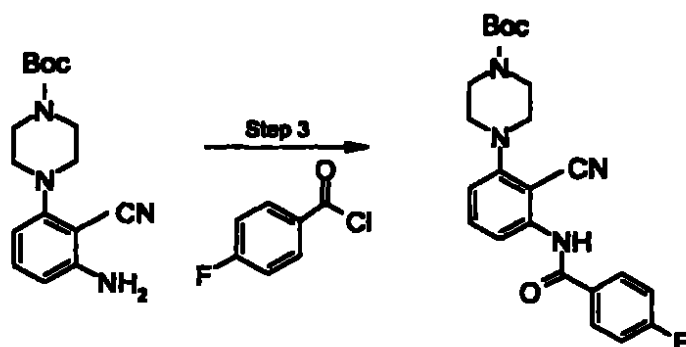
-50-



4-(2-Cyano-3-nitro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (12 172 g, 36 6 mmol) from step 1 was dissolved in ethanol (300 ml) in a Parr flask. The flask was flushed with N₂, and Pd/C (1 3g) was added. The solution was treated with H₂ on a Parr apparatus at 30 20 68 10⁴ Pa overnight. The mixture was filtered through celite, then washed with EtOAc. After concentration, the residue was purified by flash chromatography to give 4-(3-amino-2-cyano-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (7 585 g, 69%) MS (M+H)⁺ 303 2

Step 3

10 4-[2-Aminomethyl-3-(4-fluoro-benzylamino)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of 4-(3-Amino-2-cyano-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0 976 g, 3 23 mmol) and NEt₃ (0 9 ml, 6 48 mmol) in THF (40 ml) was added 4-fluoro-benzoyl chloride (0 42 ml, 0 355 mmol). The solution was stirred with a magnetic stirrer at room temperature overnight and the reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with water (2×30 ml) and brine (30 ml). After drying over MgSO₄, the organic fraction was concentrated in vacuo and resulting brown residue was purified by flash chromatography to give 4-[2-cyano-3-(4-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow solid (1 189 g, 87%) MS (M+H)⁺ 425 2

The following compounds were prepared in a similar fashion starting with 4-(3-Amino-2-cyano-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and using various benzoyl chlorides

25 4-(3-Benzoylamino-2-cyano-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, MS (M+H)⁺ 407 2,

77

-60-

3-Ethyl-1-(4-fluoro-benzyl)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one hydrochloride salt. MS 368 (M+H)⁺,

2-(1-Benzyl-2-oxo-5-piperazin-1-yl-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-acetamide hydrochloride salt. MS 379 (M+H)⁺,

5 1-Benzyl-3-ethyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-on hydrochloride salt. MS 350 (M+H)⁺,

2-[1-(3-Fluoro-benzyl)-2-oxo-5-piperazin-1-yl-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]-acetamide hydrochloride salt. MS 398 (M+H)⁺,

10 1-Benzyl-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one hydrochloride salt. MS 364 (M+H)⁺,

1-(2-Fluoro-benzyl)-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one hydrochloride salt. MS 382 (M+H)⁺,

1-(3-Chloro-benzyl)-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one hydrochloride salt. MS 398 (M+H)⁺,

15 1-(2,3-Difluoro-benzyl)-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one hydrochloride salt. MS 400 (M+H)⁺,

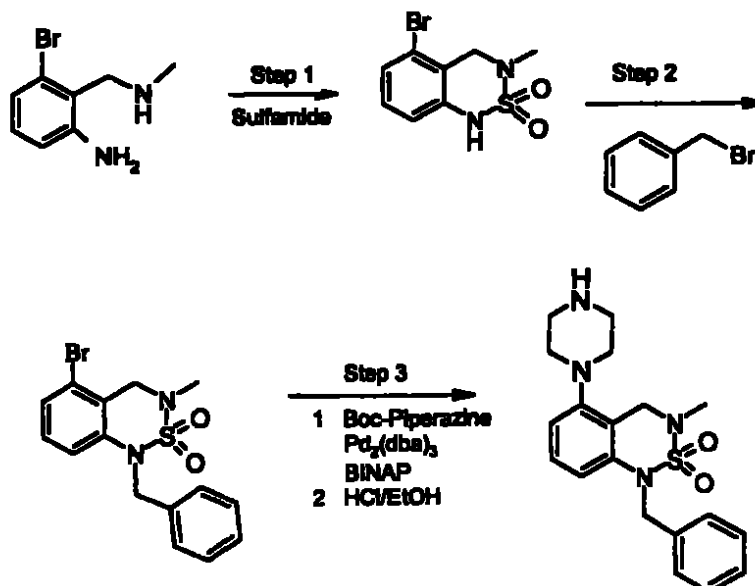
1-(4-Fluoro-benzyl)-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one hydrochloride salt MS 382 (M+H)⁺, and

20 1-(3-Fluoro-benzyl)-3-isopropyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one hydrochloride salt. MS 382 (M+H)⁺

Example 4

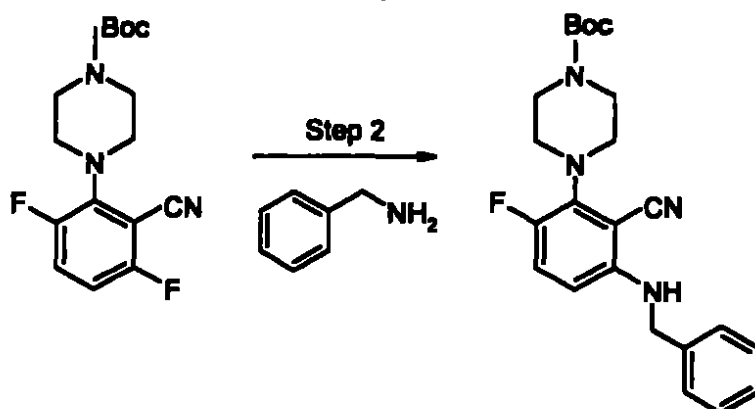
1-Benzyl-3-methyl-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-benzo[1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxide hydrochloride salt MS. 373 (M+H)⁺

25 The synthetic procedures described in this Example were carried out according to the process shown in Scheme G



76

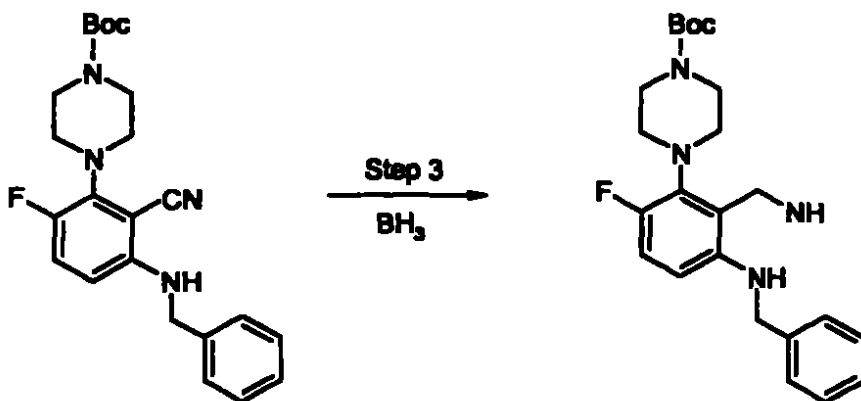
-67-



To 655 mg (2.03 mmol) of 4-(2-cyano-3,6-difluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dissolved in 10 mL DMF was added 560 mg (2 eq, 4.06 mmol) potassium carbonate and 243 μ L (1.1 eq, 2.22 mmol) benzylamine. The mixture was heated to 100°C for 5 days, cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and water, dried over magnesium sulfate and concentrated. 4-(3-benzylamino-2-cyano-6-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (288 mg) was precipitated from dichloromethane/hexanes.

Step 3

10 4-(2-Aminomethyl-3-benzylamino-6-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

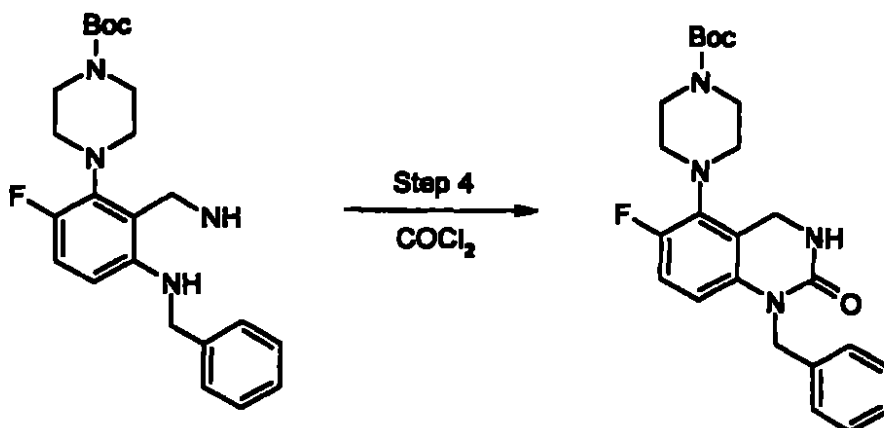


To 288 mg (0.7 mmol) of 4-(3-benzylamino-2-cyano-6-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dissolved in 7 mL tetrahydrofuran was added 1.4 mL (2 eq, 1.4 mmol, 1M in tetrahydrofuran) borane. The mixture was refluxed 10 hours and quenched with methanol, partitioned between ethyl acetate and water, dried over magnesium sulfate and concentrated to yield crude 4-(2-aminomethyl-3-benzylamino-6-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, which was used directly in the following step.

20 **Step 4**

4-(1-Benzyl-6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-5-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

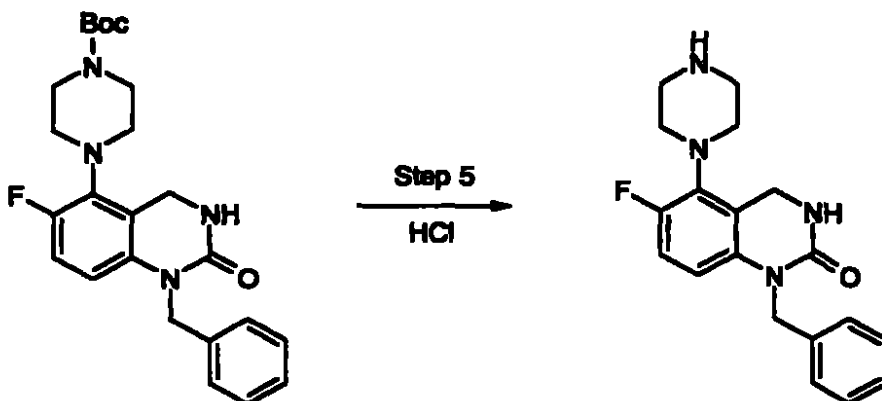
79



The crude 4-(2-aminomethyl-3-benzylamino-6-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester of step 3 was dissolved in 10 mL dichloromethane and cooled to 0°C. Triethylamine (293 μ L, 3 eq, 2.1 mmol) and 69 mg (1 eq, 0.233 mmol) triphosgene were added. The reaction mixture was stirred for 10 minutes. The mixture partitioned between ethyl acetate and water, dried over magnesium sulfate and concentrated. Column chromatography, eluting with acetone/dichloromethane provided 141 mg of 4-(1-benzyl-6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-5-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Step 5

1-Benzyl-6-fluoro-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one



4-(1-Benzyl-6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-5-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (141 mg) was dissolved in 4 mL 2 N HCl/ethanol and heated to 80 °C for 20 minutes, then cooled to room temperature. Diethyl ether was added, precipitating 115 mg of 1-benzyl-6-fluoro-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one hydrochloride. MP 285.6-290.0 °C MS 341 (M+H)⁺.

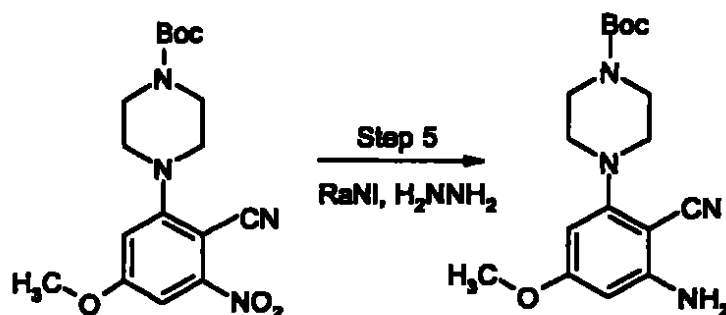
Example 7

1-(3-Fluoro-benzyl)-7-methoxy-5-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one

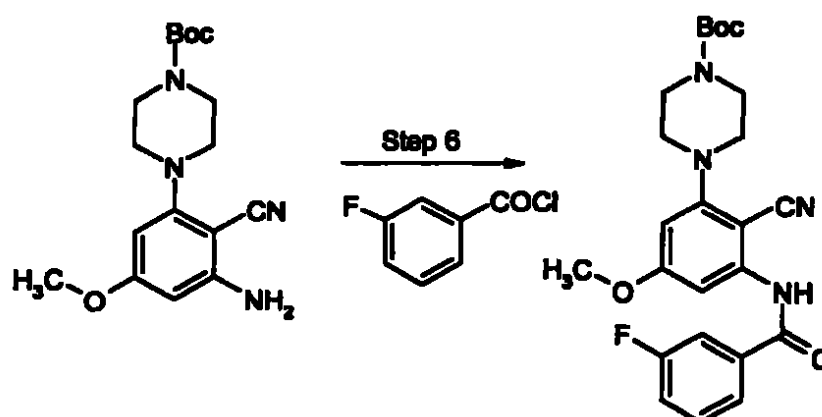
The synthetic procedures described in this Example were carried out according to the process shown in Scheme J.



-71-

Step 5**4-(3-Amino-2-cyano-5-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

To 370 mg (1.02 mmol) of 4-(2-cyano-5-methoxy-3-nitro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dissolved in 5 mL ethanol and 5 mL ethyl acetate was added a pipet of Raney nickel slurry in water followed by 64 μ L (2 eq, 2.04 mmol) hydrazine. The mixture was stirred 30 minutes to completion, filtered through Celite and concentrated under reduced pressure to provide 300 mg of crude 4-(3-amino-2-cyano-5-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Step 6**4-(3-Benzoylamino-2-cyano-5-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

To 300 mg (0.856 mmol) of crude product 11 dissolved in 10 mL dichloromethane was added 138 μ L (2 eq, 1.71 mmol) pyridine followed by 104 μ L (1 eq, 0.856 mmol) 3-fluorobenzoyl chloride. The mixture was stirred 1 hour, partitioned between ethyl acetate and water, dried over magnesium sulfate and concentrated. Column chromatography, eluting with ethyl acetate/hexanes provided 186 mg of 4-(3-benzoylamino-2-cyano-5-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

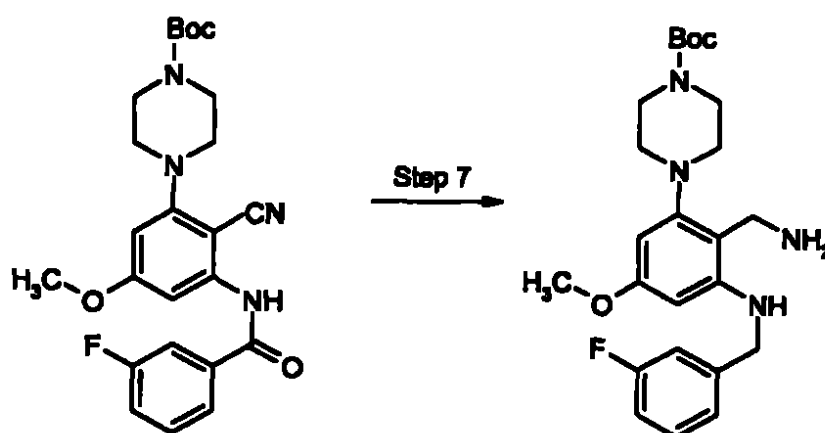
Step 7**4-(2-Aminomethyl-3-benzylamino-5-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

VB/IG 07 11 2005

AMENDED SHEET

81

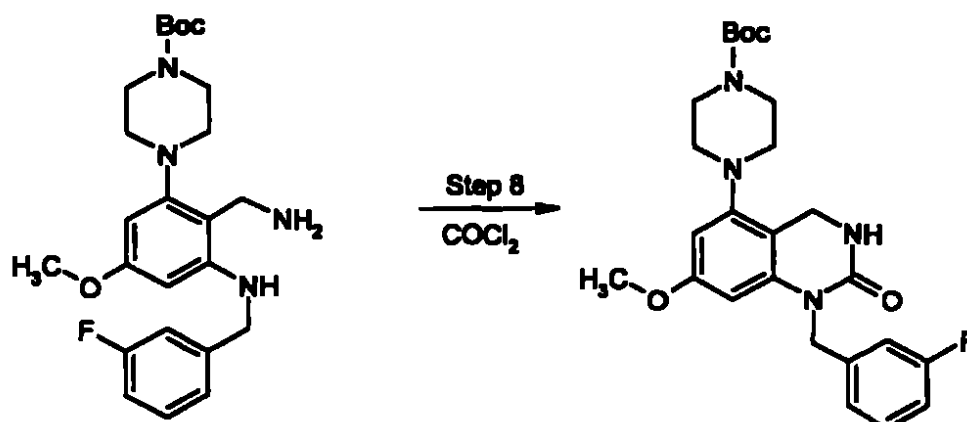
-72-



To 186 mg (0.39 mmol) of 4-(3-benzoylamino-2-cyano-5-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dissolved in 10 mL tetrahydrofuran was added 1.57 mM (4 eq, 1.57 mmol) borane (1M in tetrahydrofuran). The mixture was heated to reflux overnight, cooled and quenched with methanol, partitioned between ethyl acetate and water, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to provide 153 mg of crude 4-(2-aminomethyl-3-benzylamino-5-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Step 8

4-[1-(3-Fluoro-benzyl)-7-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-5-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



4-(2-Aminomethyl-3-benzylamino-5-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (153 mg) was dissolved in 6 mL dichloromethane and cooled to 0°C. Triethylamine (138 μ L, 3 eq, 0.99 mmol) and 33 mg (1 eq, 0.11 mmol) triphosgene were added. The reaction was stirred for 30 minutes. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography, eluting with ethyl acetate/hexanes provided 43 mg of 4-[1-(3-fluoro-benzyl)-7-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-5-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Step 9

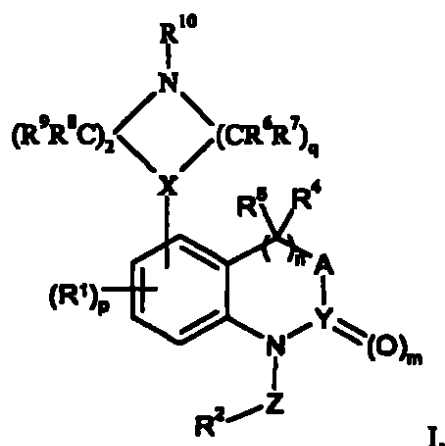
VB/IG 07 11 2005

AMENDED SHEET

-78-

CLAIMS.

1 A compound of the formula (I)



I,

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein.

Y is C or S,

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

n is 1 or 2,

10 p is from 0 to 3,

q is from 1 to 3,

Z is $-(CR^aR^b)_r-$ or $-SO_2-$, where r is from 0 to 2 and each of R^a and R^b is independently hydrogen or alkyl,

X is CH or N,

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

R^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl with the proviso that R^2 is not phenyl substituted by a formamidinyl group,

20 A is $-NR^3-$ or $-O-$ wherein R^3 is independently hydrogen, alkyl, acyl, amidoalkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl,

each of R^4 and R^5 is independently hydrogen or alkyl, or R^4 and R^5 together with their shared carbon may form a ring of 3 to 6 members that optionally includes a nitrogen or oxygen heteroatom, and

25 each of R^6 , R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} is independently hydrogen or alkyl, or one of R^6 and R^7 together with R^{10} and the atoms to which they are attached may form a ring of 3 to 7 members, or of R^6 and R^7 together with the atoms to which they are attached may

VB/IG 07 11 2005

AMENDED SHEET

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho confiado 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

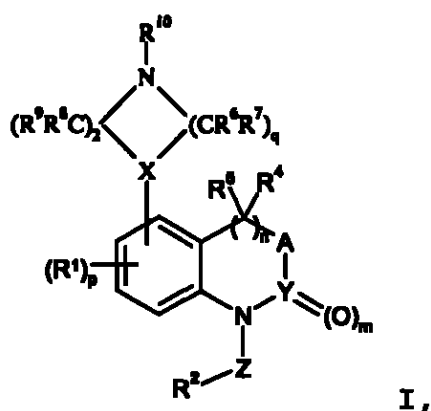
DERIVADOS DE 1-BENCIL-5-PIPERAZIN-1-IL-3,4-DIHIDRO-1H-
QUINAZOLIN-2-ONA Y EL RESPECTIVO 1H-BENZO (1,2,6)TIADIAZIN-
2,2-DIOXIDO Y DERIVADOS DE 1,4-DIHIDRO-BENZO (D) (1,3)

OXAZIN-2-ONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-

5 HIDROXITRIPTAMINA (5-HT) PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

10 La invención proporciona compuestos de la fórmula I



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que
m, n, p, q, X, Y, Z, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰
15 tienen los significados definidos anteriormente La invención
proporciona además métodos para su obtención, composiciones
que los contienen y usos de los compuestos de la fórmula I
para la fabricación de medicamentos

20

25

30

OXAZIN-2-ONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-

Esta invención se relaciona con compuestos de quinazolinona sustituida de formula I



Y es C o S,

и ес 1 о 2.

p es de 0 a 3,

q es de 1 a 3,

Z es $-(CR^aR^b)_r-$ o $-SO_2-$, en donde r es de 0 a 2 y cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo,

20

$$X \text{ es } CH \text{ o } N,$$

cada R¹ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroarilo, alcoxi, ciano, -S(O)_n-R^c, -C(=O)-

25 NR^cR^d , $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^d$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, en donde s es de 0 a 2 y cada uno de R^c y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo,

R² es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
30 opcionalmente sustituido con la condición que R² no es fenilo

sustituido por un grupo formamidinilo, preferiblemente R² es arilo, y más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido por uno o más trifluorometilo, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

5

A es -NR³- o -O- en donde R³ es hidrógeno, alquilo, acilo, amidoalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, preferiblemente R³ es hidrógeno, alquilo o amidoalquilo,

10 cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R⁴ y R⁵ junto con R³ y los átomos entre ellos puede formar un anillo de 3 a 7 eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno, y cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí es
15 hidrógeno o alquilo, o uno de R⁶ y R⁷ junto con R¹⁰ y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones, o uno de R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones, o uno de R⁶ y R⁷ junto con uno de R⁸ y R⁹ y los átomos a los que
20 están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones

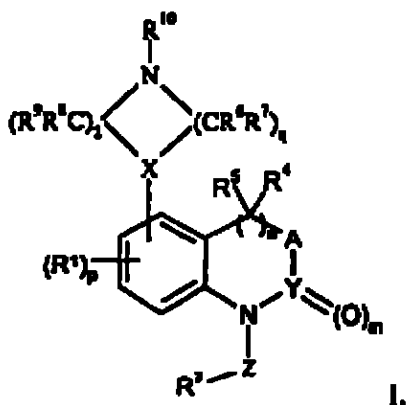
La invención se refiere además a composiciones que contienen los compuestos de la invención, al uso de los mismos para la fabricación de medicamentos y a métodos de obtención de los mismos

25 Las acciones de la 5-hidroxitriptamina (5-HT), en su condición de neurotransmisor modulador principal del cerebro, están mediadas 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 en el cerebro,
30 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-HT₂ y de 5-HT₆ como potencialmente útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, por
35 ejemplo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, las manías depresivas, las psicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, los trastornos de humor, la migraña, la

enfermedad de Alzheimer (ampliación de la memoria cognitiva), los trastornos de sueño, los trastornos de alimentación, por ejemplo anorexia, la bulimia y la obesidad, los ataques de pánico, la acatisia, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), el trastorno por déficit de atención (ADD), la abstinencia del uso de drogas o fármacos, por ejemplo cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia 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 gastrointestinales (GI), por ejemplo trastornos funcionales intestinales. Véase, por ejemplo, B L Roth y col, J Pharmacol Exp Ther, 1994, 268, páginas 1403-1412, 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 y 5-HT_{2A}, pero continúa habiendo necesidad de compuestos que sean útiles para modular el receptor 5-HT₆, el receptor 5-HT_{2A} o ambos.

La invención proporciona compuestos de la fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos, en donde

- Y es C o S,
- m es 1 cuando Y es C y m es 2 cuando Y es S,
- n es 1 o 2,
- p es de 0 a 3,

q es de 1 a 3,

z es $-(CR^aR^b)_r-$ o $-SO_2-$, en donde r es de 0 a 2 y cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo,

5 X es CH o N,

cada R^1 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroarilo, alcoxi, ciano, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$, o $-C(=O)R^c$, en donde s es de 0 a 2 y cada uno de R^c y R^d es independientemente hidrógeno o
10 alquilo,

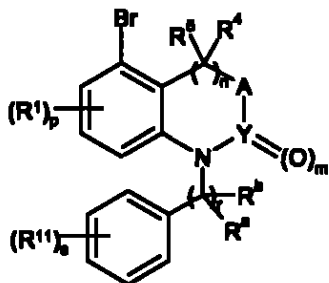
R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido con la condición que R^2 no es fenilo sustituido por un grupo formamidinilo, preferiblemente R^2 es
15 arilo, y más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido por uno o más trifluorometilo, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,

A es $-NR^3-$ o $-O-$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo,
20 acilo, amidoalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, preferiblemente R^3 es hidrógeno, alquilo o amidoalquilo,

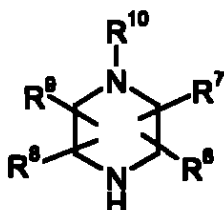
cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^4 y R^5 junto con R^3 y los átomos entre
25 ellos puede formar un anillo de 3 a 7 eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno, y

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^6 y R^7 junto con R^{10} y los
30 átomos a los cuales están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones, o uno de R^6 y R^7 junto con uno de R^8 y R^9 y los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones

La invención proporciona además métodos para la obtención
35 de los compuestos mencionados anteriormente. Los métodos en cuestión pueden consistir, en ciertas formas de ejecución, la reacción de un compuesto de la fórmula

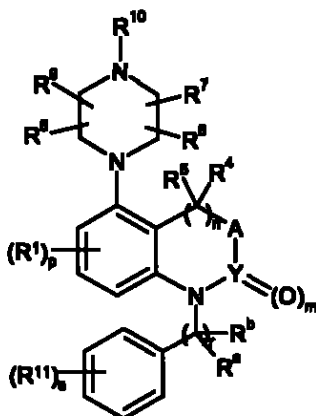


en la que Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R¹¹, Rᵃ, Rᵇ, m, n, p, r y s tienen los significados definidos en la presente, con una amina heterocíclica de la fórmula



5

en la que R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos en la presente, para obtener el compuesto de la fórmula (IV)



IV

10 La invención proporciona además composiciones que contienen los compuestos de la invención y usos de los mismos para la fabricación de medicamentos

La invención proporciona compuestos de quinolinona sustituida, composiciones asociadas, métodos para el uso de los mismos como agentes terapéuticos y métodos de obtención de los mismos En formas específicas de ejecución, la invención proporciona compuestos de quinolinona sustituida por piperazinilo, composiciones farmacéuticas asociadas y métodos para utilizar los mismos en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y trastornos del tracto gastrointestinal

15

20

Todas las publicaciones mencionadas en esta solicitud se incorporan a la misma en su totalidad como referencias

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

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

"Alquilo" significa un resto hidrocarburo saturado 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, 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 un resto hidrocarburo divalente ramificado, que tiene de tres a seis átomos de carbono, p ej metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, etcétera

"Alquenileno" significa un resto hidrocarburo divalente insaturado lineal, de dos a seis átomos de carbono, o un resto hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, p ej etenileno (-CH=CH-), 2,2-dimetiletenileno, propenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, pentenileno, etcétera

"Alcoxí" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo ya definido antes Los ejemplos de restos alcoxí incluyen pero no se limitan a metoxí, etoxí, isopropoxí, etcétera

"Antagonista" significa un compuesto que disminuye o

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 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, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo, etcétera, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos

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

"Arilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto $-R^aR^b$, en el que R^a es un grupo alquileno y R^b es un grupo arilo ya definidos antes, son ejemplos de arilalquilo el bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, etcétera

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado 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, halógeno, haloalquilo, 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 el ciclohexenilo, ciclopentenilo, etcétera

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula

-R'-R'', en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo, ya definidos 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

"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 estará situado en 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, triazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, piridinilo, piridacilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotipiranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, benzotriadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo,

purinilo, quinazolinilo, quinolizininilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, etcétera, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos

5 "Heteroarileno" significa un resto heteroarilo divalente en el que el grupo heteroarilo tiene el significado definido antes "Heteroarileno" puede estar opcionalmente sustituido del modo indicado antes "Heteroarileno" incluye por ejemplo el indolileno, pirimidinileno, etcétera

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

"Haloalquilo" significa alquilo ya definido antes, en el que uno o más hidrógenos se han sustituido por halógenos
15 iguales o distintos Los ejemplos de haloalquilos incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoralquilo (p ej $-CF_3$), etcétera

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

"Heterociclilo" significa un resto saturado monovalente, formado por uno, dos o tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre) El anillo heterociclilo puede estar
25 eventualmente sustituido del modo definido anteriormente Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen pero no se limitan a piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo,
30 isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropirranilo, tetrahidropirranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfoli-
35 nilo, 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, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxí, alcoxi, 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 $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (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 las condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupo saliente incluyen pero no se limitan a halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosililo y tienilo, dihalofosfinilo, bencilo eventualmente sustituido, isopropilo, acilo, 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 la 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

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, 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 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 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 hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico

5 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

10 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

15 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 funcio-
20 nales 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
25 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
30 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,
35 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 multifun-

cional 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 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), benciloxycarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo (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 que van a seguir.

"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 H_2O , 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
5 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
10 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-
15 mente" o "tienen el significado definido en la presente" cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable y también las definiciones preferidas, más preferidas y especialmente preferidas de la misma, si las hubiera

20 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
25 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

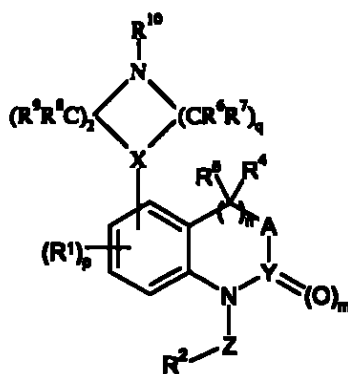
(iii) la mitigación del estado patológico, es decir, la
30 acción que provoca una regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos

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
35 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 reaccionante, que posteriormente conducen a la formación del producto indicado y/o deseado

Las estructuras químicas representadas en esta descripción se obtienen empleando el programa informático ISIS[®] versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras representadas indica la presencia de un hidrógeno

La invención proporciona compuestos de la fórmula I



I,

10

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que

Y es C o S,

15

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

n es 1 ó 2, n es con preferencia 1,

p es un número de 0 a 3,

q es un número de 1 a 3, q es con preferencia 2,

Z es $-(CR^aR^b)_r-$ o $-SO_2-$, en el que r es un número de 0 a 2 y

20

cada uno de R^a y R^b con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo, Z es con preferencia $-(CR^aR^b)_r-$, r es 1, y R^a y R^b son hidrógeno,

X es CH o N,

25

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

30

alquilo o alcoxi,

98

R^2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
opcionalmente sustituido con la condición que R^2 no es fenilo
sustituido por un grupo formamidinilo, preferiblemente R^2 es
arilo, y más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido
5 por uno o más trifluorometilo, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o
alcoxi C_1-C_6 ,

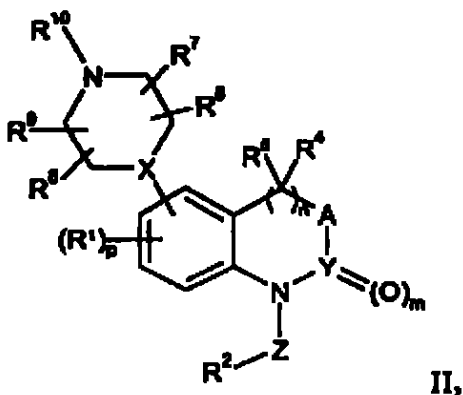
A es $-NR^3-$ o $-O-$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo,
acilo, amidoalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo,
10 preferiblemente R^3 es hidrógeno, alquilo o amidoalquilo,

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o
alquilo, o uno de R^4 y R^5 junto con R^3 y los átomos entre
ellos puede formar un anillo de 3 a 7 eslabones que incluye
15 opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno, y

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es independientemente
hidrógeno o alquilo, o uno de R^6 y R^7 junto con R^{10} y los
átomos a los cuales están unidos, pueden formar un anillo de
20 3 a 7 eslabones, o de R^6 y R^7 junto con los átomos a los que
están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones, o
uno de R^6 y R^7 junto con uno de R^8 y R^9 y los átomos a los
cuales están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7
eslabones

25

Los compuestos de formula I pueden, en ciertas
realizaciones, ser más específicamente de la formula II



30

101

en donde X, Y, Z, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, m, n y p son como se definieron aquí

En muchas realizaciones de formula I y formula II, n puede ser 1 En tales realizaciones Z puede ser -(CR^aR^b)_r-, y R^a y R^b en tales realizaciones son preferiblemente hidrógeno En muchas realizaciones de formula I y formula II, X es N y q es 2 t, en ciertas instancias, r es 1

10 En muchas realizaciones de formula I y formula II, X está unido a la posición 5 del sistema de anillo de quinazolinona

En ciertas realizaciones de formula I y formula II, R² es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido con la condición que R² no es fenilo sustituido por un grupo formamidinilo R² preferido en tales realizaciones incluye fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-
20 metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, y 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuranilo, en donde cada halo es independientemente
25 fluoro o cloro En otras realizaciones R² puede ser heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más trifluorometilo, halo, ciano, alquiloC₁-C₆ o alcoxiC₁-C₆

En ciertas realizaciones de formula I y formula II, p es 30 0 o 1 y R¹ es halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi Preferiblemente, R¹ es fluoro, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, o metoxi

En ciertas realizaciones de formula I y formula II, A es 35 -NR³- En tales realizaciones R⁴ y R⁵ son hidrógeno R³ puede ser hidrógeno en tales realizaciones, o R³ puede ser alquilo En muchas realizaciones R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno

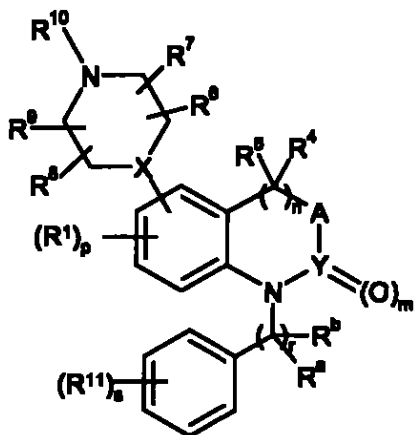
En ciertas realizaciones de formula I y formula II, A es -O-

27 En ciertas realizaciones de formula I y formula II, Y es C y m es 1 En tales realizaciones R² puede ser fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido con la condición que R² no es fenilo sustituido por un grupo formamidinilo R² preferido en tales realizaciones incluye fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, y 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuranilo, en donde cada halo es independientemente fluoro o cloro En realizaciones en donde Y es C y m es 1, p puede ser 0 o 1 mientras que R¹ es halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi En tales realizaciones R⁴ y R⁵ pueden ser hidrógeno En muchas realizaciones en donde Y es C y m es 1, A es -NR³-, y R³ puede ser hidrógeno, o R³ puede ser alquilo En tales realizaciones R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son preferiblemente hidrógeno En ciertas realizaciones de formula I y formula II, Y es S y m es 2 En tales realizaciones A es -O-, mientras en otras realizaciones A es -NR³- R² puede, en tales realizaciones, ser fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido con la condición que R² no es fenilo sustituido por un grupo formamidinilo R² preferido incluye fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuranilo, en donde cada halo es independientemente fluoro o cloro

35 En las formas de ejecución de la fórmula I y fórmula II en las que Y es S, m es 2 y A es -NR³-, p es con preferencia 0 ó 1 y R¹ es halógeno, metilo o metoxi En dichas formas de ejecución, R⁴ y R⁵ puede ser hidrógeno R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ pueden

ser también hidrógeno En algunas formas de ejecución, R³ puede ser hidrógeno, mientras que en otras formas de ejecución R³ puede ser alquilo

En ciertas formas de ejecución, los compuestos en cuestión pueden ajustarse más específicamente a la fórmula III



III,

en la que

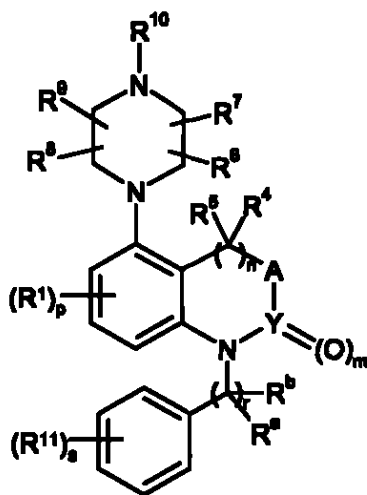
s es un número de 0 a 4,

cada R¹¹ con independencia de su aparición es alquilo,

10 alcóxido, halógeno, ciano o haloalquilo, y

X, Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^a, R^b, m, n, p y r tienen los significados definidos en la presente

En las formas de ejecución de la fórmula III, en la que X es N y está unido a la posición 5 del anillo de la quinoxalinona, los compuestos en cuestión pueden representarse mediante la fórmula IV



IV,

en la que Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^a, R^b, m, n, p, r y s tienen los significados definidos en la

20 presente

En muchas formas de ejecución de la fórmula III y fórmula IV, n puede ser 1 En dichas formas de ejecución, R^a y R^b son con preferencia hidrógeno En muchas formas de ejecución de la fórmula III y fórmula IV, r es 1 En muchas formas de ejecución de la fórmula III y fórmula IV, R⁴ y R⁵ son hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III y fórmula IV, s es 0, 1 ó 2 y R¹¹ es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi R¹¹ es con preferencia flúor, cloro, metilo, trifluormetilo o metoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III y fórmula IV, p es 0 ó 1 y R¹ es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi R¹ es Con preferencia flúor, cloro, metilo, etilo, trifluormetilo o metoxi

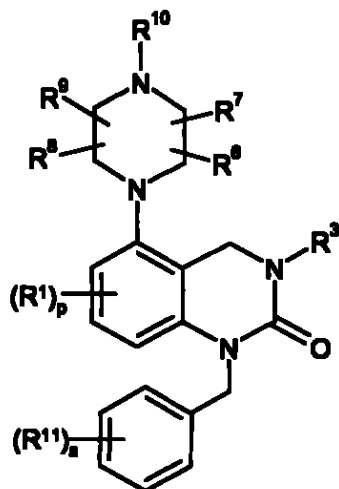
En ciertas formas de ejecución de la fórmula III y fórmula IV, A es -NR³- En dichas formas de ejecución, R⁴ y R⁵ son hidrógeno En dichas formas de ejecución, R³ puede ser hidrógeno o R³ puede ser alquilo En muchas formas de ejecución, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III y fórmula IV, A es -O-

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III y fórmula IV, Y es S y m es 2 En algunas de dichas formas de ejecución, A es -O-, mientras que en otras formas de ejecución A es -NR³- En muchas de dichas formas de ejecución, la variable s es 0, 1 ó 2 y R¹¹ es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi R¹¹ es con preferencia flúor, cloro, metilo, trifluormetilo o metoxi

En las formas de ejecución de la fórmula III y fórmula IV, en las que Y es S, m es 2 y A es -NR³-, p es con preferencia 0 ó 1 y R¹ es halógeno, metilo o metoxi En dichas formas de ejecución, R⁴ y R⁵ pueden ser hidrógeno R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ pueden ser también hidrógeno En algunas formas de ejecución, R³ puede ser hidrógeno, mientras que en otras formas de ejecución R³ puede ser alquilo En dichas formas de ejecución, s es con preferencia 0, 1 ó 2 y R¹¹ es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi R¹¹ es con preferencia flúor, cloro, metilo, trifluormetilo o metoxi

En ciertas formas de ejecución, los compuestos en cuestión pueden ajustarse de modo más específico a la fórmula V



V,

5 en la que R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, p y s tienen los significados definidos en la presente

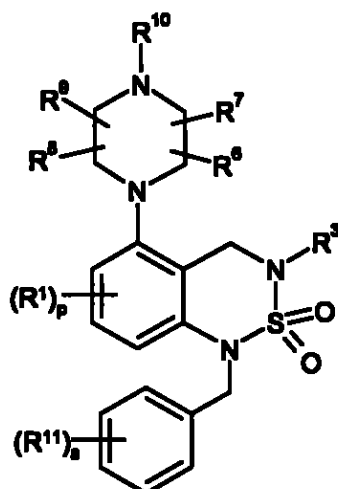
En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, s es 0, 1 ó 2 y R¹¹ es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi R¹¹ es con preferencia flúor, cloro, metilo, trifluormetilo o metoxi

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, p es 0 ó 1 y R¹ es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi R¹ es con preferencia flúor, cloro, metilo, etilo, trifluormetilo o metoxi

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, R⁴ y R⁵ son hidrógeno En dichas formas de ejecución, R³ puede ser hidrógeno o R³ puede ser alquilo En ciertas formas de ejecución, R³ puede ser acetamídilo En muchas formas de ejecución, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno

20 En ciertas formas de ejecución, los compuestos en cuestión pueden ajustarse más específicamente a la fórmula VI

104



VI,

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , p y s tienen los significados definidos en la presente

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI, s es 0, 1 ó 2 y R^{11} es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi R^{11} es con preferencia flúor, cloro, metilo, trifluormetilo o metoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI, p es 0 ó 1 y R^1 es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi R^1 es con preferencia flúor, cloro, metilo, etilo, trifluormetilo o metoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI, R^4 y R^5 son hidrógeno En muchas formas de ejecución, R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno

En las formas de ejecución de la invención en las que algunos 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 son alquilo o un resto alquilo, dicho alquilo es con preferencia alquilo inferior, es decir alquilo C_1-C_6 y con mayor preferencia alquilo C_1-C_4 En las formas de ejecución en las que Y es S, A es con preferencia $-NR^3$

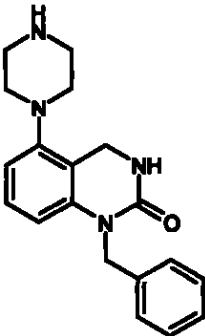
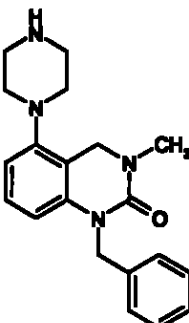
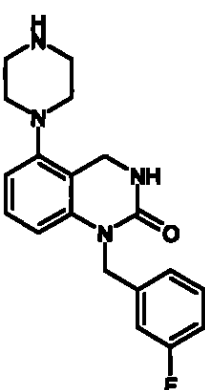
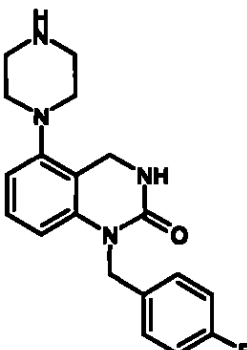
Se da por supuesto que el alcance de esta invención abarca no solo los diversos isómeros, que puedan existir, sino también las diversas mezclas de isómeros que puedan formarse El alcance de la presente invención abarca además los solvatos y sales de los compuestos de la fórmula I

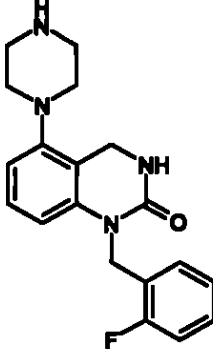
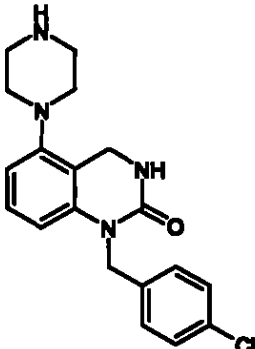
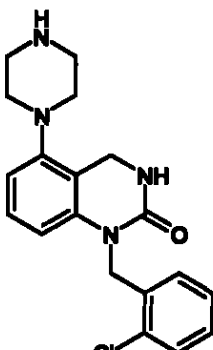
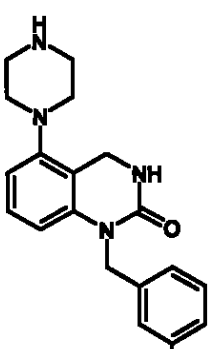
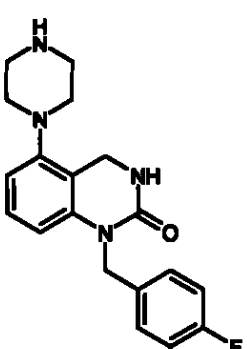
Los compuestos representativos según la invención se recogen en la tabla 1, en la que se indica además el punto de fusión o el $M+H$ según el espectro de masas y los ejemplos experimentales (descritos a continuación) que están asociados

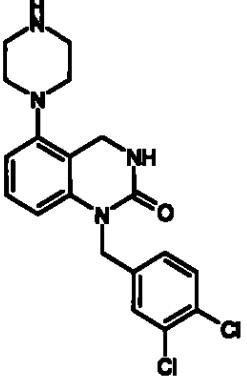
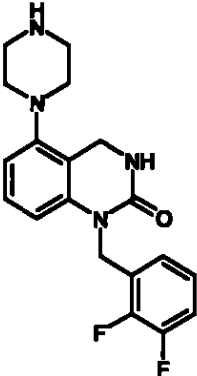
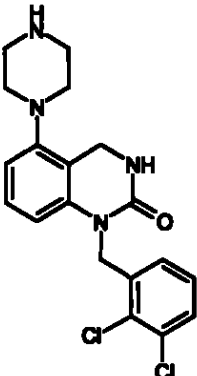
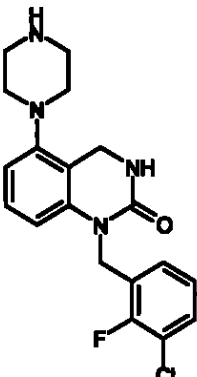
107

con cada compuesto Los puntos de fusión que se presentan corresponden a las sales clorhidrato, a menos que se indique lo contrario

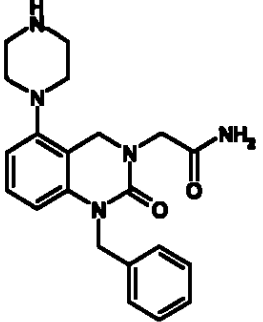
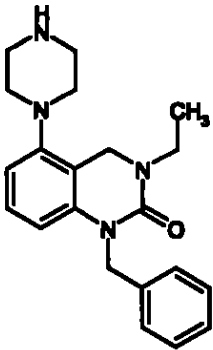
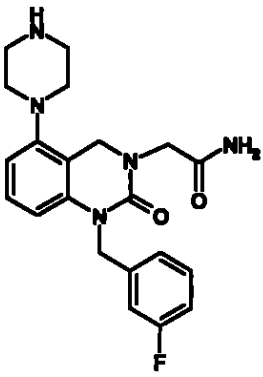
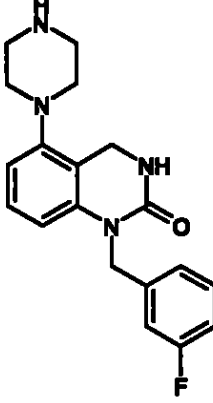
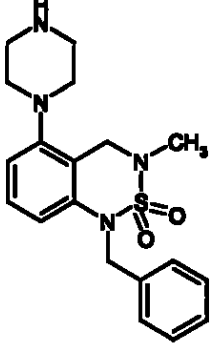
TABLA 1

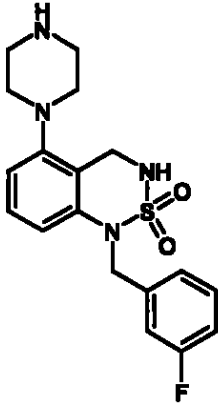
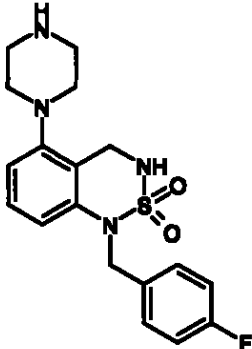
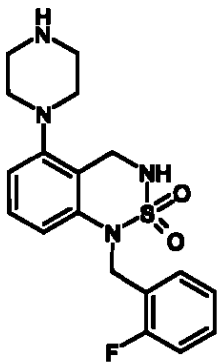
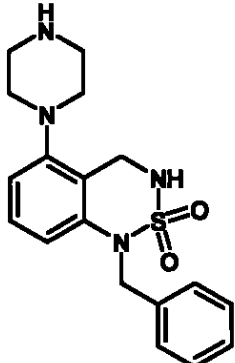
n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
1		1-bencil-5-piperazin-1- il-3,4-dihidro-1H- quinazolin-2-ona		1
2		1-bencil-3-metil-5-pipe- razin-1-il-3,4-dihidro- 1H-quinazolin-2-ona	>300°C	3
3		1-(3-fluor-bencil)-5- piperazin-1-il-3,4-dihí- dro-1H-quinazolin-2-ona	>300°C	1
4		1-(4-fluor-bencil)-5- piperazin-1-il-3,4-dí- hidro-1H-quinazolin-2- ona	>300°C	1

n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
5		1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
6		1-(4-cloro-bencil)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona	>300°C	1
7		1-(2-cloro-bencil)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
8		1-(3-cloro-bencil)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona	281,0-282,8 °C	1
9		1-(3,4-difluor-bencil)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona	>300 °C	1

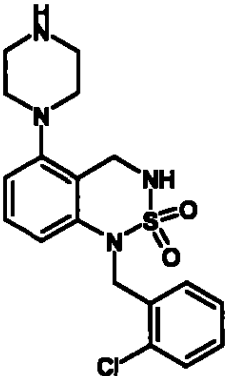
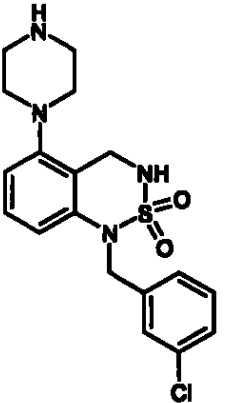
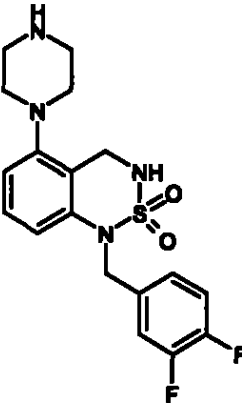
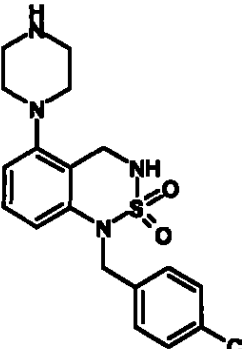
n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
10		1-(3,4-dicloro-bencil) - 5-piperazin-1-il-3,4- dihidro-1H-quinazolin-2- ona	>300 °C	1
11		1-(2,3-difluor-bencil) - 5-piperazin-1-il-3,4- dihidro-1H-quinazolin-2- ona	>300 °C	1
12		1-(2,3-dicloro-bencil) - 5-piperazin-1-il-3,4- dihidro-1H-quinazolin-2- ona	290,3- 300 °C	1
13		1-(3-cloro-2-fluor- bencil) -5-piperazin-1- il-3,4-dihidro-1H- quinazolin-2-ona	292,4- 298,8 °C	1

n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
14		1-(2-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona	>300 °C	3
15		1-(3-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		3
16		1-(4-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		3
17		3-(3-metil-2-oxo-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-2H-quinazolin-1-ilmetil)-benzonitrilo		3
18		3-etil-1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		3

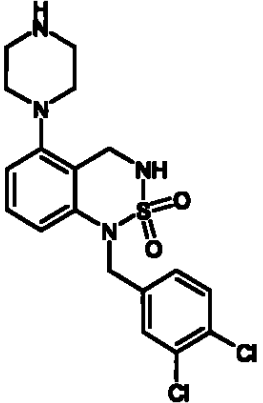
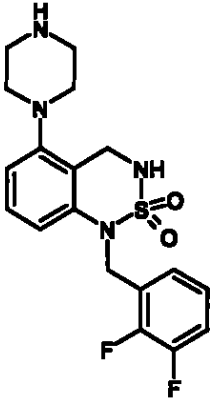
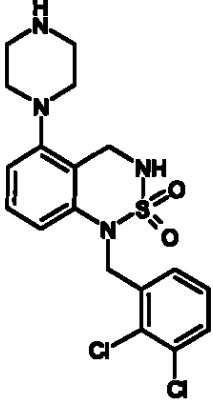
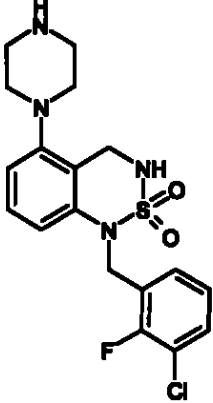
n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	E]
19		2-(1-benzil-2-oxo-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-acetamida		3
20		1-benzil-3-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		3
21		2-[1-(3-fluor-benzil)-2-oxo-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-acetamida		3
22		1-(3-fluor-benzil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
23		2,2-dióxido de 1-benzil-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]triazina	250,0- 250,4 °C	4

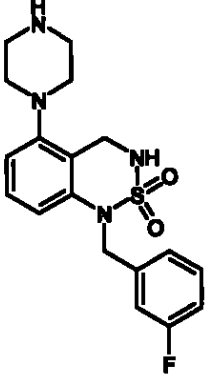
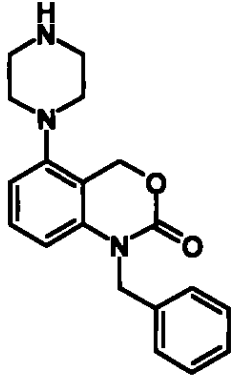
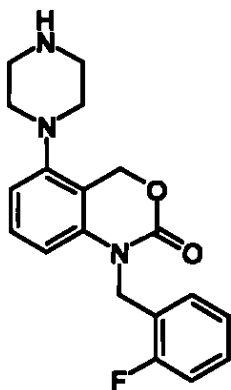
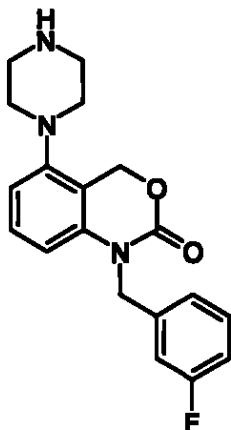
n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
24		2,2-dióxido de 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina	285,1-288,3 °C	2
25		2,2-dióxido de 1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina	253,6-254,7 °C	2
26		2,2-dióxido de 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina	>300 °C	2
27		2,2-dióxido de 1-bencil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina		2

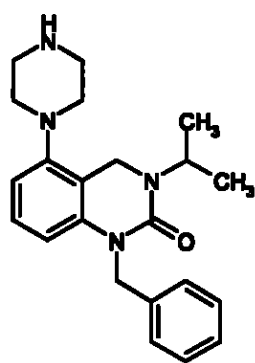
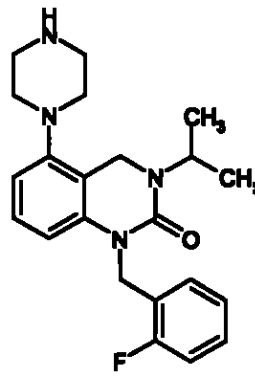
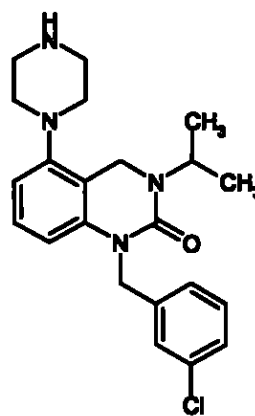
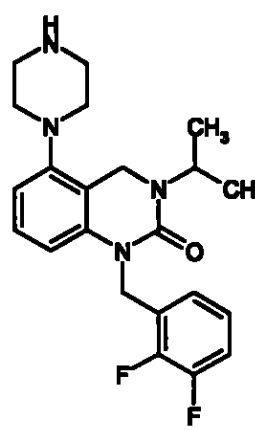
111

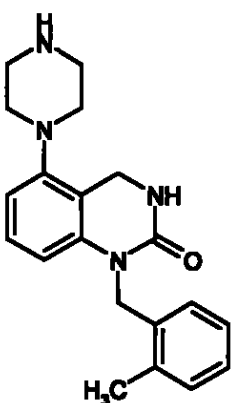
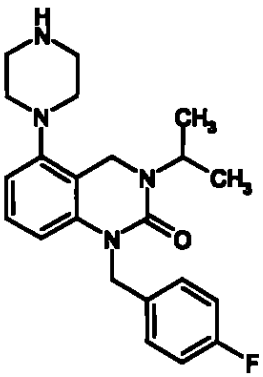
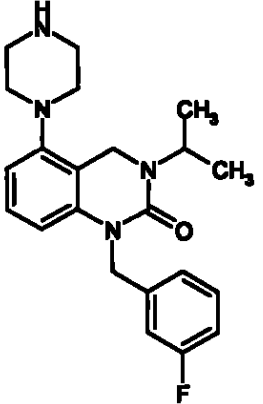
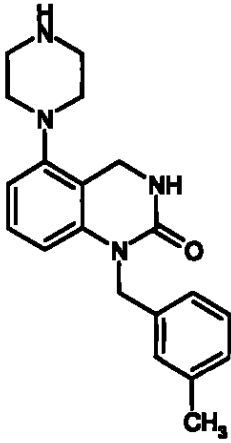
n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
28		2,2-dióxido de 1-(2-cloro-bencil)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina	>300 °C	2
29		2,2-dióxido de 1-(3-cloro-bencil)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina	264,7- 265,5 °C	2
30		2,2-dióxido de 1-(3,4-difluor-bencil)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina	278,2- 286,4 °C	2
31		2,2-dióxido de 1-(4-cloro-bencil)-5-piperazin-1-yl-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina	>300 °C	2

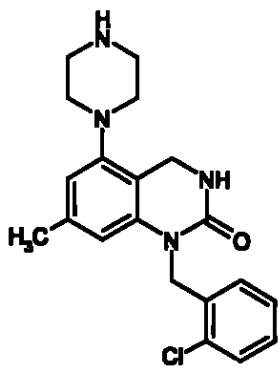
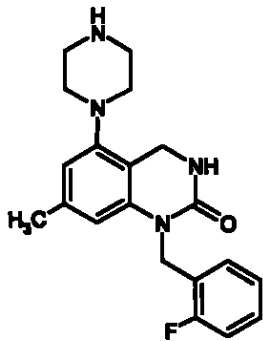
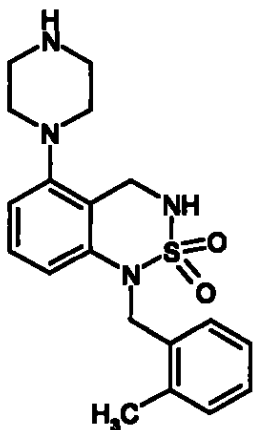
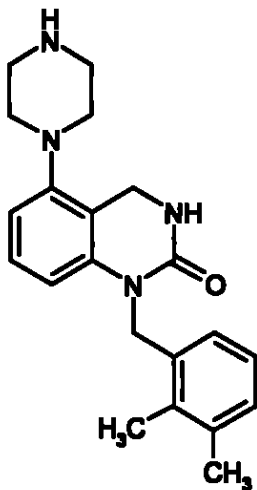
114

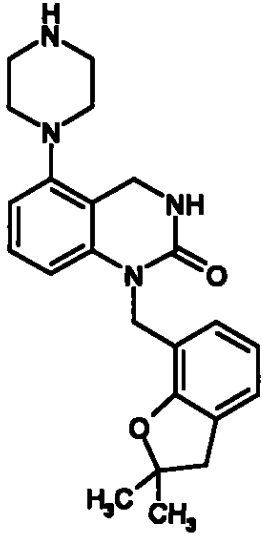
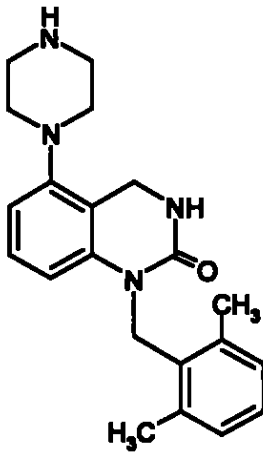
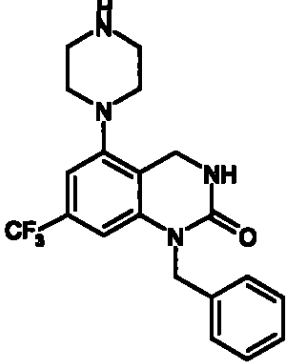
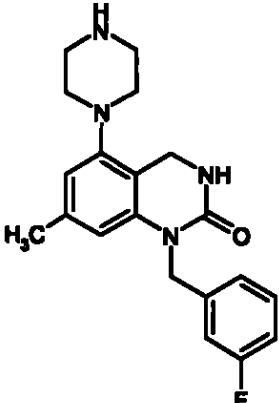
n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
32		2,2-dióxido de 1-(3,4-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina	>300 °C	2
33		2,2-dióxido de 1-(2,3-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina		2
34		2,2-dióxido de 1-(2,3-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina	263,2-265,9 °C	2
35		2,2-dióxido de 1-(3-cloro-2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina	261,8-262,2 °C	2

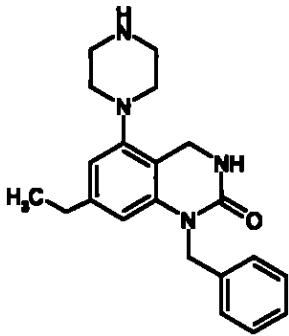
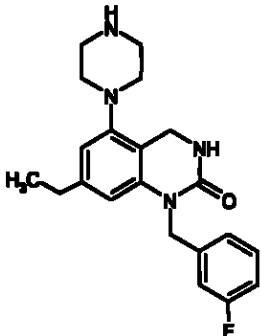
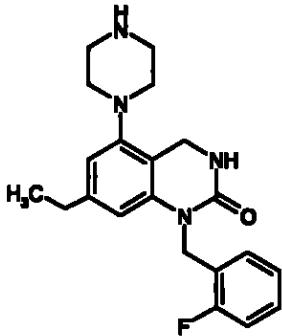
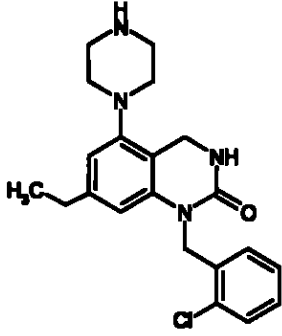
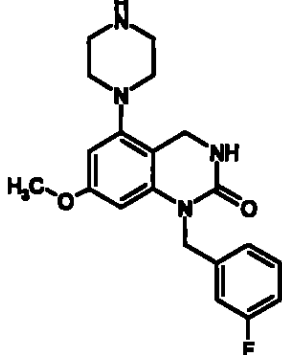
n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
36		2,2-dióxido de 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina		2
37		1-bencil-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona		5
38		1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona		5
39		1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona		5

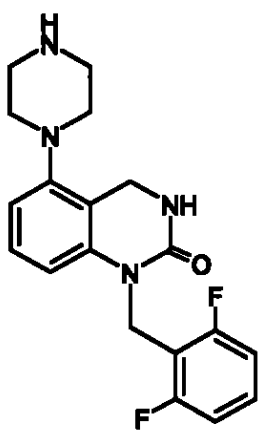
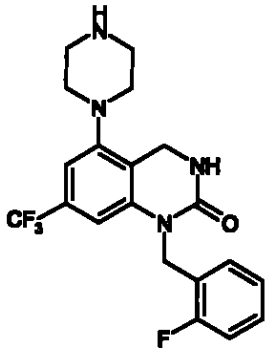
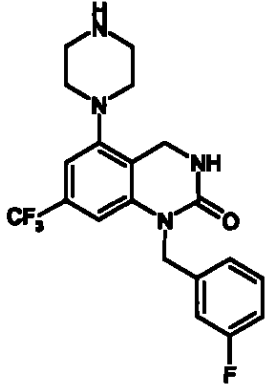
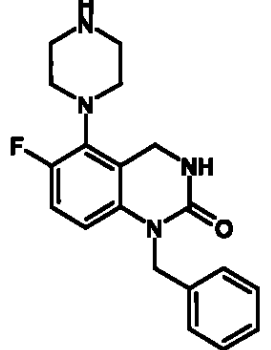
n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
40		1-bencil-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-di-hidro-1H-quinazolin-2-ona		3
41		1-(2-fluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		3
42		1-(3-cloro-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		3
43		1-(2,3-difluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		3

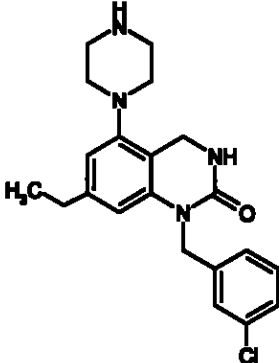
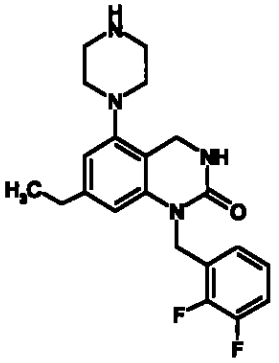
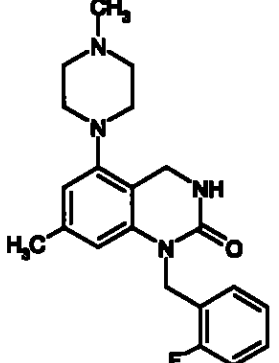
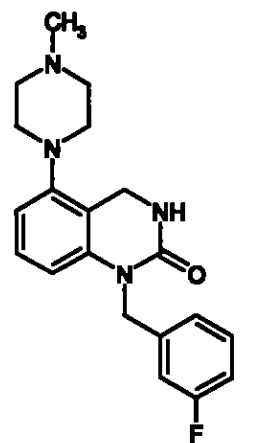
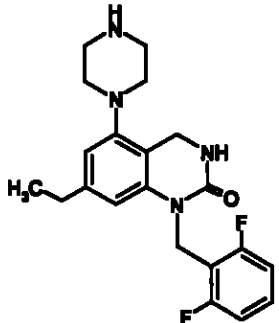
n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C E]
44		1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona	1
45		1-(4-fluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona	3
46		1-(3-fluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona	3
47		1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona	1

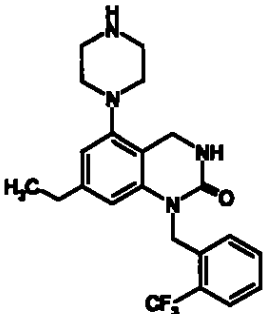
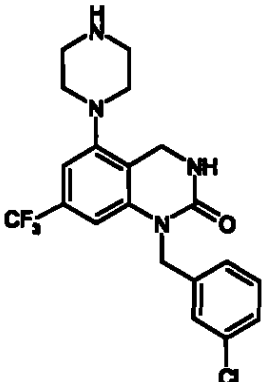
n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
48		1-(2-cloro-bencil)-7-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
49		1-(2-fluor-bencil)-7-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
50		2,2-dióxido de 1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina		2
51		1-(2,3-dimetil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1

n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
52		1-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-ilmetil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
53		1-(2,6-dimetil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
54		1-bencil-5-piperazin-1-il-7-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
55		1-(3-fluor-bencil)-7-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1

n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
56		1-benzil-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
57		7-etil-1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
58		7-etil-1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
59		1-(2-cloro-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
60		1-(3-fluor-bencil)-7-metoxi-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		7

n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
61		1-(2,6-difluor-bencil)- 5-piperazin-1-yl-3,4- dihidro-1H-quinazolin-2- ona		1
62		1-(2-fluor-bencil)-5- piperazin-1-yl-7- trifluormetil-3,4- dihidro-1H-quinazolin-2- ona		1
63		1-(3-fluor-bencil)-5- piperazin-1-yl-7- trifluormetil-3,4- dihidro-1H-quinazolin-2- ona		1
64		1-bencil-6-fluor-5- piperazin-1-yl-3,4- dihidro-1H-quinazolin-2- ona	285,6- 290,0	6

n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C	Ej
65		1-(3-cloro-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
66		1-(2,3-difluor-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
67		1-(2-fluor-bencil)-7-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
68		1-(3-fluor-bencil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1
69		1-(2,6-difluor-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona		1

n°	Estructura	Nombre (Autonom)	p f °C Ej
70		7-etil-5-piperazin-1-il- 1-(2-trifluormetil- bencil)-3,4-dihidro-1H- quinazolin-2-ona	1
71		1-(3-cloro-bencil)-5- piperazin-1-il-7-tri- fluormetil-3,4-dihidro- 1H-quinazolin-2-ona	1

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

5 En otro aspecto más, la invención 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 abarca, por ejemplo,
10 las psicosis, la esquizofrenia, las manías depresivas, los trastornos neurológicos, los trastornos de memoria, los trastornos por déficit de atención, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Huntington

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno del tracto gastrointestinal en un sujeto, que consiste en administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I)

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para la obtención de un compuesto de la fórmula (I)

Los compuestos de la presente invención pueden

172

obtenerse por un gran número de métodos, representados en los esquemas ilustrativos de reacciones de síntesis, que se presentan y describen seguidamente

Los materiales y reactivos de partida que se emplean 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 obras de referencia siguientes Fieser and Fieser's Reagents for 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 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 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

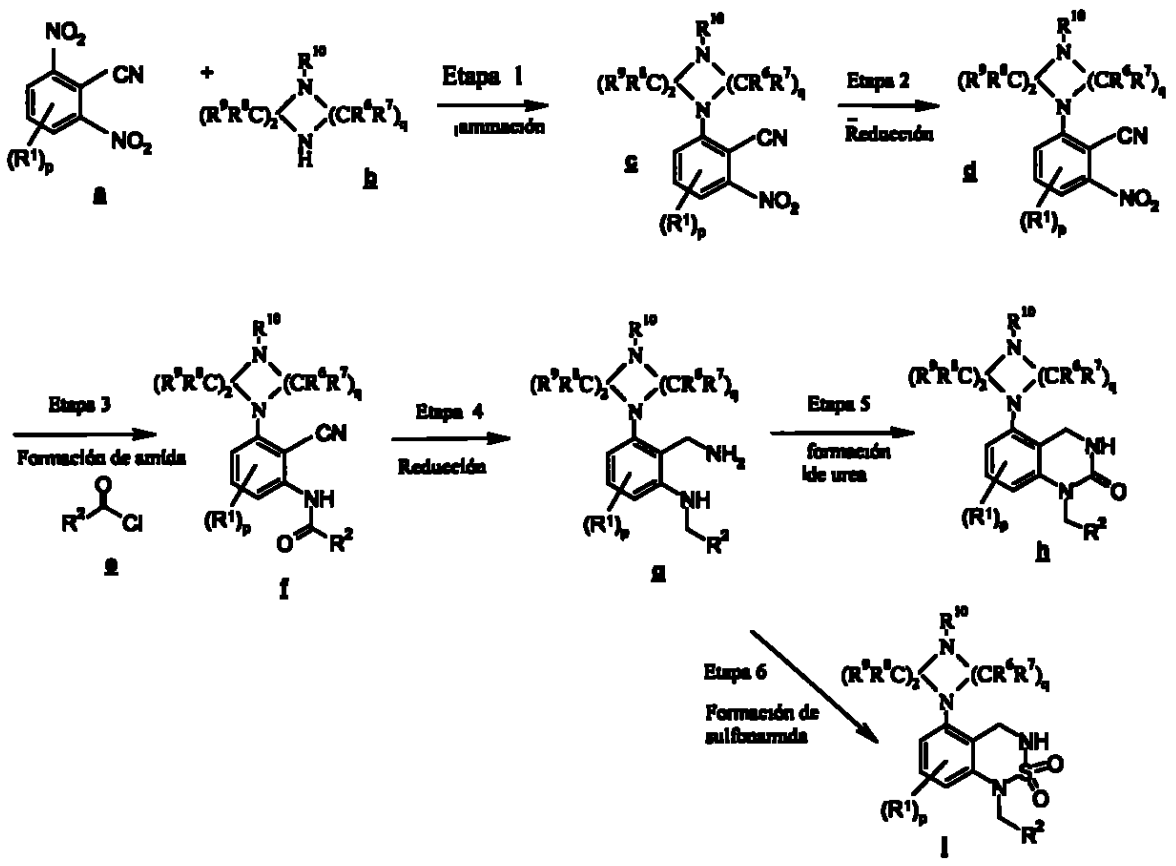
A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo con preferencia en atmósfera de gas inerte a presión atmosférica, en un intervalo de temperaturas comprendido entre -78°C y 150°C, con mayor preferencia entre 0°C y 125°C, y con preferencia especial de modo conveniente a temperatura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

En el siguiente esquema A se ilustra un procedimiento de síntesis viable para obtener compuestos concretos de la invención, en los que p, q, R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen

175

los significados definidos en la presente Se conocen numerosas vías de síntesis de las quinazolinonas y de las sulfonamidas correspondientes, que pueden utilizarse para la obtención de los compuestos en cuestión, de modo que el procedimiento del esquema A es meramente ilustrativo Los ejemplos específicos del procedimiento del esquema A se presentan en la siguiente sección experimental

10



15

ESQUEMA A

En la etapa 1 del esquema A se hace reaccionar el dinitrobenzonitrilo a con una amina heterocíclica b para obtener un aminonitrobenzonitrilo c. Esta reacción puede llevarse a cabo calentando en un disolvente aprótico polar. Si se desea que el sustituyente R¹⁰ sea hidrógeno, puede utilizarse un grupo BOC u otro grupo protector eliminable para proteger el nitrógeno unido a R¹⁰.

El aminonitrobenzonitrilo c obtenido en la etapa 1 se

reduce selectivamente en la etapa 2 para obtener un compuesto anilina d La reducción de la etapa 2 puede realizarse, por ejemplo, empleando hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón activo, con una ligera presión y con un disolvente etanólico

En la etapa 3 se obtiene un compuesto aril- o heteroaril-amida f por reacción de la anilina d de la etapa 2 con un haluro de aril- o heteroaril-ácido e La reacción de la etapa 3 puede efectuarse en un disolvente aprótico polar, por ejemplo el tetrahidrofurano, en presencia de trietilamina o de otra amina

En la etapa 4 se somete la aril-amida f a una segunda reducción, más rigurosa, para convertir el grupo carbonilo del compuesto f en un grupo metileno, convertir el grupo nitrilo del compuesto f en una amina y obtener de este modo el compuesto bencilamina g La reducción de la etapa 4 puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando hidruro de boro u otro agente reductor similar, en un disolvente aprótico polar seco

En la etapa 5 se hace reaccionar la bencilamina g de la etapa 4 con fosgeno para el obtener el compuesto urea cíclica o quinazolinona h con arreglo a la invención La quinazolinona h es un compuesto de la fórmula (I) en el que Y es carbono, X es nitrógeno, Z es $-(CR^aR^b)_r-$, m, n y r son 1 y R^3 , R^4 , R^5 , R^a y R^b son hidrógeno

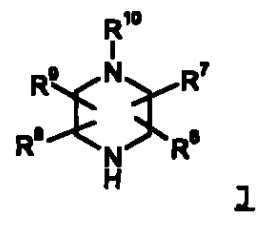
Como alternativa a la etapa 5 puede llevarse a cabo la etapa 6 en la que el compuesto bencilamina g se trata con sulfamida o cloruro de sulfurilo para obtener el compuesto sulfonamida i, la sulfonamida i es un compuesto de la fórmula (I) en la que Y es azufre, X es nitrógeno, Z es $-(CR^aR^b)_r-$, m es 2, n es 1, r es 1 y R^3 , R^4 , R^5 , R^a y R^b son hidrógeno

Son posibles muchas variaciones del procedimiento del esquema A y los expertos en la materia las encontrarán con facilidad Por ejemplo, la N-alquilación selectiva puede efectuarse utilizando técnicas perfectamente conocidas, con arreglo a la etapa 4 o etapa 5, para introducir el sustituyente R^3 deseado en la fórmula (I), diferente al hidrógeno La alquilación selectiva del carbono bencílico del compuesto

1 puede realizarse también utilizando técnicas bien conocidas para introducir un sustituyente R⁴ y/o R⁵

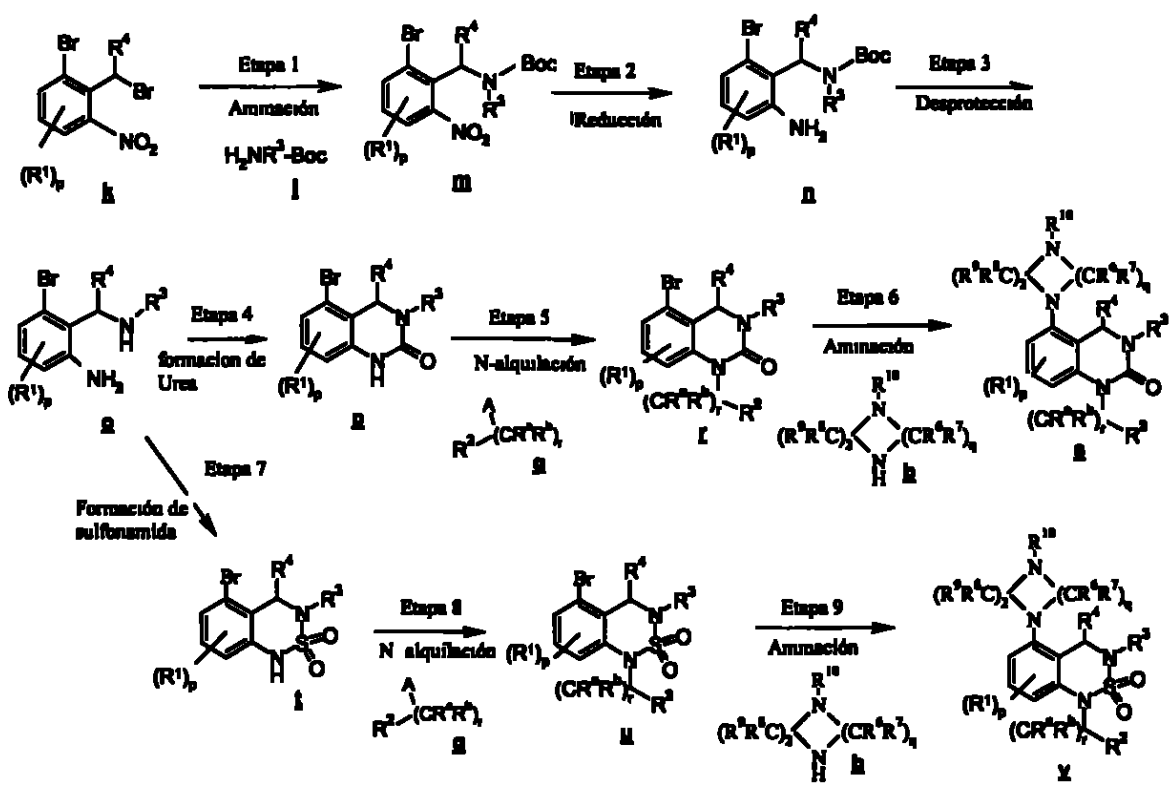
El uso del cloruro de benzoílo (R² = fenilo opcionalmente sustituido) u otro haluro de benzoílo en calidad de haluro de arilo e en la etapa 3 proporciona compuestos de la fórmula (I) en la que Z es -(CR^aR^b)_r-, r es 1 y R^a y R^b son hidrógeno (es decir, Z es metileno) Como alternativa pueden utilizarse los haluros de fenilacetilo o haluros de fenilpropionilo, por ejemplo los haluros de 2-metil-2-fenilpropionilo, en calidad de haluros de arilo e para obtener los compuestos de la fórmula (I) en la que r es 2 o tres y en la que uno o varios de R^a y R^b pueden ser alquilo Otra alternativa más consiste en utilizar un haluro de aril- o de heteroaril-sulfonilo en lugar de un haluro de ácido e para obtener los compuestos de la fórmula (I) en la que Z es -SO₂-

En ciertas formas de ejecución, la amina heterocíclica b puede ser una piperazina de la fórmula 1



(es decir, q es 2 en fórmula (I)) En tales casos, cuando R² es fenilo opcionalmente sustituido, el compuesto h se ajusta más específicamente a la fórmula (V), descrita anteriormente De igual manera, cuando R² es fenilo opcionalmente sustituido, el compuesto 1 se ajustará más específicamente a la fórmula (VI) descrita antes Muchas piperazinas sustituidas de este tipo, incluidas la N-metil-piperazina y la 3,5-dimetilpiperazina, por ejemplo, son productos comerciales o pueden obtenerse por técnicas perfectamente conocidas y pueden utilizarse en el procedimiento del esquema A

En el esquema B se presenta otra vía de síntesis de los compuestos en cuestión, en él A es un grupo saliente que puede ser igual o distinto según su aparición y p, q, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^a y R^b tienen los significados definidos en la presente



ESQUEMA B

En la etapa 1 del esquema B se hace reaccionar el compuesto bromuro de bromonitrobencilo k con la amina protegida 1 para obtener una nitrobencilamina protegida m. Esta reacción puede realizarse en presencia de hidruro sódico u otro hidruro metálico en un disolvente aprótico polar seco. El compuesto k puede obtenerse por tratamiento del correspondiente tolueno con N-bromosuccinamida en presencia de peróxido de benzoflío para obtener el bromuro de bencilo.

La nitrobencilamina protegida m resultante se reduce en la etapa 2 para obtener el compuesto anilina n. La reducción de la etapa 2 llevarse a cabo utilizando níquel Raney e hidrazina en un disolvente prótico polar.

En la etapa 3 se desprotege el grupo funcional amina bencílica del compuesto anilina n eliminando el grupo Boc con el fin de obtener la aminobencilamina o. Para la eliminación del grupo Boc en esta etapa se puede recurrir al ácido clorhídrico en un disolvente etanólico.

A continuación puede someterse la aminobencilamina desprotegida o a una reacción con fosgeno en la etapa 4 para obtener el compuesto urea cíclica o quinazolinona p. Esta reacción puede efectuarse en un disolvente aprótico polar, utilizando trifosgeno u otra fuente de fosgeno.

En la etapa 5 se efectúa una N-alkilación del compuesto urea cíclica p mediante el tratamiento del compuesto p con una base fuerte en un disolvente aprótico polar seco y posterior reacción con un compuesto α -haloalkil-arilo q para
5 obtener el compuesto N-arilalkil-quinazolinona r. El compuesto haloalkil-arilo q puede ser, por ejemplo, un haluro de bencilo (para obtener $r = 1$ y R^a y R^b como hidrógenos), 3-halo-3-fenilpropano (obteniéndose $r = 2$ y R^a , R^b como hidrógenos), un haluro de α -metilbencilo (obteniéndose $r = 1$, R^a
10 como hidrógeno y R^b como metilo) u otros haluros de α -haloalkilfenilo en función de la configuración deseada para los sustituyentes R^a y R^b . El compuesto q puede ser también de tipo heteroarilo, por ejemplo una haloalkil-piridina, un haloalkil-tieno, un haloalkil-furano, una haloalkil-
15 quinolina, etcétera.

En la etapa 6 se lleva a cabo una reacción de aminación por adición cruzada en la que la amina heterocíclica b desplaza el grupo bromuro del compuesto r para obtener el compuesto quinazolinona s. Esta reacción se facilita con la
20 presencia de un catalizador de paladio y un disolvente no polar. La quinazolinona s es un compuesto de la fórmula (I) en la que Y es carbono, X es nitrógeno, Z es $-(CR^aR^b)_r$, m y n son 1 y R^4 y R^5 son hidrógeno.

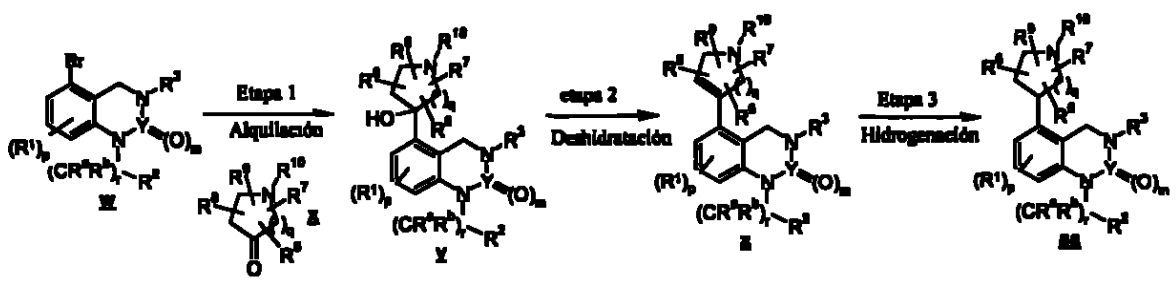
Como alternativa a la etapa 4 se puede llevar a cabo la
25 etapa 7, en la que se trata el compuesto aminobencilamina o con sulfamida o cloruro de sulfurilo para obtener el compuesto sulfonamida t. A continuación se puede someter la sulfonamida t a una N-alkilación en la etapa 8 por tratamiento con una base fuerte y posterior reacción con un
30 compuesto α -haloalkil-arilo (o -heteroarilo) q, del modo descrito anteriormente en la etapa 5, para obtener el compuesto N-arilalkil-sulfonamida u. La aminación por adición cruzada del compuesto N-arilalkil-sulfonamida u en la etapa 9, por el método descrito antes en la etapa 6, proporciona entonces el compuesto sulfonamida y. La sulfonamida
35 y es un compuesto de la fórmula (I) en la que Y es azufre, X es nitrógeno, Z es $-(CR^aR^b)_r$, m es 2, n es 1 y R^4 y R^5 son hidrógeno.

Se entenderá fácilmente que son posibles muchas variaciones del procedimiento del esquema B. Por ejemplo, se puede sustituir el grupo bromo bencílico del compuesto k en la etapa 1 por otro grupo saliente y el grupo Boc puede
5 sustituir por otro grupo protector eliminable

La aminación por adición cruzada de la etapas 6 y 9 se representa en el esquema B como realizada en la posición 5 del anillo de la quinazolinona, en el que un grupo saliente bromo se aporta mediante los compuestos u y r. Esta reacción
10 de aminación es eficaz también en otras posiciones del anillo y por consiguiente la amina heterocíclica b puede introducirse también en la posición 6, 7 ó 8 del anillo de la quinazolina. La reacción de aminación por adición cruzada que se aplica en las etapas 6 y 9 del esquema B se describe en
15 "An Improved Catalyst System For Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes As Key Intermediates", Wolfe y col., J Am Chem Soc (1996), 118(30), 7215-7216

Al igual que en el caso del esquema A, la amina hetero-
20 cíclica b utilizada en el esquema B puede ser una piperazina de la fórmula l. En tales casos, cuando R^2 es fenilo opcionalmente sustituido, r es 1 y R^a y R^b son hidrógeno, el compuesto s se ajusta más específicamente a la fórmula (V) descrita anteriormente. De igual manera, cuando R^2 es fenilo op-
25 cionalmente sustituido, r es 1 y R^a y R^b son hidrógeno, el compuesto y se ajustaría más específicamente a la fórmula (VI) descrita antes

En el esquema C se presenta ahora otro procedimiento que puede utilizarse para obtener los compuestos de la in-
30 vención, en los que p , q , r , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a y R^b tienen los significados definidos anteriormente. Con arreglo al procedimiento del esquema 3 pueden obtenerse compuestos de la fórmula (I) en la que X es carbono en lugar de nitrógeno



ESQUEMA C

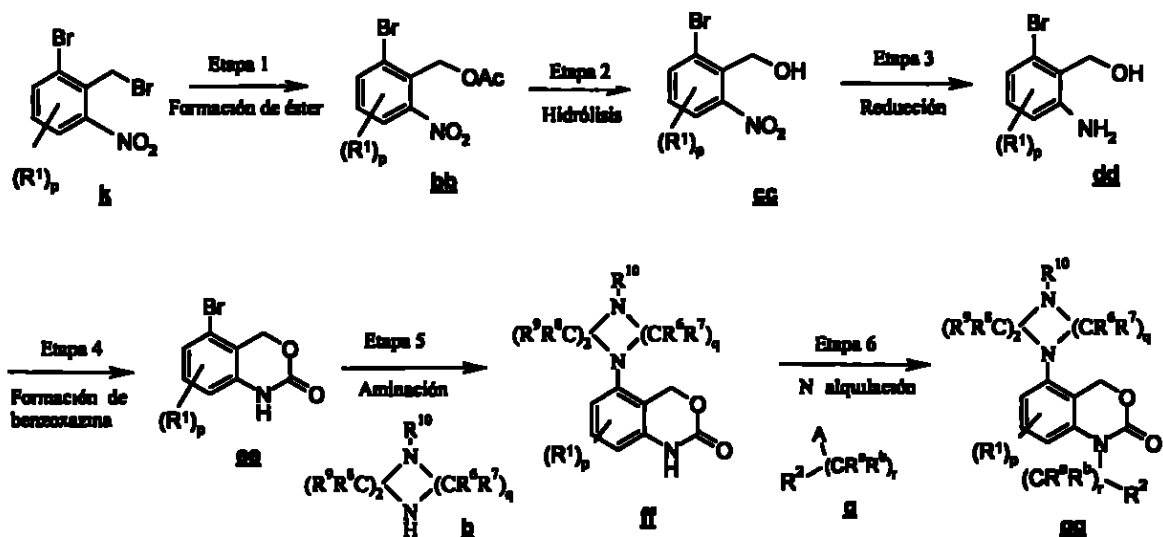
En la etapa 1 del esquema C se trata la quinazolinona w con un reactivo alquil-litio, por ejemplo el n-butil-litio, en un disolvente aprótico polar anhidro y a la temperatura de la acetona/hielo seco, para generar un producto intermedio litiado (no representado), en el que en grupo bromo se ha sustituido por litio. Este producto intermedio litiado se hace reaccionar directamente, "in situ", con una cetona heterocíclica x para realizar una alquilación y obtener una quinazolinona sustituida por heterociclilo y. La cetona heterocíclica x puede ser, por ejemplo, la pirrolidona (q = 1), la piperidona (q = 2) o la azepinona (q = 3), todas ellas son productos comerciales. Muchas pirrolidinonas y piperidinonas conocidas son también productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente mediante métodos sintéticos conocidos, y que pueden utilizarse en esta etapa. Cuando R¹⁰ es hidrógeno, se puede utilizar el grupo protector Boc o cualquier otro grupo protector eliminable para proteger el nitrógeno expuesto de la cetona heterocíclica x y el nitrógeno correspondiente de la quinazolinona sustituida por heterociclilo y.

En la etapa 2, la quinazolinona sustituida por heterociclilo y se deshidrata mediante el tratamiento con un ácido débil, obteniéndose el compuesto z en el que el resto heterociclilo está parcialmente insaturado. En ciertas formas de ejecución, esta deshidratación puede ocurrir espontáneamente, por lo que resultaría innecesaria la etapa 2.

En la etapa 3 se hidrogena el compuesto z de la etapa 3 para obtener el compuesto quinazolinona aa. Esta reacción puede llevarse a cabo por hidrogenación utilizando un catalizador de platino o de paladio en condiciones etanólicas suaves. La quinazolinona aa es un compuesto de la fórmula (I).

en la que X es carbono, Z es $-(CR^aR^b)_x$, m y n son 1 y R^4 y R^5 son hidrógeno

Otra vía sintética para acceder a los compuestos de la invención se ilustra en el esquema D, en el que p, q, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} R^a y R^b tienen los significados definidos en la presente descripción



ESQUEMA D

En la etapa 1 del esquema D se convierte el compuesto bromuro de bromonitrobencilo k en el compuesto éster de nitrobencilo bb por tratamiento con acetato potásico o otra sal acetato de alquilo en un disolvente polar. El compuesto k puede obtenerse por tratamiento del correspondiente tolueno con N-bromosuccinamida en presencia de peróxido de benzóilo

En la etapa 2 se hidroliza el éster de bromonitrobencilo bb para obtener el alcohol bromonitrobencílico cc. Esta hidrólisis puede llevarse a cabo por tratamiento con KOH o una base similar en un disolvente acuoso.

A continuación puede reducirse el alcohol bromonitrobencílico cc en la etapa 3 para obtener el alcohol bromoaminobencílico dd. Esta reducción puede realizarse mediante el tratamiento con níquel Raney en presencia de hidrazina o mediante el tratamiento con otro agente reductor.

En la etapa 4 se obtiene el compuesto benzoxazinona ee por reacción del alcohol bromoaminobencílico dd con fosgeno. Esta ciclación puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico polar seco.

En la etapa 5 se lleva a cabo una reacción de aminación por adición cruzada, en la que la amina heterocíclica b desplaza el grupo bromo del compuesto ee obteniéndose una benzoxazinona sustituida por heterociclilo ff Esta reacción
5 puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente no polar

En la etapa 6 se realiza una N-alquilación de la benzoxazinona sustituida por heterociclilo ff mediante el tratamiento del compuesto ff con una base fuerte en un
10 disolvente aprótico polar seco y posterior reacción con un compuesto α -haloalquil-arilo g, obteniéndose el compuesto N-arilalquil-benzoxazinona gg En esta etapa puede utilizarse un gran número de compuesto haloalquilo g, tal como se ha descrito anteriormente en el esquema B El compuesto gg es un
15 compuesto de la fórmula (I) en la que A es O, X es N, Y es C y m es 1

Son viables muchas variantes del procedimiento del esquema D En una de dichas variantes puede tratarse el compuesto benzoxazinona ee con una cetona cíclica x del modo
20 descrito en el esquema C El producto resultante de la alquilación puede deshidratarse seguidamente y reducirse del modo indicado en el esquema C para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que X es CH y A es O

En la siguiente sección de ejemplos se describen
25 detalles más específicos acerca de la obtención de compuestos de la fórmula (I)

Los compuestos de la invención tienen afinidad con los receptores 5-HT, incluido el receptor 5-HT₆ y el 5-HT_{2A} o ambos, por lo que se espera que sean útiles para el trata-
30 miento de ciertos trastornos del SNC, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, las manías depresivas, las psicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, los trastornos de humor, la migraña, la enfermedad de Alzheimer (ampliación de la memoria cognitiva), los trastornos de sueño, los
35 trastornos de alimentación, por ejemplo anorexia, bulimia y obesidad, los ataques de pánico, la acatisia, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), el tras-

torno por déficit de atención (ADD), abstinencia del abuso de drogas o fármacos, por ejemplo cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia y también los trastornos asociados con traumas de columna vertebral y/o lesiones craneanas, 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 síndrome del intestino irritable.

La farmacología de los compuestos de esta invención se determina por procedimientos reconocidos de la técnica. A continuación se describen las técnicas "in vitro" para determinar las afinidades de los compuestos de ensayo con el receptor 5-HT₆ y con el receptor 5-HT_{2A} mediante ensayos de fijación de radioligando, FLIPR y ensayos funcionales.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas 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 del mismo, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredientes 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 de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta soli-

ciudad

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 se puede ajustar 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, 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 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 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.

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.

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 cien 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 (oblas huecas) y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos (oblas huecas) y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, 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 soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsificantes, 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 espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente
5 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 preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden
10 den contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, etcétera.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p ej por inyección,
15 por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar
20 también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites
25 vegetales (p ej aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p 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
30 tarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico 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
35 larse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo c n una base acuosa o aceitosa.

añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y 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, 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

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

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 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 pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial

para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. 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 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 tensioactivo, 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
15 seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene 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
20 en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por 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 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
35 mejorador de penetración, p ej la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos

llevan encapsulado el compuesto en una membrana lípida 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 Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. En los ejemplos siguientes se describen formulaciones 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.

Obtención 1

Metil-carbamato de tert-butilo

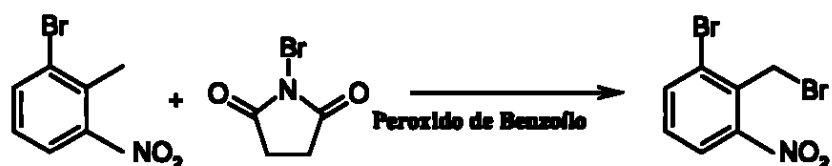


Se enfría a 0°C una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (29,314 g, 134,27 mmoles) en THF (250 ml) y mediante un embudo se le añade metilamina (71 ml, 2M en THF). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 horas, se deja calentar a temperatura ambiente y se elimina el disolvente.

utilizando un evaporador rotatorio Se purifica el residuo resultante por cromatografía flash, obteniéndose metilcarbamato de tert-butilo en forma de aceite pálido (11,518 g, 65%) RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2,73 (d, 3H, $J = 4,93$ Hz),
 5 1,45 (s, 9H)

Obtención 2

1-bromo-2-bromometil-3-nitro-benceno

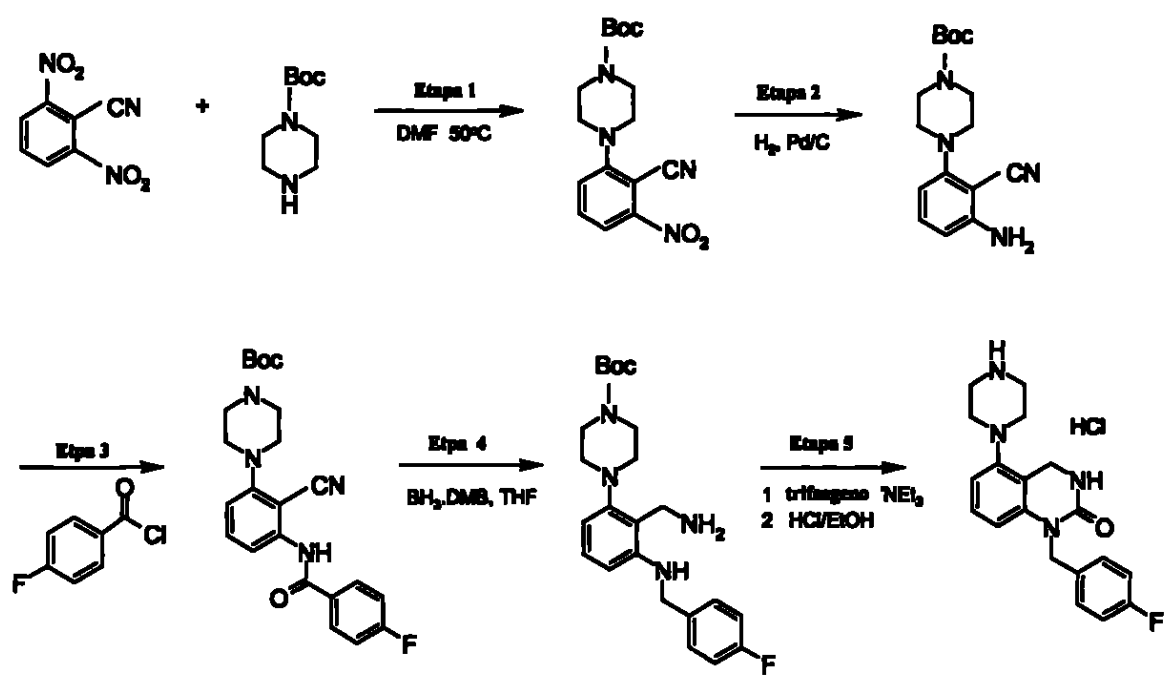


Se calienta a reflujo durante una noche una solución de
 10 1-bromo-2-metil-3-nitro-benceno (16,095 g, 74,5 mmoles), 1-bromo-pirrolidina-2,5-diona (13,26 g, 74,5 mmoles) y peróxido de benzofilo (180 mg, 0,74 mmoles) en CCl_4 (100 ml) Después de eliminar el disolvente utilizando un evaporador rotatorio, se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo Se lava
 15 la fase orgánica con agua y salmuera Se seca la fracción orgánica con $MgSO_4$, se concentra con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por cromatografía flash, obteniéndose el 1-bromo-2-bromometil-3-nitro-benceno en forma de sólido amarillo (17,55 g, 80%) RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ
 20 4,89 (s, 2H), 7,35 (dd, 1H, $J_1 = J_2 = 8,1$ Hz), 7,88 (dd, 2H, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz)

Ejemplo 1

1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona

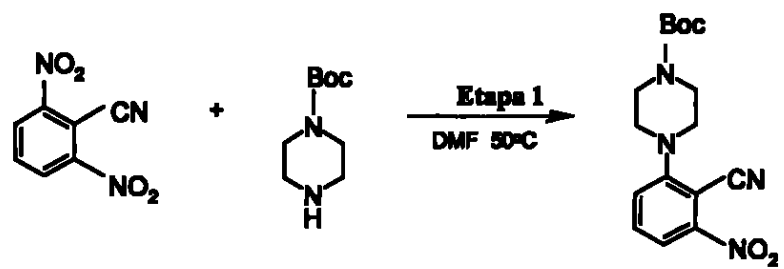
25 Los procedimientos sintéticos descritos en este ejemplo se llevan a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema E



ESQUEMA E

Etapa 1

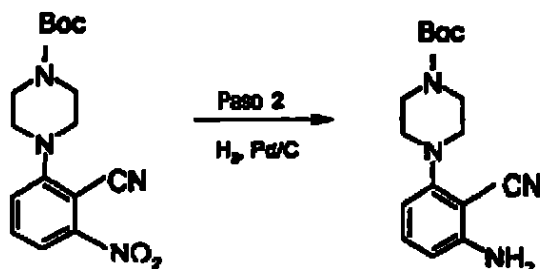
5 4-(2-ciano-3-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



Se añade la 1-BOC-piperazina (piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, 20,0 g, 107,4 mmoles) a una solución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (10,27 g, 53,2 mmoles) en DMF seca (200 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 50 °C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre una mezcla de agua/acetato de etilo. Se lava la fracción orgánica con agua y salmuera. Se seca la fracción orgánica con MgSO₄, se concentra con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por cromatografía flash, obteniéndose el 4-(2-ciano-3-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido anaranjado (12,172 g, 69%) EM (M+H)⁺ 277,1

Etapa 2

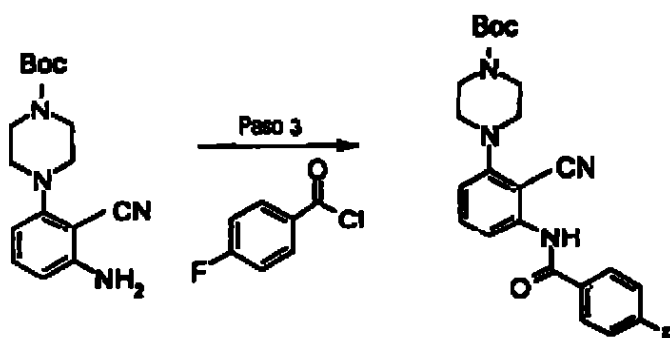
20 4-(3-amino-2-ciano-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



Ter-butyl éster del ácido 4-(2-ciano-3-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico (12 172 g, 36 6 mmol) de la etapa 1 se disolvió en etanol (300 ml) en un frasco Parr. El frasco se limpió con N₂, y se agregó Pd/C (1 3 g). La solución se trató con H₂ en un aparato Parr a 30 20 68 10⁴ Pa durante la noche. La mezcla fue filtrada a través de celita, entonces se lavó con EtOAc. Después de la concentración, el residuo fue purificado mediante cromatografía flash para dar ter-butyl éster del ácido 4-(3-amino-2-ciano-fenil)-piperazin-1-carboxílico (7 585 g, 69%) MS (M+H)⁺ 303 2

Etapa 3

Ter-butyl éster del ácido 4-[2-aminometil-3-(4-fluoro-bencilamino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico



A una solución de ter-butyl éster del ácido 4-(3-amino-2-ciano-fenil)-piperazin-1-carboxílico (0 976 g, 3 23 mmol) y NEt₃ (0 9 ml, 6 48 mmol) en THF (40 ml) se le agregó cloruro de 4-fluoro-benzoilo (0 42 ml, 0 355 mmol). La solución se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante la noche y la mezcla de reacción fue dividida entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua (2x30 ml) y salmuera (30 ml). Después del secado sobre MgSO₄, la fracción orgánica fue concentrada al vacío y el

residuo café resultante fue purificado mediante cromatografía flash para dar ter-butil éster del ácido 4-[2-aminometil-3-(4-fluoro-bencilamino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico como un sólido amarillo (1 189 g, 87%) MS (M+H)⁺ 425 2

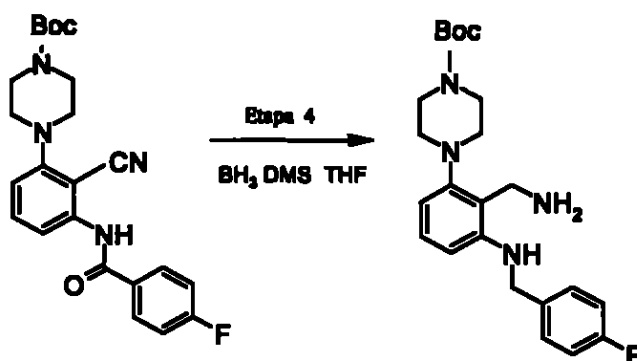
5

Los siguientes compuestos fueron preparados en una forma similar partiendo de ter-butil éster del ácido 4-(3-amino-2-ciano-fenil)-piperazin-1-carboxílico y usando diferentes cloruros de benzoilo

- 10 Ter-butil éster del ácido 4-(3-benzoilamino-2-ciano-fenil)-piperazin-1-carboxílico, MS (M+H)⁺ 407 2,
4-[2-ciano-3-(2-fluor-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 425,2,
4-[2-ciano-3-(3-fluor-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 425,2,
15 4-[2-ciano-3-(3-cloro-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 441,2,
4-[2-ciano-3-(2-cloro-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 441,2,
20 4-[2-ciano-3-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 441,2,
4-[2-ciano-3-(3,4-difluor-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 443,1,
4-[2-ciano-3-(3,4-cloro-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 475,2,
25 4-[2-ciano-3-(2,3-difluor-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 443,1,
4-[2-ciano-3-(2,3-cloro-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M-H)⁻ 473,2,
30 4-[3-(3-cloro-2-fluor-benzoilamino)-2-ciano-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 459,2,
4-[2-ciano-3-(2-metil-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 365,2, y
4-[2-ciano-3-(3-metil-benzoilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo
35

Etapas 4

4-[2-aminometil-3-(2-fluor-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



A una solución de 4-[2-ciano-3-(2-fluorbenzoylamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,282 g, 3,02 mmoles) se le añade $\text{BH}_3 \cdot \text{DEM}$ (10M en THF). Se calienta la mezcla a 70°C en un matraz abierto durante 20 minutos para eliminar el sulfuro de dimetilo, a continuación se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 4 horas. A la solución agitada se le añade lentamente MeOH y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una hora. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se seca la fracción orgánica con MgSO_4 , se concentra con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por cromatografía flash, obteniéndose el 4-[2-aminometil-3-(2-fluor-bencil-amino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (858 mg, 67%), EM $(\text{M}+\text{H})^+$ 415,3.

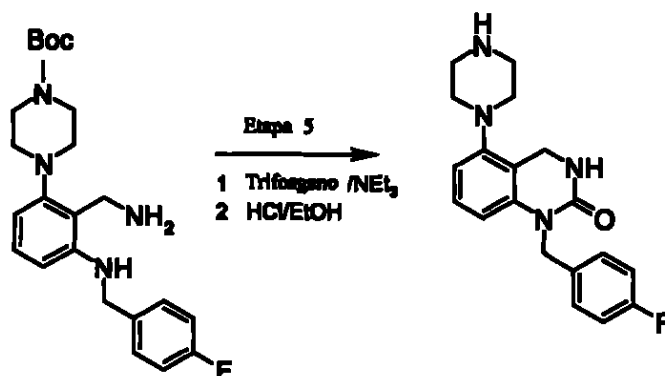
Los compuestos siguientes se obtienen por un método similar

- 4-(2-aminometil-3-bencilamino-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM $(\text{M}+\text{H})^+$ 397,3,
- 4-[2-aminometil-3-(3-fluor-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM $(\text{M}+\text{H})^+$ 415,3,
- 4-[2-aminometil-3-(4-fluor-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM $(\text{M}+\text{H})^+$ 415,3,
- 4-[2-aminometil-3-(2-cloro-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM $(\text{M}+\text{H})^+$ 431,3,
- 4-[2-aminometil-3-(3-cloro-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM $(\text{M}+\text{H})^+$ 431,3,
- 4-[2-aminometil-3-(4-cloro-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM $(\text{M}+\text{H})^+$ 431,3,
- 4-[2-aminometil-3-(2,3-difluor-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM $(\text{M}+\text{H})^+$ 431,3,

- zina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 433,2,
 4-[2-aminometil-3-(3,4-difluor-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 433,2,
 4-[2-aminometil-3-(2,3-dicloro-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 465,2,
 4-[2-aminometil-3-(3,4-dicloro-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 465,2,
 4-[2-aminometil-3-(3-cloro-2-fluor-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 449,2,
 4-[2-aminometil-3-(2-metil-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, EM (M+H)⁺ 411,3, y
 4-[2-aminometil-3-(3-metil-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Etapas 5

- 15 1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona



- Se enfría a 0°C una solución de 4-[2-aminometil-3-(4-fluor-bencilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (255 mg, 0,62 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml) y se le añade NEt₃ (0,19 ml, 1,36 mmoles) y trifosgeno (64 mg, 0,22 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante media hora, se deja calentar a temperatura ambiente y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se seca la fracción orgánica con MgSO₄, se concentra con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por cromatografía flash, obteniéndose el 4-[1-(4-fluor-bencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (179 mg, 66%).

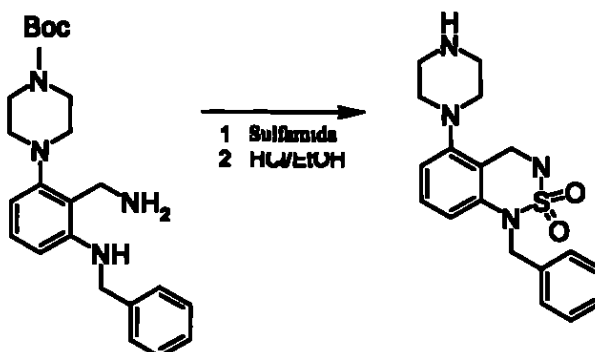
- 27 Se disuelve el 4-[1-(4-fluor-bencil)-2-oxo-1,2,3,4-

- tetrahidro-quinazolin-5-il]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (179 mg, 0,41 mmoles) en 4 ml de etanol. A esta solución se le añade una solución etanólica 2M de ácido clorhídrico (3 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100 °C durante 20 minutos, con lo cual se forma un sólido cristalino. Se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se recogen 77 mg de la sal clorhidrato de la 1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona en forma de polvo ligeramente amarillo, EM (M+H)⁺ 341.
- De modo similar se obtienen los compuestos siguientes:
- sal clorhidrato de la 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 341,
 - sal clorhidrato de la 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 341,
 - sal clorhidrato de la 1-(2-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 357,
 - sal clorhidrato de la 1-(3-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 357,
 - sal clorhidrato de la 1-(4-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 357,
 - sal clorhidrato de la 1-(3,4-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 359,
 - sal clorhidrato de la 1-(2,3-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 359,
 - sal clorhidrato de la 1-(2,3-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 391,
 - sal clorhidrato de la 1-(3,4-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 391,
 - sal clorhidrato de la 1-(3-cloro-2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 375,
 - sal clorhidrato de la 1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 337, y
 - sal clorhidrato de la 1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 337.
- Aplicando el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa 1 el 2,6-dinitro-benzonitrilo por el 4-metil-2,6-dinitro-benzonitrilo, 4-etil-2,6-dinitro-benzonitrilo o 4-trifluormetil-2,6-dinitro-benzonitrilo, se obtienen

los compuestos que se recogen en la tabla 1

Ejemplo 2

2,2-dióxido de 1-bencil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina



5

A un solución de 4-(2-aminometil-3-bencilamino-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (245 mg, 0,62 mmoles, obtenido en la etapa 4 del ejemplo 1) en piridina (6 ml) se le añade sulfamida (178 mg, 1,85 mmoles) A continuación se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante una noche y después se enfría a temperatura ambiente. Se añade a la mezcla una solución 2N de HCl y acetato de etilo y se lava la fase orgánica con una solución 2N de HCl, agua y salmuera. Se seca la fracción orgánica con $MgSO_4$, se concentra con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por cromatografía flash, obteniéndose el producto protegido con un grupo boc, en forma de sólido amarillo (124 mg, 44%). Se disuelve este producto intermedio en 3 ml de etanol, a esta solución se le añade una solución etanólica 2M de ácido clorhídrico (2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a $100^{\circ}C$ durante 20 minutos, con lo cual se genera un sólido cristalino. Se deja enfriar la solución a temperatura ambiente, recogándose 90 mg de la sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-bencil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina en forma de polvo de color blanco mate, EM $(M+H)^+$ 359.

De modo similar se obtienen los compuestos siguientes: sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM $(M+H)^+$ 377; sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(3-fluor-bencil)-5-

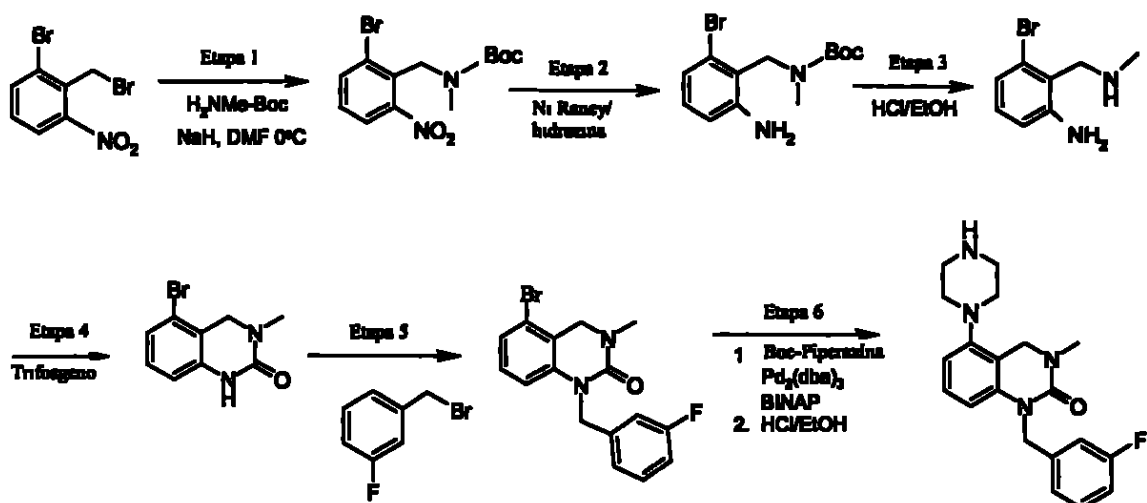
30

- piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM
(M+H)⁺ 377
- sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(4-fluor-bencil)-5-
piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM
5 (M+H)⁺ 377
- sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(2-cloro-bencil)-5-
piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM
(M+H)⁺ 393
- sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(3-cloro-bencil)-5-
10 piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM
(M+H)⁺ 393
- sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(4-cloro-bencil)-5-
piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM
(M+H)⁺ 393
- 15 sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(2,3-difluor-bencil)-
5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM
(M+H)⁺ 395
- sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(3,4-difluor-bencil)-
5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM
20 (M+H)⁺ 395
- sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(2,3-dicloro-bencil)-
5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM
(M+H)⁺ 427
- sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(3,4-dicloro-bencil)-
25 5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM
(M+H)⁺ 427
- sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(3-cloro-2-fluor-
bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadia-
zina, EM (M+H)⁺ 411, y
- 30 sal clorhidrato del 2,2-dióxido de la 1-(2-metil-bencil)-5-
piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM
(M+H)⁺ 373

Ejemplo 3

- 1-(3-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihí-
35 dro-1H-quinazolin-2-ona

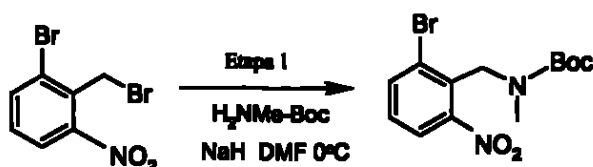
Los procedimientos sintéticos descritos en este ejemplo
se llevan a cabo con arreglo al proceso representado en el
esquema F



ESQUEMA F

Etapa 1

(2-bromo-6-nitro-bencil)-metil-carbamato de tert-butilo



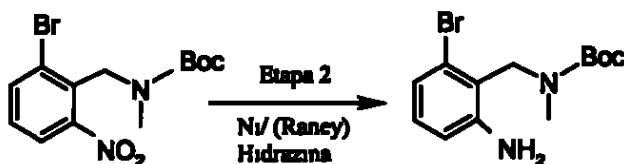
5

A una solución de metil-carbamato de tert-butilo, obtenido en la obtención 1 (5,347 g, 40,76 mmoles), en 200 ml de dimetilformamida anhidra se le añade en porciones a 0°C el hidruro sódico (2 g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 50 mmoles) Se agita la solución con un agitador magnético a 0°C durante 30 minutos, con lo cual se da por finalizada la desgasificación inicial Se añade de una vez el 1-bromo-2-bromometil-3-nitro-benceno (12 g, 40,7 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante una hora Se deja calentar la solución a temperatura ambiente y se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fracciones orgánicas y se lavan con agua y salmuera Se seca la fracción orgánica con MgSO₄ se concentra con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por cromatografía flash, obteniéndose el (2-bromo-6-nitro-bencil)-metil-carbamato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (11,761 g, 84%), EM (M+H)⁺ 345,1

Etapa 2

(2-amino-6-bromo-bencil)-metil-carbamato de tert-butilo

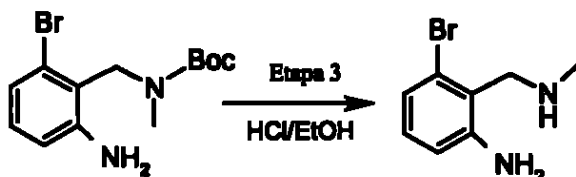
25



A una solución caliente de (2-bromo-6-nitro-bencil)-metil-carbamato de tert-butilo obtenido en la obtención 2 (589 mg, 1,71 mmoles) y una pequeña cantidad (catalíticamente suficiente) de Ni Raney en THF/MeOH (8 ml/9 ml) se le añade H_2NNH_2 (110 μ l, 3,5 mmoles) Se mantiene la solución en ebullición a reflujo, con agitación, durante una hora y se deja enfriar a temperatura ambiente Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava con acetato de etilo Se purifica el líquido filtrado concentrado por cromatografía flash, obteniéndose el (2-amino-6-bromo-bencil)-metil-carbamato de tert-butilo (371 mg, 69%) RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 2,80 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 6,56 (m, 1H), 6,90 (m, 2H)

15 Etapas 3

3-bromo-2-metilaminometil-fenilamina



Se disuelve el (2-amino-6-bromo-bencil)-metil-carbamato de tert-butilo (371 mg) en 50 ml de etanol A esta solución se le añade una solución etanólica 2M de ácido clorhídrico (10 ml) Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 30 minutos, con lo cual se da por finalizada la desprotección Se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se vierte sobre una mezcla de una solución saturada de $NaHCO_3$ y acetato de etilo Se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc y se concentran las fracciones orgánicas, obteniéndose la 3-bromo-2-metilaminometil-fenilamina en forma de aceite marrón (1,938 g, 76%), EM $(M+H)^+$ 217,1

30 Etapas 4

5-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona



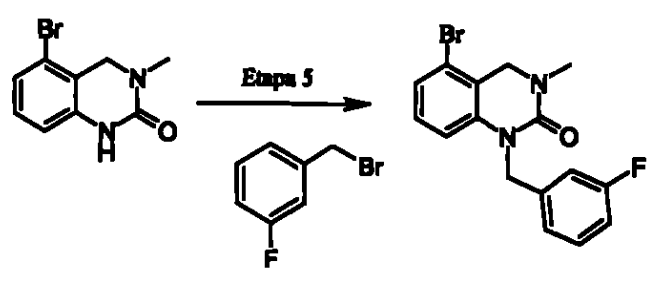
A una solución de 3-bromo-2-metilaminometil-fenilamina (1,153 g, 5,36 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añade a 0°C la NEt₃ (1,5 ml, 10,76 mmoles), trifosgeno (555 mg, 1,87 mmoles)

5 Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Después se elimina el disolvente utilizando un evaporador rotatorio y se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera. Se seca la fracción orgánica con

10 MgSO₄, se concentra con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por cromatografía flash, obteniéndose la 5-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona en forma de sólido blanco (650 mg, 50%), EM (M+H)⁺ 241,1

Etapas 5

15 5-bromo-1-(3-fluor-bencil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona



A una solución de 5-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (132 mg, 0,55 mmoles) en 5 ml de dimetilformamida

20 anhidra se le añade en porciones a 0°C hidruro sódico (33 mg de una suspensión al 60% en aceite mineral, 0,83 mmoles). Se agita la solución con un agitador magnético a 0°C durante 20 minutos, con lo cual se da por finalizada la desgasificación inicial. Se añade de una vez el bromuro de 3-fluorobencilo

25 (0,08 ml, 0,65 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante una hora. Se deja calentar la solución a temperatura ambiente y se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fracciones orgánicas y se

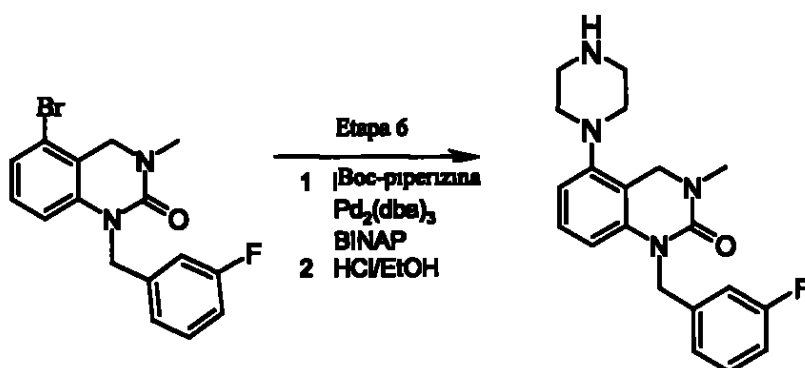
30 lavan con agua y salmuera. Se seca la fracción orgánica con

MgSO₄, se concentra con vacío y se purifica el residuo resultante por cromatografía flash, obteniéndose 156 mg de 5-bromo-1-(3-fluor-bencil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona en forma de sólido amarillo (81%), EM (M+H)⁺ 349,1

- 5 De modo similar se obtienen los compuestos siguientes
- 1-bencil-5-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 333,0
- 5-bromo-1-(2-fluor-bencil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 349,1
- 10 5-bromo-1-(4-fluor-bencil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM (M+H)⁺ 351,1
- 3-(5-bromo-3-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinazolin-1-ilmetil)-benzonitrilo, EM (M+H)⁺ 356,1

Etapas 6

- 15 1-(3-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona



- Se añade una solución de 5-bromo-1-(3-fluor-bencil)-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (156 mg, 0,45 mmoles) y
- 20 1-Boc-piperazina (100 mg, 0,54 mmoles) en 1 ml de tolueno a una mezcla de Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,009 mmoles), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (14 mg, 0,022 mmoles) y NaOt-Bu (65 mg, 0,67 mmoles). Se calienta la solución con agitación a 95°C-100°C durante 1 hora y se deja enfriar a
- 25 temperatura ambiente. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava con acetato de etilo. Se lava el líquido filtrado con agua y salmuera. Se seca la fracción orgánica con MgSO₄, se concentra con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por cromatografía de capa fina
- 30 (CCF) preparativa, obteniéndose 72 mg del 4-[1-(3-fluor-bencil)-3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il]-pipe-

razina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (75 mg, 35%)

Se disuelve el 4-[1-(3-fluor-bencil)-3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (75 mg, 0,16 mmoles) en 4 ml de etanol. A esta solución se le añade una solución etanólica 2 M de ácido clorhídrico (2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 20 minutos, con lo cual se forma un sólido cristalino. Se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se recogen 45 mg de la sal clorhidrato de la 1-(3-fluorbencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona en forma de polvo ligeramente amarillo, EM (M+H)⁺ 355

De modo similar se obtienen los compuestos siguientes:
sal clorhidrato de la 1-bencil-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM 337 (M+H)⁺,
sal clorhidrato de la 1-(2-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM 355 (M+H)⁺,
sal clorhidrato de la 1-(4-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM 355 (M+H)⁺, y
sal clorhidrato del 3-(3-metil-2-oxo-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-2H-quinazolin-1-ilmetil)-benzonitrilo, EM 362 (M+H)⁺

Utilizando en la etapa 1 las aminas oportunamente protegidas en lugar del metil-carbamato de tert-butilo se obtienen los compuestos siguientes

Sal de clorhidrato de 3-etil-1-(4-fluoro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 368 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 2-(1-bencil-2-oxo-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-acetamida MS 379 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-bencil-3-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 350 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 2-[1-(3-fluoro-bencil)-2-oxo-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-2-ona] MS 398 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-bencil-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 364 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-(2-fluoro-bencil)-3-isopropil-5-

piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 382
(M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-3-isopropil-5-
piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 398

5 (M+H)⁺,

Sal de clorhidrato de 1-(2,3-difluoro-bencil)-3-
isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
MS 400 (M+H)⁺,

10 Sal de clorhidrato de 1-(4-fluoro-bencil)-3-isopropil-5-
piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 382
(M+H)⁺,

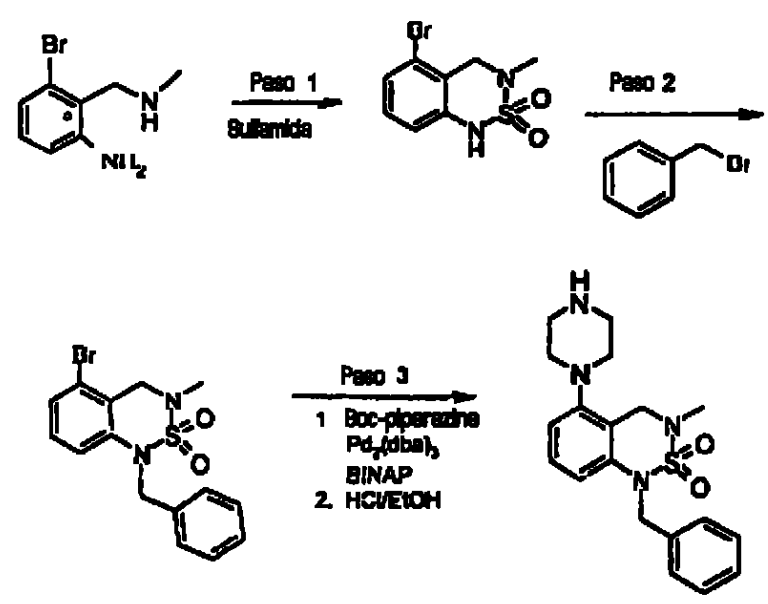
Sal de clorhidrato de 1-(3-fluoro-bencil)-3-isopropil-5-
piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MS 382
(M+H)⁺,

15

Ejemplo 4

Sal de clorhidrato de 2,2-dióxido de 1-bencil-3-metil-5-
piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina MS 373
(M+H)⁺,

20 Los procedimientos descritos en este Ejemplo se realizaron de
acuerdo al proceso mostrado en el Esquema G

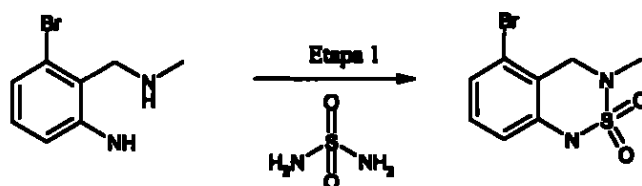


ESQUEMA G

25

Etapa 1

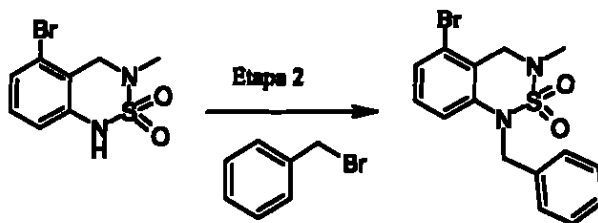
2,2-di(óxido de la 5-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-benzo-
[1,2,6]tiadiazina



A una solución de 3-bromo-2-metilaminometil-fenilamina de la etapa 3 del ejemplo 3 (2,615 g, 12,2 mmoles) en piridina (50 ml) se le añade sulfamida (3,5 g, 36,4 mmoles). Se calienta la solución a reflujo durante una noche y se reparte la mezcla reaccionante enfriada entre una solución acuosa 2N de HCl y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución 2N de HCl, agua, salmuera. Se seca la fracción orgánica con MgSO_4 , se concentra con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por cromatografía flash, obteniéndose el 2,2-dióxido de la 5-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina en forma de sólido blanco (2,32 g, 69%), EM $(\text{M}+\text{H})^+$ 277,1.

Etapa 2

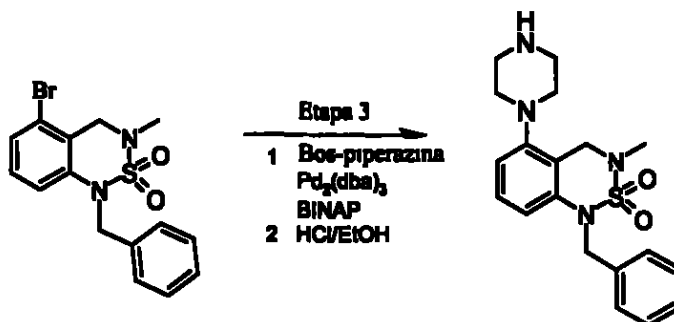
2,2-dióxido de la 1-bencil-5-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina



Se aplica el procedimiento de bencilación de la etapa 5 del ejemplo 3 para obtener el 2,2-dióxido de la 1-bencil-5-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM 367,0 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Etapa 3

2,2-dióxido de la 1-bencil-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina

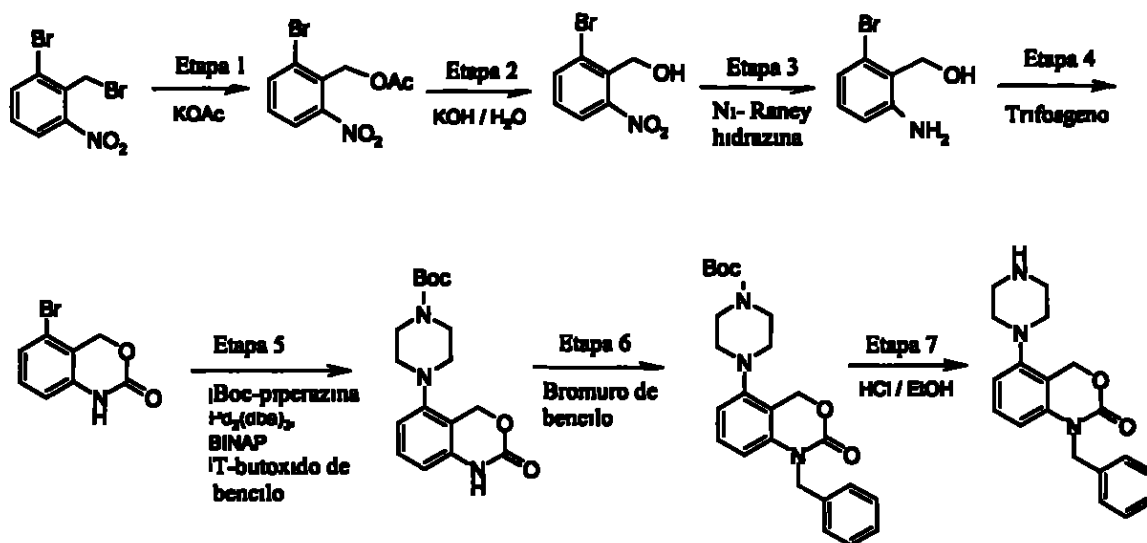


Se aplica el procedimiento de aminación por adición cruzada de la etapa 6 del ejemplo 3 para obtener el 2,2-di-óxido de la 1-bencil-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina, EM 373 (M+H)⁺

5 Ejemplo 5

1-bencil-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

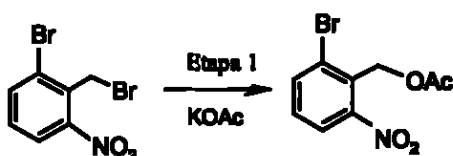
Los procedimientos sintéticos descritos en este ejemplo se llevan a cabo con arreglo al proceso representado en el
10 esquema H



ESQUEMA H

Etapas 1

acetato de 2-bromo-6-nitro-bencilo



15

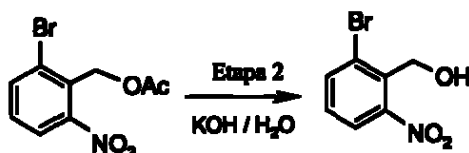
A una solución de 1-bromo-2-bromometil-3-nitro-benceno (3,39 g, 11,53 mmoles) en DMF (50 ml) se le añade el KOAc (7,6 g, 77,4 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante una hora. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera y se seca con MgSO₄. Se obtiene el acetato de 2-bromo-6-nitro-bencilo (3,1 g) en forma de aceite marrón después de efectuar una concentración con vacío (~100%). RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,06 (s, 3H),
20 5,46 (s, 2H), 7,377 (t, J = 8,1 Hz), 7,778 (dd, J = 1,23 Hz,

25

8,14 Hz), 7,856 (dd, $J = 1,23$ Hz, 8,07 Hz)

Etapas 2

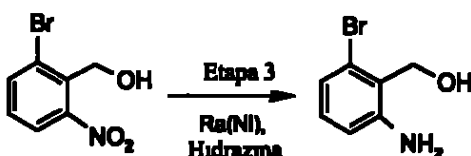
2-bromo-6-nitro-fenilmetanol



5 A una solución de acetato de 2-bromo-6-nitro-bencilo (536 mg, 1,96 mmoles) en agua (20 ml) se le añade una solución de KOH (al 10%, 1,5 ml) Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante una noche Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo Se reúnen los extractos, se tratan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío, obteniéndose el (2-bromo-6-nitro-fenil)-metanol (389 mg, 86%) en forma de sólido amarillo RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4,93 (d, $J = 7,43$ Hz), 7,354 (t, $J = 8,10$ Hz), 7,84 (dd, $J = 1,23$ Hz, 8,17 Hz), 7,89 (dd, $J = 1,22$ Hz, 8,03 Hz)

Etapas 3

(2-amino-6-bromo-fenil)-metanol



A una solución caliente de de (2-bromo-6-nitro-fenil)-metanol (751 mg, 3,24 mmoles) y una cantidad catalíticamente suficiente de níquel Raney en THF/MeOH (10 ml/10 ml) se le añade H_2NNH_2 (0,2 ml, 6,37 mmoles) Se mantiene la solución reaccionante en ebullición a reflujo, con agitación, durante una hora y después se enfría a temperatura ambiente Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava con acetato de etilo Se purifica el líquido filtrado concentrado por cromatografía flash, obteniéndose el (2-amino-6-bromo-fenil)-metanol (549 mg, 84%), EM 202,1 ($M+H$) $^+$

Etapas 4

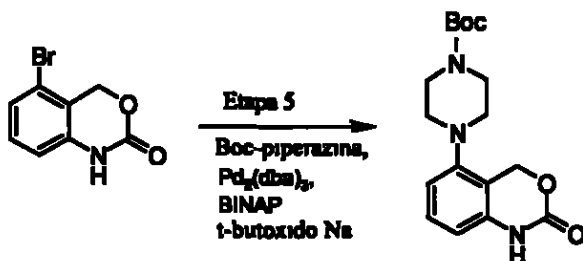
5-bromo-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



Se calienta a 50°C durante una hora una solución de (2-amino-6-bromo-fenil)-metanol (549 mg, 2,72 mmoles) y trifosgeno (282 mg, 0,95 mmoles) en THF (20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se seca la solución orgánica con MgSO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose la 5-bromo-1,4-dihidro-benzo[d]-[1,3]oxazin-2-ona (582 mg, 94%) en forma de sólido blanco, EM 226,1 (M-H)⁻.

Etapas 5

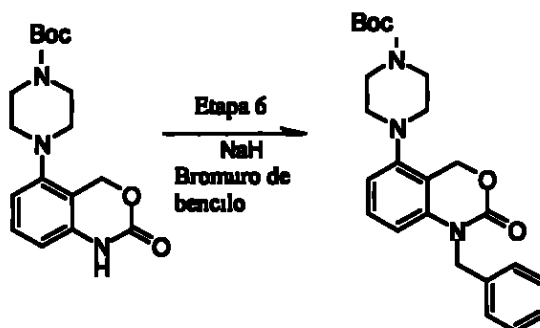
4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



Se añade una solución de 5-bromo-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona (96 mg, 0,42 mmoles) y 1-Boc-piperazina (100 mg, 0,54 mmoles) en 2 ml de tolueno a una mezcla de Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,009 mmoles), BINAP (13 mg, 0,022 mmoles), NaOt-Bu (121 mg, 1,26 mmoles). Se calienta la solución reaccionante con agitación a 95°C-100°C durante 4 horas y después se deja enfriar a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava con acetato de etilo. Se lava el líquido filtrado con agua y salmuera e seca la fracción orgánica con MgSO₄, se concentra con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por CCF preparativa, obteniéndose 43 mg del 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (31%).

Etapas 6

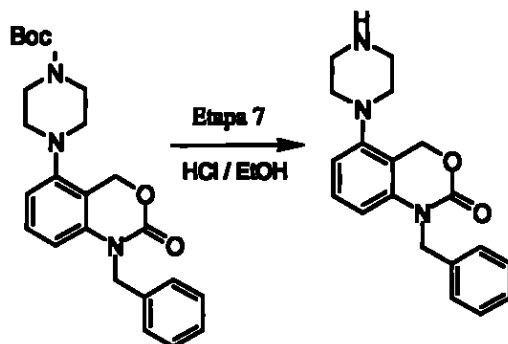
1-bencil-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



A una solución de 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d]-
[1,3]oxazin-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (43
mg, 0,13 mmoles) en 2 ml de dimetilformamida anhidra se le
5 añade en porciones a 0°C hidruro sódico (8 mg de una suspen-
sión al 60% en aceite mineral, 0,2 mmoles) Se agita la
solución con un agitador magnético a 0°C durante 20 minutos,
con lo cual se da por finalizada la desgasificación inicial
Se añade de una vez el bromuro de bencilo (0,02 ml, 0,17
10 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante una
hora Se deja calentar la solución a temperatura ambiente y
se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de
etilo Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se
reúnen las fracciones orgánicas y se lavan con agua y sal-
15 muera Se seca la fracción orgánica con $MgSO_4$, se concentra
con vacío y se purifica el residuo marrón resultante por CCF
preparativa, obteniéndose 33 mg del 4-(1-bencil-2-oxo-1,4-
dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-5-il)-piperazina-1-carboxilato
de tert-butilo en forma de sólido blanco (60%), EM 424
20 (M+H)⁺

Etapa 7

1-bencil-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxa-
zin-2-ona



25 Se disuelve el 4-(1-bencil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo-
[d][1,3]oxazin-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

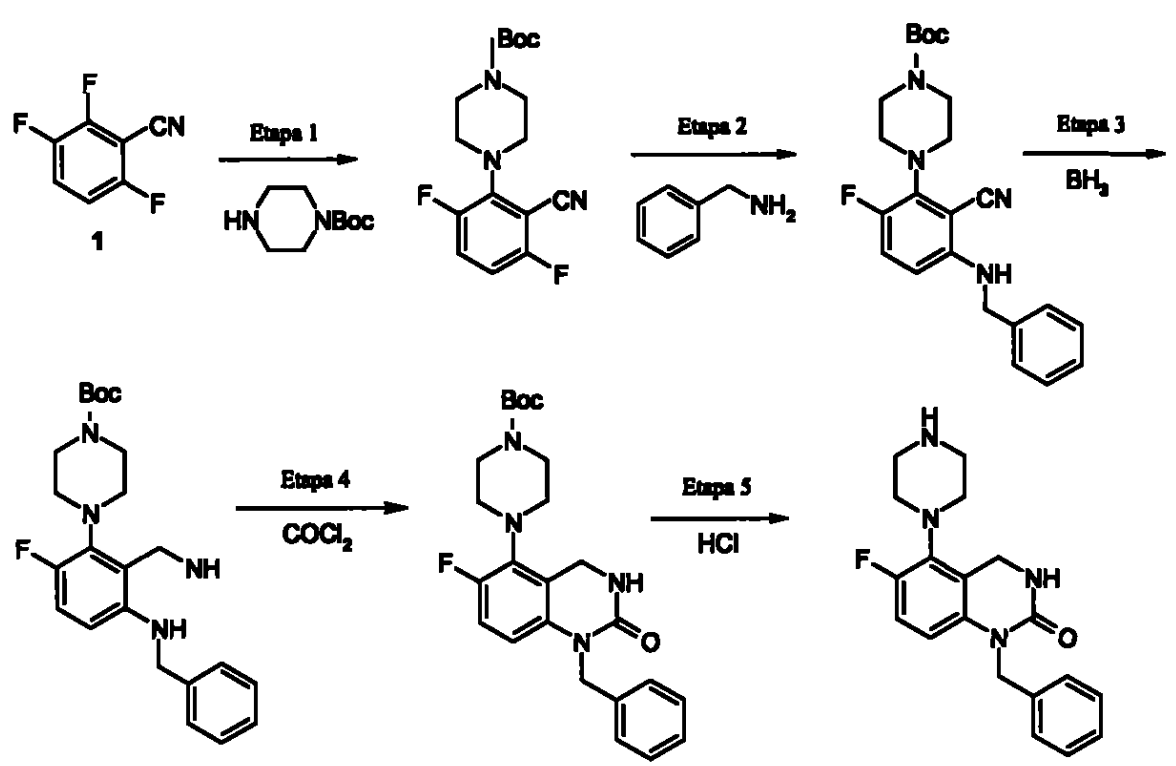
(33 mg, 0,08 mmoles) en 4 ml de etanol A esta solución se le
 añade una solución etanólica 2 M de ácido clorhídrico (1 ml)
 Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 20
 minutos, con lo cual se forma un sólido cristalino Se deja
 5 enfriar la solución a temperatura ambiente, recogiénose 13
 mg de la sal clorhidrato de la 1-bencil-5-piperazin-1-il-1,4-
 dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona en forma de polvo ligera-
 mente amarillo EM 324 (M+H)⁺

De modo similar se obtienen los compuestos siguientes
 10 sal clorhidrato de la 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-
 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona, EM 342 (M+H)⁺, y
 sal clorhidrato de la 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-
 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona, EM 342 (M+H)⁺

Ejemplo 6

15 1-bencil-6-fluor-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quina-
zolin-2-ona

Los procedimientos sintéticos descritos en este ejemplo
 se llevan a cabo con arreglo al proceso representado en el
 esquema I

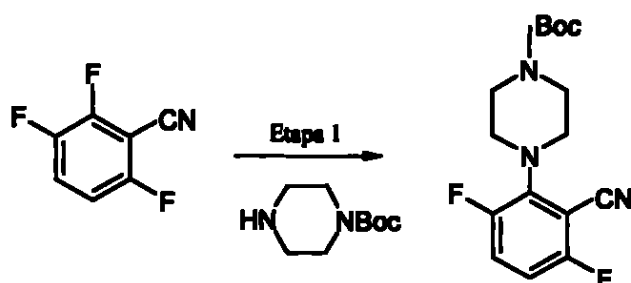


20

ESQUEMA I

Etapas 1

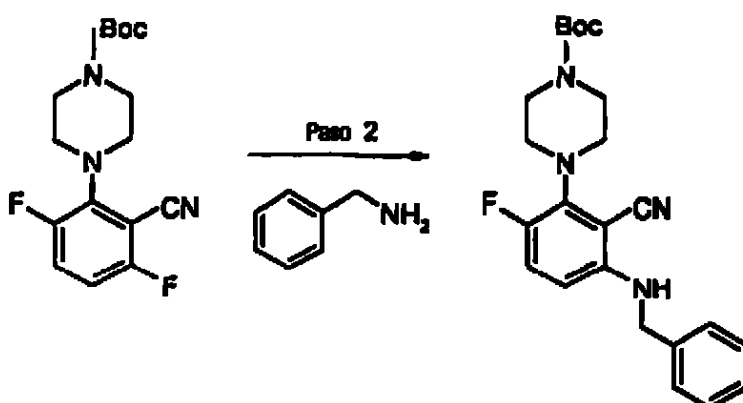
4-(2-ciano-3,6-difluor-fenil)-piperazina-1-carboxilato
de tert-butilo



A 1,0 g (6,36 mmoles) de 2,3,6-trifluorbenzonitrilo disuelto en 10 ml de DMF se le añaden 1,05 g (1,2 eq , 7,63 mmoles) de carbonato potásico y 1,18 g (1 eq , 6,36 mmoles) de piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. Se agita la mezcla durante 30 minutos para completar la reacción, se reparte entre acetato de etilo y agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. Por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano se obtienen 665 mg de 4-(2-ciano-3,6-difluor-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo.

Etapas 2

4-(3-bencilamino-2-ciano-6-fluor-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



15

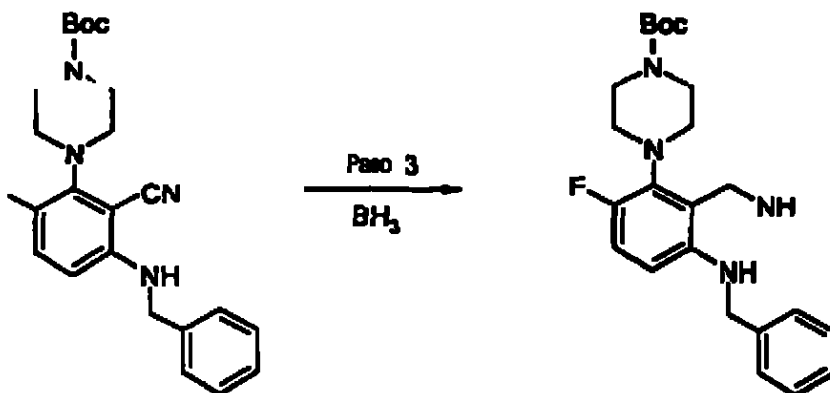
A 665 mg (2,03 mmol) de ter-butyl éster del ácido 4-(2-ciano-3,6-difluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico disuelto en 10 mL de DMF se le agregaron 560 mg (2 eq 4,06 mmol) de carbonato de potasio y 243 μ L (1,1 eq , 2,22 mmol) de bencilamina. La mezcla se calentó hasta 100°C por 5 días, se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El ter-butyl éster del ácido 4-(3-bencilamino-2-ciano-6-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico (288 mg) se

25

precipitó de diclorometano/hexanos

Etapa 3

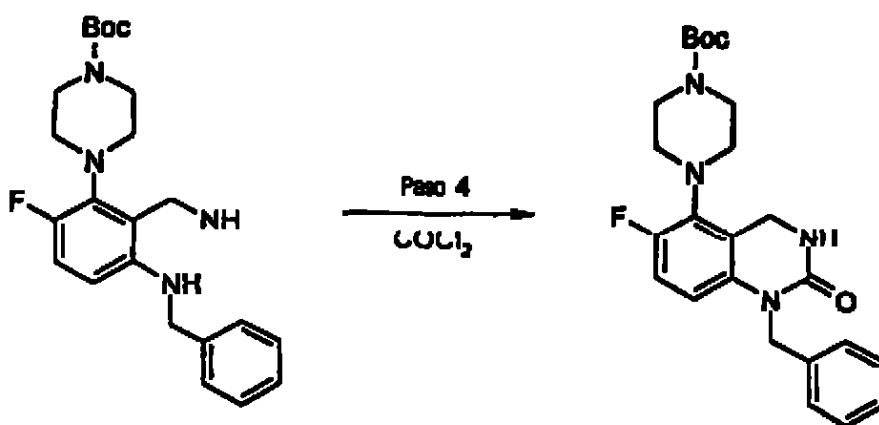
5 Ter-butil éster del ácido 4-(2-aminometil-3-bencilamino-6-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico



A 288 mg (0.7 mmol) de ter-butil éster del ácido 4-(3-bencilamino-2-ciano-6-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico
 10 disuelto en 7 mL de tetrahidrofurano se le agregó 1.4 mL (2 eq, 1.4 mmol, 1M en tetrahidrofurano) de borano. La mezcla se sometió a reflujo 10 horas y se extinguió con metanol, se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato
 15 de magnesio y se concentró para dar el ter-butil éster del ácido 4-(2-aminometil-3-bencilamino-6-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico crudo que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 Etapa 4

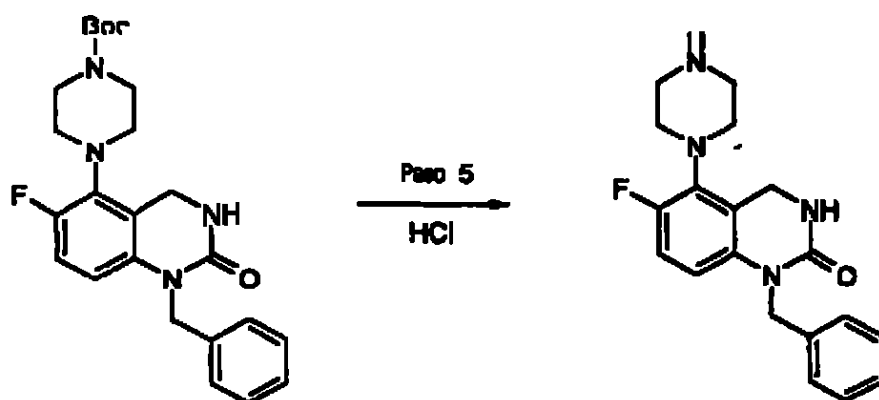
Ter-butil éster del ácido 4-(1-bencil-6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-guinazolin-5-il)-piperazin-1-carboxílico



El ter-butyl éster del ácido 4-(2-aminometil-3-bencilamino-6-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico crudo de la etapa 3 se disolvió en 10 mL de diclorometano y se enfrió hasta 0°C. Se agregó trietilamina (293 μ L, 3 eq, 2.1 mmol) y 69 mg (1 eq, 0.233 mmol) de trifosgeno. La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía de columna, eluyendo con acetona/diclorometano produjo 141 mg del ter-butyl éster del ácido 4-(1-bencil-6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-5-yl)-piperazin-1-carboxílico.

Etapa 5

15 1-bencil-6-fluoro-5-piperazin-1-yl-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona



20 Se disolvió ter-butyl éster del ácido 4-(1-bencil)-6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-5-yl)-piperazin-1-carboxílico (141 mg) en 4 mL de HCl 2N/etanol y se calentó

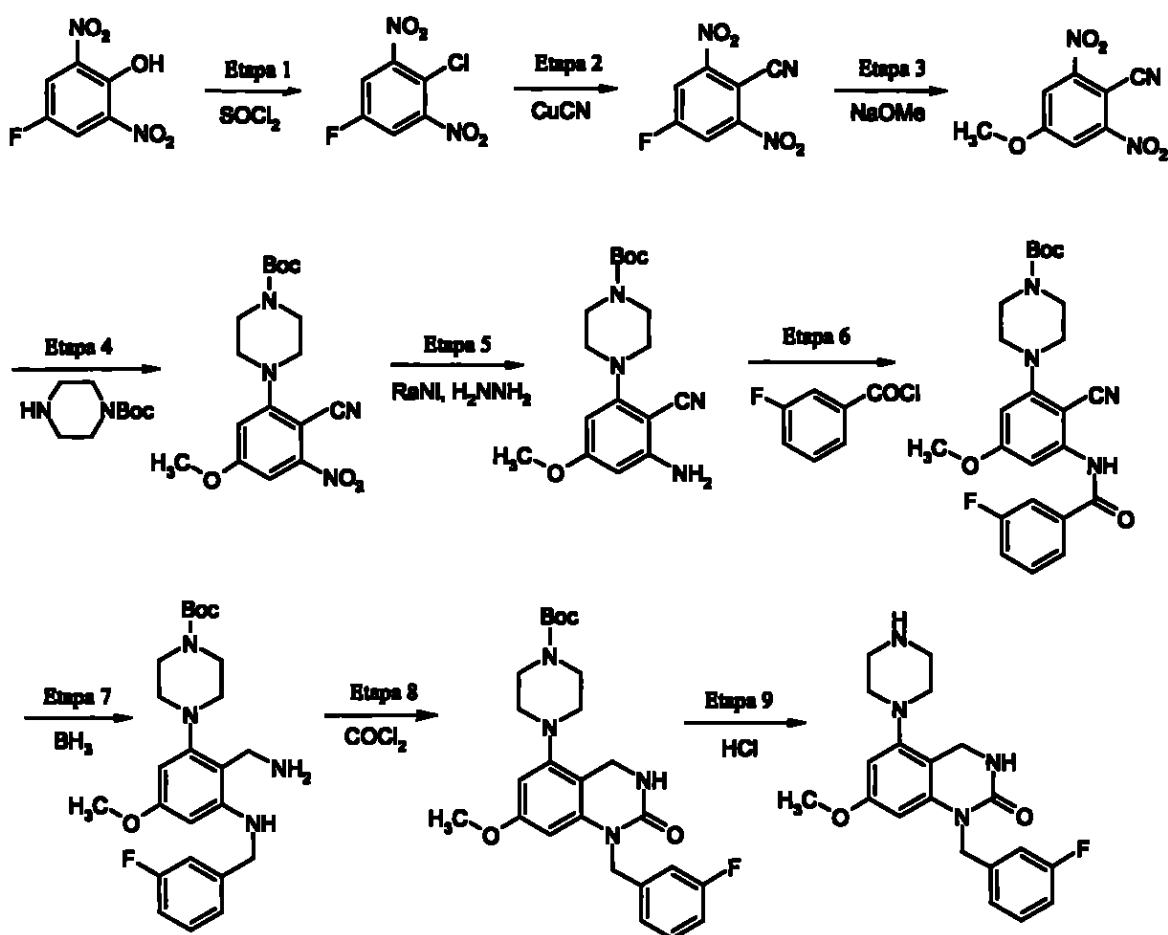
hasta 80°C por 20 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó dietil éter, precipitando 115 mg de clorhidrato de 1-bencil-6-fluoro-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona MP 285-290 °C MS 341 (M+H)⁺

Ejemplo 7

1-(3-fluoro-bencil)-7-metoxi-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona

10

Los procedimientos sintéticos de este Ejemplo se realizaron de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema J

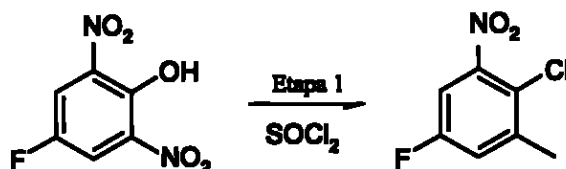


ESQUEMA J

15

Etapas 1

2-cloro-5-fluor-1,3-dinitro-benceno



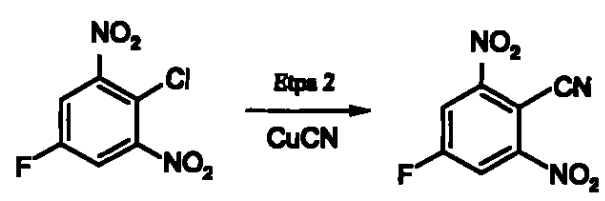
A 1,9 ml (24,74 mmoles) de dimetilformamida disueltos

en 20 ml de benceno se les añaden 2,7 ml (37,11 mmoles) de cloruro de tionilo Se agita la mezcla durante 10 minutos y se le añaden 5,0 g (24,74 mmoles) de 4-fluor-2,6-dinitrofenol Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 6 horas, se enfría y se concentra a presión reducida Se recristaliza el residuo en etanol, obteniéndose el 2-cloro-5-fluor-1,3-dinitro-benceno (5,39 g)

Etapas 2

4-fluor-2,6-dinitrobenzonitrilo

10



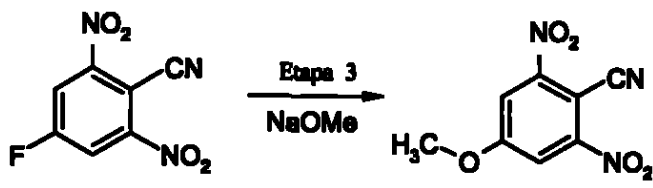
15

A 5,39 g (24,44 mmoles) de 2-cloro-5-fluor-1,3-dinitro-benceno disueltos en 20 ml de dimetilformamida se les añaden 2,63 g (1,2 eq , 29,27 mmoles) de cianuro de cobre Se agita la mezcla a 140°C durante 2 horas, se enfría y se reparte entre acetato de etilo y agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra a presión reducida Por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/hexano se obtienen 1,44 g de 4-fluor-2,6-dinitrobenzonitrilo

Etapas 3

20

4-metoxi-2,6-dinitrobenzonitrilo



25

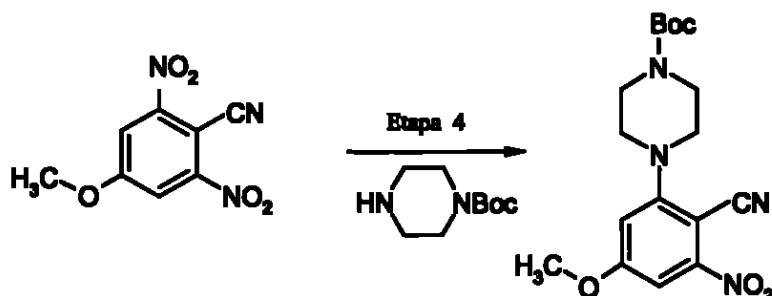
A 1,92 g (9,11 mmoles) de 4-fluor-2,6-dinitrobenzonitrilo disueltos en 20 ml de metanol y 3 ml de dimetilformamida a 0°C se les añaden durante 1 hora 1,87 ml (1 eq , 4,87 M en metanol) de metóxido sódico Se agita la mezcla a 0°C durante una hora más, se reparte entre acetato de etilo y agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra a presión reducida Por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/hexano se obtienen 1,32 g del 4-metoxi-2,6-dinitrobenzonitrilo

30

Etapas 4

4-(2-ciano-5-metoxi-3-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxi-

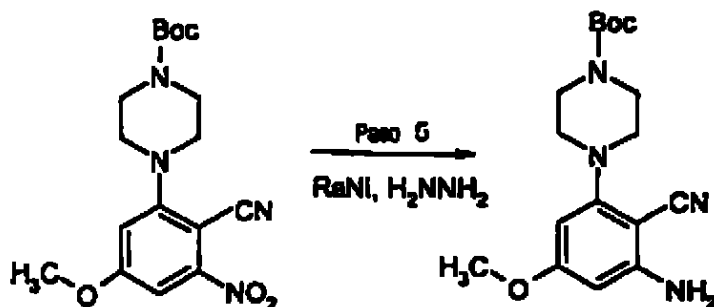
lato de tert-butilo



A 1,32 g (5,92 mmoles) del 4-metoxi-2,6-dinitrobenzo-
nitrilo disueltos en 8 ml de dimetilformamida se les añaden
5 2,2 g (2 eq , 11,83 mmoles) de piperazina-1-carboxilato de
tert-butilo Se calienta la mezcla a 50°C y se agita durante
una noche, después se reparte entre acetato de etilo y agua,
se seca con sulfato magnésico y se concentra a presión
reducida Por cromatografía de columna eluyendo con acetato
10 de etilo/hexano se obtienen 1,48 g de 4-(2-ciano-5-metoxi-3-
nitro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Etap 5

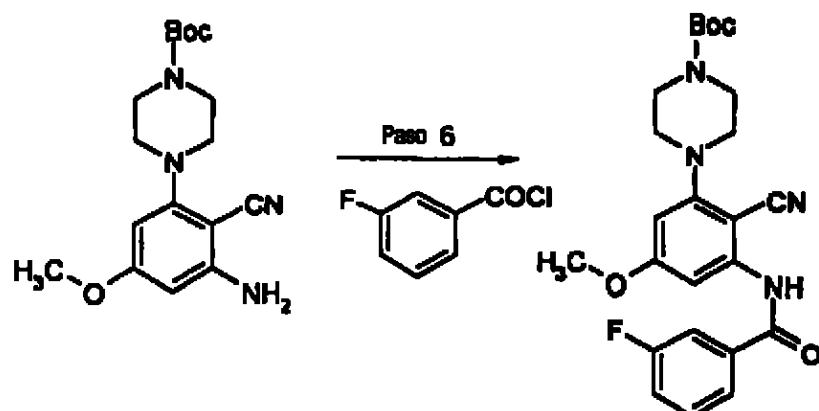
Ter-butyl éster del ácido 4-(3-amino-2-ciano-5-metoxi-
15 fenil)piperazin-1-carboxílico



A 370 mg (1 02 mmol) de ter-butyl éster del ácido 4-(2-
20 ciano-5-metoxi-3-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico
disuelto en 5 mL de etanol y 5 mL de acetato de etilo, se
agregó hidrazina La mezcla se agitó 30 minutos hasta
terminación, se filtró a través de celita y se concentró a
presión reducida para dar 300 mg de ter-butyl éster del ácido
25 4-(3-amino-2-ciano-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico
crudo

Etapas 6

Ter-butyl éster del ácido 4-(3-benzoylamino-2-ciano-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico



5

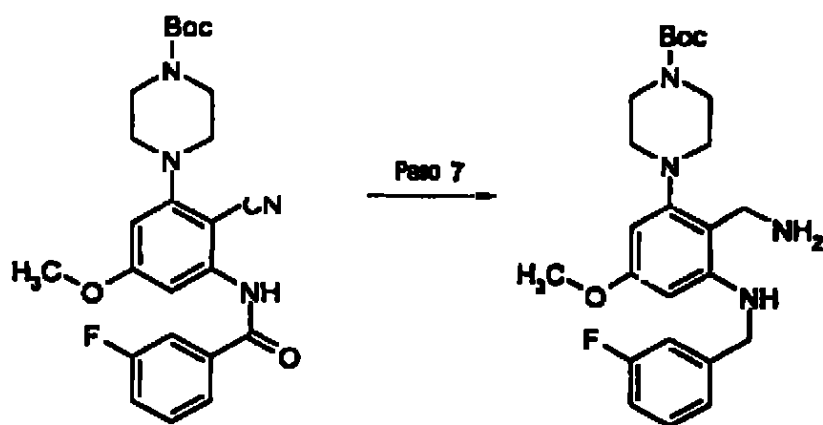
A 300 mg (0.856 mmol) del producto crudo 11 disuelto en 10 mL de diclorometano se le agregó 138 μ L (2 eq, 1.71 mmol) de piridina seguido por 104 μ L (1 eq, 0.856 mmol) de cloruro de fluorobenzoylo. La mezcla se agitó 1 hora, se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos produjo 186 mg del ter-butyl éster del ácido 4-(3-benzoylamino-2-ciano-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

15

Etapas 7

Ter-butyl éster del ácido 4-(2-aminometil-3-bencilamino-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico

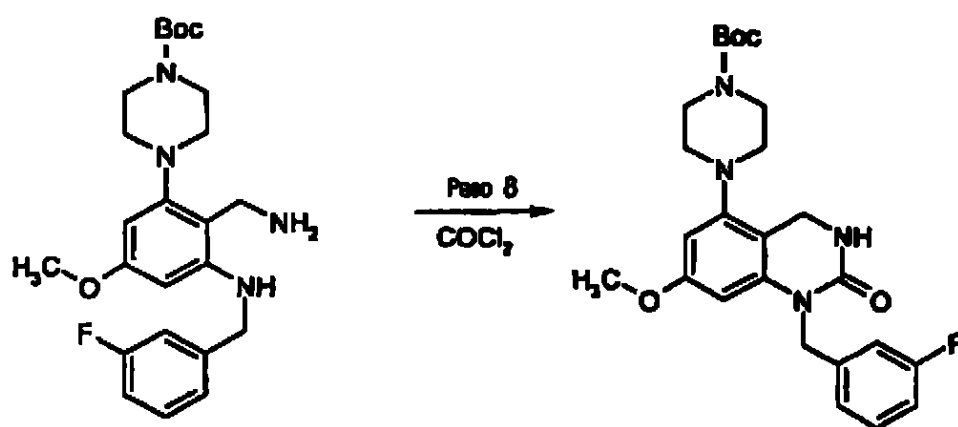
20



A 186 mg (0.39 mmol) del tert-butil éster del ácido 4-(3-benzoylamino-2-ciano-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico disuelto en 10 mL de tetrahidrofurano se le
 5 agregó borano 1.57 mM (4 eq, 1.57 mmol) (1M en tetrahidrofurano). La mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche, se enfrió y extinguió con metanol, se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 153 mg
 10 del tert-butil éster del ácido 4-(2-aminometil-3-bencilamino-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Etapas 8

Ter-butil éster del ácido 4-[1-(3-fluoro-bencil)-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il]-piperazin-1-carboxílico
 15

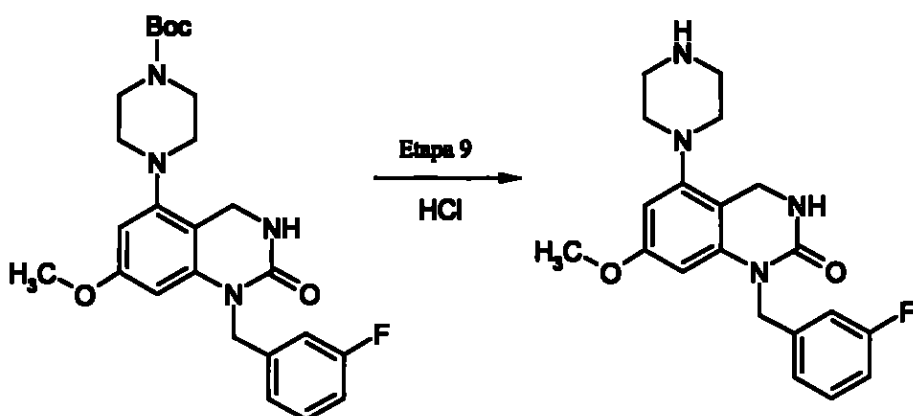


El tert-butil éster del ácido 4-(2-aminometil-3-bencilamino-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico (153 mg)
 20 se disolvió en 6 mL de diclorometano y se enfrió hasta 0°C

Se agregaron trietilamina (138 μ L, 3 eq , 0 99 mmol) y 33 mg (1 eq , 0 11 mmol) de trifosgeno La reacción se agitó por 30 minutos La mezcla fue dividida entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida La cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos produjo 43 mg del ter-butyl éster del ácido 4-[1-(3-fluoro-bencil)-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il]-piperazin-1-carboxílico

10 Etapas 9

1-(3-fluor-bencil)-7-metoxi-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona



Se disuelve el 4-[1-(3-fluor-bencil)-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-5-il]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (43 mg) en 4 ml de HCl 2N en etanol y se calienta a 80°C durante 20 minutos Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade éter, precipitando 18 mg de 1-(3-fluor-bencil)-7-metoxi-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, EM 371 (M+H)⁺

Ejemplo 8

Los preparados farmacéuticos para la administración por diversas vías se formulan del modo indicado en las tablas El término "ingrediente activo" o "principio activo" empleado en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I

Composición para la 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 unos 100 mg cada una, una cápsula equivale aproximadamente la dosis diaria total

Composición para la 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 utilizando un disolvente, por ejemplo metanol A continuación se seca la formulación y se prensa para obtener tabletas (que contienen unos 20 mg de principio activo) en una máquina idónea

Composición para la 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	hasta 100 ml

- 10 Se mezclan los ingredientes para formar una solución destinada a la administración oral

Formulación parenteral

Ingrediente	% p/p
principio activo	0,25 g
cloruro sódico	hasta isotonía

agua para inyección	100 ml
---------------------	--------

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

Formulación de supositorio

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

Se funden los ingredientes juntos y se mezclan sobre un
10 baño de vapor, se vierte la mezcla en moldes, con capacidad para un peso total de 2,5 g

Formulación tópica

Ingrediente	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 (hidroxí-anisol butilado)	0,01
agua	hasta 100

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

Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan diversas suspensiones acuosas que contengan
20 aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de principio

activo como formulaciones de nebulizador nasal Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, etcétera Puede añadirse ácido clorhídrico para
5 ajustar el pH Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de nebulización nasal, que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas

10 Ejemplo 9

Estudios de fijación de radioligando

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

La actividad de fijación de compuestos de esta invención "in vitro" se determina del modo siguiente Se efectúan
15 por duplicado determinaciones de afinidad de ligando 5-HT₆ mediante la fijación en competencia de LSD- [H³] en membranas celulares derivadas de células HEK293 que expresan de modo estable el receptor recombinante 5-HT₆ humano Se efectúan
20 por duplicado determinaciones de afinidad de ligando 5-HT_{2A} mediante la fijación en competencia de cetanserina- [H³] (3-(2-(4-(4-fluorbenzoil)piperidino)etil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinadiona) en membranas celulares derivadas de células CHO-K1 que expresan de modo estable el receptor recombinante 5-HT_{2A}
25 humano Las membranas se preparan a partir de las líneas celulares HEK293 con arreglo al método descrito por Monsma y col , Molecular Pharmacology, vol 43, pp 320-327, 1993 y a partir de las líneas celulares CHO-K1 por el método descrito por Bonhaus y col , Br J Pharmacol Jun 115(4), 622-8,
30 1995

Para la estimación de la afinidad del receptor 5-HT₆, todas las determinaciones se hacen en un tampón de ensayo que contiene 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 1 mM ácido ascórbico, pH 7,4 a 37°C, en un volumen de reacción de 250
35 microlitros Para la estimación de la afinidad del receptor 5-HT_{2A}, todas las determinaciones se hacen en un tampón de ensayo que contiene 50 mM Tris-HCl, 5 mM de ácido ascórbico, 4 mM de CaCl₂, pH 7,4 a 32°C, en un volumen de reacción de

172

250 microlitros

Se incuban los tubos de ensayo que contienen LSD-[H³] o cetanserina-[H³] (5 nM), ligando competidor, y la membrana en un baño de agua en agitación durante 75 min a 37°C (para el 5-HT₆) o durante 60 min a 32°C (para el 5-HT_{2A}), se filtran sobre placas Packard GF-B (pre-impregnadas con 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] o la cetanserina-[H³] fijados mediante recuento radiactivo por minuto, empleando un aparato Packard TopCount.

Se cuantifica el desplazamiento del LSD-[H³] o la cetanserina-[H³] de los sitios de fijación ajustando los datos de concentración-fijación a una ecuación lógica de 4 parámetros.

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

en la que Hill es la pendiente de Hill, [ligand] es la concentración de radioligando competidor e IC₅₀ 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 Bmax y los parámetros basales.

Aplicando los procedimientos de este ejemplo se ensayan los compuestos de la fórmula I y se constata que son antagonistas del 5-HT₆ y/o del 5-HT_{2A}. Por ejemplo, el compuesto 1-(2,3-difluor-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona presenta un pK_i de aproximadamente 9,89 para el receptor 5-HT₆ y el 1-(3-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-7-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona presenta un pK_i de aproximadamente 8,89 para el receptor 5-HT_{2A}.

Ejemplo 10

Mejora cognitiva

Las propiedades de mejora cognitiva de los compuestos de la invención se ponen a prueba en un modelo cognitivo animal: el modelo del trabajo de reconocimiento de objetos.

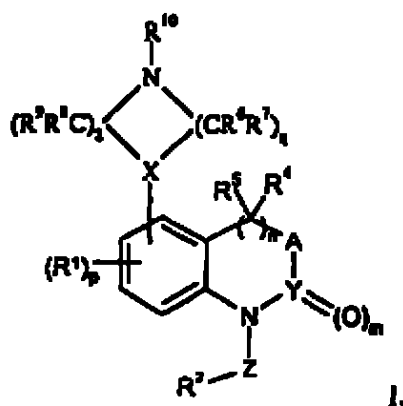
735

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 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 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 método propuesto por Ennaceur, A , Delacour, J , A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats 1
15 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 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
25 Dichas modificaciones están contempladas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas

Reivindicaciones

1 Un compuesto de la formula (I)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

Y e a C o S,

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

10 n e s 1 o 2,

p es de 0 a 3,

q es de 1 a 3,

Z es $-(CR^aR^b)_r-$ o $-SO_2-$, en donde r es de 0 a 2 y cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo,

15

 $\chi_{\text{ев}} \text{CH} \circ \text{N},$

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

20

R² es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
opcionalmente sustituido con la condición que R² no es fenilo
25 sustituido por un grupo formamídinilo,

25

A es $-NR^3-$ o $-O-$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, acilo, amidoalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo,

30

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o

alquilo, o uno de R^4 y R^5 junto con sus carbonos compartidos pueden formar un anillo de 3 a 6 eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno, y

5 cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^6 y R^7 junto con R^{10} y los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones, o uno de R^6 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7
10 eslabones, o uno de R^6 y R^7 junto con uno de R^8 y R^9 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 3 a 7 eslabones

2 El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1

15 3 El compuesto de la reivindicación 2, en el que Z es $-(CR^aR^b)_r-$

4 El compuesto de la reivindicación 3, en el que X es N y q es 2

5 El compuesto de la reivindicación 4, en el que r es
20 1

6 El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^a y R^b son hidrógeno

7 El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^1 es fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos por uno o varios
25 grupos trifluormetilo, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6

8 El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^2 es fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxi-
30 fenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuranilo, en el que cada uno de dichos halógenos con independencia de su aparición es flúor o cloro

9 El compuesto de la reivindicación 7, en el que p es 0 ó 1 y R^1 es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi

10 El compuesto de la reivindicación 7, en el que A es $-NR^3-$

176

- 11 El compuesto de la reivindicación 10, en el que R^4 y R^5 son hidrógeno
- 12 El compuesto de la reivindicación 11, en el que R^3 es hidrógeno
- 5 13 El compuesto de la reivindicación 11, en el que R^3 es alquilo
- 14 El compuesto de la reivindicación 10, en el que R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno
- 10 15 El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido
- 16 El compuesto de la reivindicación 7, en el que A es -O-
- 17 El compuesto de la reivindicación 6, en el que Y es C y m es 1
- 15 18 El compuesto de la reivindicación 17, en el que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido
- 19 El compuesto de la reivindicación 18, en el que R^2 es fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuranilo, en el que cada uno de dichos halógenos
- 20 25 con independencia de su aparición es flúor o cloro
- 20 El compuesto de la reivindicación 18, en el que p es 0 ó 1 y R^1 es halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi
- 21 El compuesto de la reivindicación 18, en el que R^4 y R^5 son hidrógeno
- 30 22 El compuesto de la reivindicación 21, en el que A es $-NR^3-$
- 23 El compuesto de la reivindicación 22, en el que R^3 es hidrógeno
- 24 El compuesto de la reivindicación 22, en el que R^3 es alquilo
- 35 25 El compuesto de la reivindicación 21, en el que R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno
- 26 El compuesto de la reivindicación 6 en el que Y es

179

S y m es 2

27 El compuesto de la reivindicación 26, en el que A es -O-

28 El compuesto de la reivindicación 26, en el que R² es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido

29 El compuesto de la reivindicación 28, en el que R² es fenilo, 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2,6-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuranilo, en el que cada uno de dichos halógenos con independencia de su aparición es flúor o cloro

30 El compuesto de la reivindicación 28, en el que p es 0 ó 1 y R¹ es halógeno, metilo, etilo, trifluormetilo o metoxi

31 El compuesto de la reivindicación 28, en el que R⁴ y R⁵ son hidrógeno

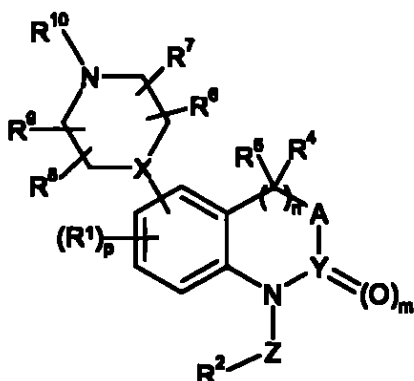
32 El compuesto de la reivindicación 31, en el que A es -NR³-

33 El compuesto de la reivindicación 32, en el que R³ es hidrógeno

34 El compuesto de la reivindicación 32, en el que R³ es alquilo

35 El compuesto de la reivindicación 31, en el que R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno

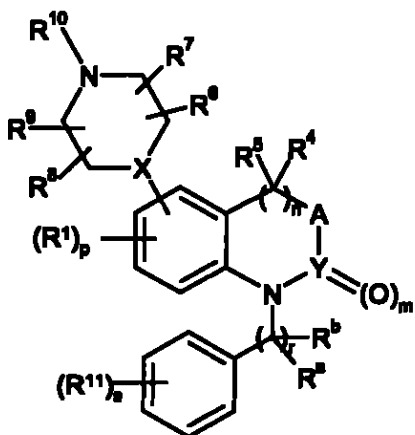
36 El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (II)



II,

en la que X, Y, Z, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, m, n,

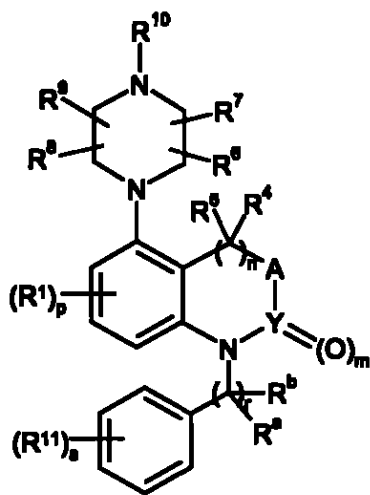
37 El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (III)



III.

5 en la que
s es un número de 0 a 4,
cada R^{11} con independencia de su aparición es alquilo,
alcoxi, halógeno, ciano o haloalquilo, y
X, Y, A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a , R^b , m, n, p y r
10 tienen los significados definidos en la reivindicación 1

38 El compuesto de la reivindicación 37, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (IV)



IV.

en la que Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^a, R^b,
15 m, n, p, r y s tienen los significados definidos en la
reivindicación 37

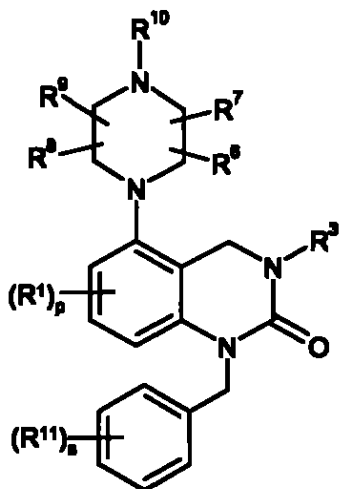
39 El compuesto de la reivindicación 38, en el que r es 1 y R^a y R^b son hidrógeno

40 El compuesto de la reivindicación 39, en el que n
20 es 1 y R⁴ y R⁵ son hidrógeno

41 El compuesto de la reivindicación 40, en el que X es N

42 El compuesto de la reivindicación 41, en el que R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son hidrógeno

5 43 El compuesto de la reivindicación 38, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (V)



V,

en la que R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 38

10 44 El compuesto de la reivindicación 43, en el que R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son hidrógeno

45 El compuesto de la reivindicación 44, en el que R³ es hidrógeno

15 46 El compuesto de la reivindicación 44, en el que R³ es alquilo

47 El compuesto de la reivindicación 44, en el que R³ es acetamídilo

48 El compuesto de la reivindicación 44, en el que p es 0 ó 1 y R¹ es alquilo, halógeno, alcoxi o haloalquilo

20 49 El compuesto de la reivindicación 44, en el que s es 1 y R¹¹ es alquilo, halógeno, alcoxi, ciano o haloalquilo

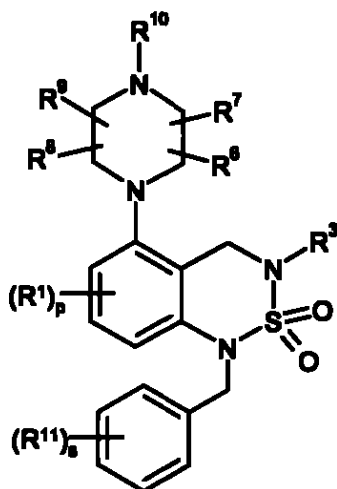
50 El compuesto de la reivindicación 44, en el que s es 0, 1 ó 2 y cada R¹¹ con independencia de su aparición es alquilo, halógeno, alcoxi, ciano o haloalquilo

25 51 El compuesto de la reivindicación 44, en el que s es 0, 1 ó 2 y cada R¹¹ con independencia de su aparición es flúor o cloro

52 El compuesto de la reivindicación 44, en el que p es 0 ó 1 y R¹ es metilo, etilo, metoxi, flúor o trifluor-

metilo

53 El compuesto de la reivindicación 38, dicho compuesto se ajusta a la fórmula (VI)



VI,

5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 38

54 El compuesto de la reivindicación 53, en el que R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son hidrógeno

55 El compuesto de la reivindicación 54, en el que R^3
10 es hidrógeno

56 El compuesto de la reivindicación 54, en el que R^3 es alquilo

57 El compuesto de la reivindicación 54, en el que R^3 es acetamídilo

15 58 El compuesto de la reivindicación 54, en el que p es 0 ó 1 y R^1 es alquilo, halógeno, alcoxi o haloalquilo

59 El compuesto de la reivindicación 54, en el que s es 0, 1 ó 2 y R^{11} es alquilo, halógeno, alcoxi, ciano o haloalquilo

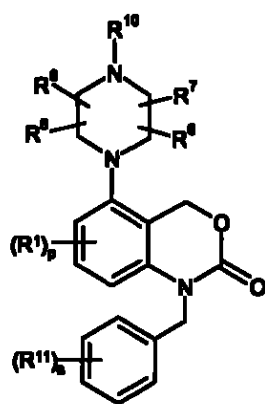
20 60 El compuesto de la reivindicación 54, en el que s es 2 y cada R^{11} con independencia de su aparición es alquilo, halógeno, alcoxi, ciano o haloalquilo

61 El compuesto de la reivindicación 54, en el que p es 0 ó 1 y R^1 es metilo, etilo, metoxi, flúor o trifluor-
25 metilo

62 El compuesto de la reivindicación 58, en el que s es 0, 1 ó 2 y cada R^{11} con independencia de su aparición es flúor o cloro

63 El compuesto de la reivindicación 38, dicho com-

puesto se ajusta a la fórmula (VII)



VII

en la que R¹, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 38

- 5 64 El compuesto de la reivindicación 1, dicho compues-
to se elige entre
- 1-bencil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
1-bencil-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-
2-ona,
- 10 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazo-
lin-2-ona,
1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazo-
lin-2-ona,
1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazo-
15 lin-2-ona,
1-(4-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazo-
lin-2-ona,
1-(2-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazo-
lin-2-ona,
- 20 1-(3-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazo-
lin-2-ona,
1-(3,4-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quina-
zolin-2-ona,
1-(3,4-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quina-
25 zolin-2-ona,
1-(2,3-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quina-
zolin-2-ona,
1-(2,3-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quina-
zolin-2-ona,
- 30 1-(3-cloro-2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-

- quinazolin-2-ona,
 1-(2-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 quinazolin-2-ona,
 1-(3-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 5 quinazolin-2-ona,
 1-(4-fluor-bencil)-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 quinazolin-2-ona,
 3-(3-metil-2-oxo-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-2H-quinazolin-
 1-ilmetil)-benzonitrilo,
 10 3-etil-1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 quinazolin-2-ona,
 2-(1-bencil-2-oxo-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-
 3-il)-acetamida,
 1-bencil-3-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-
 15 ona,
 2-[1-(3-fluor-bencil)-2-oxo-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-2H-
 quinazolin-3-il]-acetamida,
 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazo-
 lin-2-ona,
 20 2,2-dióxido de 1-bencil-3-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(4-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 25 dro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-bencil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-ben-
 zo[1,2,6]tiadiazina,
 30 2,2-dióxido de 1-(2-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(3-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(3,4-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-
 35 dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(4-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(3,4-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-

- dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(2,3-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-
 dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(2,3-dicloro-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-
 5 dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(3-cloro-2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-
 3,4-dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 2,2-dióxido de 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-
 dihidro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 10 1-bencil-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-
 ona,
 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d] -
 [1,3]oxazin-2-ona,
 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-1,4-dihidro-benzo[d] -
 15 [1,3]oxazin-2-ona,
 1-bencil-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazo-
 lin-2-ona,
 1-(2-fluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-quinazolin-2-ona,
 20 1-(3-cloro-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-quinazolin-2-ona,
 1-(2,3-difluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihí-
 dro-1H-quinazolin-2-ona,
 1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazo-
 25 lin-2-ona,
 1-(4-fluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-quinazolin-2-ona,
 1-(3-fluor-bencil)-3-isopropil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-quinazolin-2-ona,
 30 1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazo-
 lin-2-ona,
 1-(2-cloro-bencil)-7-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 quinazolin-2-ona,
 1-(2-fluor-bencil)-7-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 35 quinazolin-2-ona,
 2,2-dióxido de 1-(2-metil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihí-
 dro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazina,
 1-(2,3-dimetil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quina-

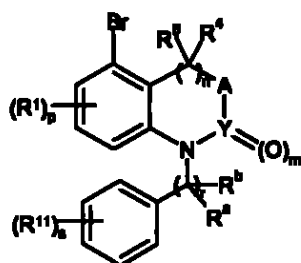
- zolin-2-ona,
 1-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-ilmetil)-5-pipera-
 zin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
 1-(2,6-dimetil-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quina-
 5 zolin-2-ona,
 1-bencil-5-piperazin-1-il-7-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-qui-
 nazolin-2-ona,
 1-(3-fluor-bencil)-7-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 quinazolin-2-ona,
 10 1-bencil-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-
 ona,
 7-etil-1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 quinazolin-2-ona,
 7-etil-1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 15 quinazolin-2-ona,
 1-(2-cloro-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 quinazolin-2-ona,
 1-(3-fluor-bencil)-7-metoxi-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 quinazolin-2-ona,
 20 1-(2,6-difluor-bencil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 quinazolin-2-ona,
 1-(2-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-7-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
 1-(3-fluor-bencil)-5-piperazin-1-il-7-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-
 25 dro-1H-quinazolin-2-ona,
 1-bencil-6-fluor-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-
 2-ona,
 1-(3-cloro-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-
 quinazolin-2-ona,
 30 1-(2,3-difluor-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-quinazolin-2-ona,
 1-(2-fluor-bencil)-7-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona,
 1-(3-fluor-bencil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-
 35 quinazolin-2-ona,
 1-(2,6-difluor-bencil)-7-etil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-
 1H-quinazolin-2-ona,
 7-etil-5-piperazin-1-il-1-(2-trifluormetil-bencil)-3,4-

185-

dihidro-1H-quinazolin-2-ona, y
1-(3-cloro-bencil)-5-piperazin-1-il-7-trifluormetil-3,4-
dihidro-1H-quinazolin-2-ona

65 Una composición farmacéutica que contiene una
5 cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 mezclado
con un excipiente farmacéuticamente aceptable

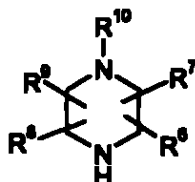
66 Un método para la obtención de un compuesto de la
reivindicación 38, que consiste en hacer reaccionar un com-
puesto de la fórmula



10

en la que Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^a, R^b,
m, n, p, r y s tienen los significados definidos en la
reivindicación 37,

con una amina heterocíclica de la fórmula



15

para obtener el compuesto de la reivindicación 38

18

TRADUCCION OFICIAL No 2006-06-23-404
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 N Woodson
- 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 3 de noviembre de 2004
- 7 por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos
- 8 No 05002856-13
- 9 Sello/Estampilla
- 10 Firma (ilegible)

Patrick O Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL
RNE. 8177/03 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUN 27 A 10:48

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

076452
Anita Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

187

**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**

19 de octubre 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 30 de abril de 2004**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

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

**(firma ilegible)
N WOODSON
Funcionario que Certifica**

178

Forma PTO-1685 1-3-92		CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO 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(s) que recibe F HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND	
3 Naturaleza del traspaso ☒ TRASPASO II Fecha de Ejecución del Traspaso 29 de abril de 2004			
4 Número(s) de solicitud o número de patente Expediente No R0194A-PRO Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es A Solicitud de Patente No (s) B Patente No (s) No Serial EE UU 60/537 080, presentada el 16 de enero de 2004			
5 Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento Nombre Grant D Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304		6 Número total de solicitudes y patentes comprendidas <u>UNA</u> 7 Total derechos (37 CFR 3 41) \$40 00 ☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito y cobrar cualquier derecho adicional que se requiera a la cuenta de depósito No 18-1700	

191

189

	8 Número de la cuenta de depósito 18-1700
--	---

NO USE 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 verdadera del documento original

Grant D Green	Reg No 31 259	(firma ilegible)	4 / 29 / 04
Nombre de la Persona que Firma		Firma	Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento [4]

700081896

PATENTE
REEL 014587 FRAME 0238

192

País _____

Ref de Basilea No 22377

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

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo 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 EE UU 60/537 080, presentada el 16 de enero de 2004, llamada

DERIVADOS DE QUINAZOLINONA Y DE BENZOXAZINONA Y USOS DE LOS MISMOS

Por Shu-Hai Zhao y Meng Sui,

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 subsiguiente que reivindica esta solicitud No Serial 60/537 080 como prioridad Respecto a la Invención y a todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 16 de abril de 2004 por Shu-Hai Zhao y Meng Sui

191

La presente cesión es por, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de los cual se reconoca por el presente

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente 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 Estados Unidos cedida por el Cedente en esta Cesión El Cedente acuerda ejecutar cualquier cesión adicional y escritos así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar de todos los derechos de esta Cesión

Palo Alto, California, E U.A
Fecha (ilegible) /29/04

ROCHE PALO ALTO LLC
Por (firma ilegible)
Grant D Green
Director de Derecho de
Propiedad Intelectual

194

192

RECONOCIMIENTO

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

El 29 de abril de 2004, ante mí, Ins Weise, Notario Público compareció personalmente Grant D Green, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto, y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actuó, firmó el documento

EN TESTIMONIO DE LO CUAL,
coloco mi firma y sello oficial
(firma ilegible)

Ins Weise
Comisión # 1265035
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 22 de diciembre de
2004

Caso No R0194A-PRO

USSN 60/537 080

REGISTRADO 04/30/2004

PATENTE
REEL 014587 FRAME 0240

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de junio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

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

195

193

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country United States of America

This public document

2 has been signed by N Woodson

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 third of November, 2004

7 by *Assistant Authentication Officer United States Department of State*

8 No 05002856-13

9 Seal/Stamp

10 Sig.ature

Patrick O Hatchett

Patrick O Hatchett

196

A 2237291

THE UNITED STATES OF AMERICA

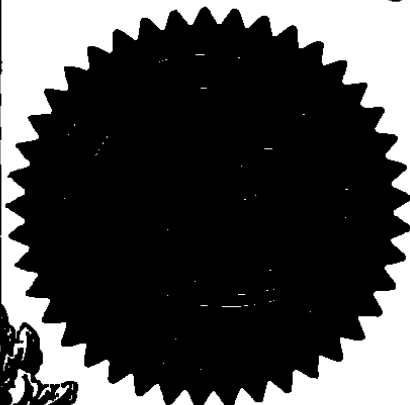
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

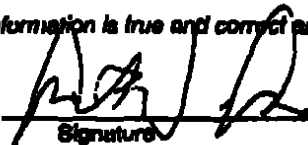
October 19, 2004

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
APRIL 30, 2004.**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**




**N. WOODSON
Certifying Officer**

Form PTO-1088 1-8-97		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. <u>April 29, 2004</u>			
4 Application number(s) or patent number(s) If this document is being filed together with a new application the execution date of the application is A Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 60/537,080, filed January 16, 2004		Attorney Docket No. R0194A-PRO B Patent No. (s)	
5 Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed Name Grant D. Green 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 <u>ONE</u>	
		7 Total fee (37 CFR 3.41). \$ 40.00 ☒ Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700	
		8 Deposit Account Number <u>18-1700</u>	
DO NOT USE THIS SPACE			
9 Statement and signature To the best of my knowledge and belief the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document <u>Grant D. Green</u> Reg. No. 31,258 Name of Person Signing  <u>4/29/04</u> Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments and document. [4]			

Country _____
Bowl Ref No 22377

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 60/537,080 filed January 16, 2004, entitled

**QUINAZOLINONE AND BENZOXAZINONE DERIVATIVES
AND USES THEREOF**

by Shu-Hai Zhao and Meng Sui,

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 60/537,080 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 April 16 2004 by Shu-Hai Zhao and Meng Sui

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

196

199

197

Assignment II cont'd

Reel 22377

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

ROCKIE PALO ALTO LLC

Date 4/29/04

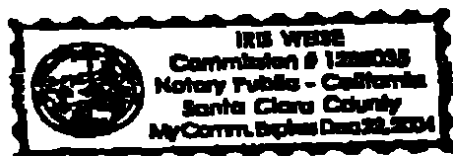
By [Signature]
Grant D Green
Director of Intellectual Property Law

ACKNOWLEDGMENT

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

On April 29, 2004 before me, Iris Weise, Notary Public, personally appeared Grant D Green, 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

TRADUCCION OFICIAL No 2006-06-22-403
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 N Woodson
- 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 3 de noviembre de 2004
- 7 por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos
- 8 No 05002856-14
- 9 Sello/Estampilla
- 10 Firma (ilegible)
- Patrick O Hatchett

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUN 27 A 10:48

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/88 MIN JUSTICIA
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

070479
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

199

**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**

19 de octubre 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 19 de abril de 2004**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS
(firma ilegible)
N WOODSON
Funcionario que Certifica**

200

PAT ROCHE BIOSCIENCE ID 8508555322 19 abril '04 14 47 No 001 P 02

Forma PTO-1685 1-3-07	
CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO 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 Zhao, Shu-Hai 2 Sui, Meng	2 Nombre y dirección de la parte(s) que recibe ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3 Naturaleza del traspaso ☒ TRASPASO Fecha de Ejecución del Traspaso (1) – (2) 16 de abril de 2004	
4 Numero(s) de solicitud o número de patente Expediente No R0194A-PRO A Solicitud de Patente No (s) B Patente No (s) No Serial EE UU 60/537 080, presentada 16 de enero de 2004	
5 Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento Nombre Grant D Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304	6 Número total de solicitudes y patentes comprendidas <u>UNA</u> 7 Total derechos (37 CFR 3 41) \$40 00 [] Adjunto [X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito 8 Número de la cuenta de depósito 18-1700

NO USE ESTE ESPACIO

201.

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 verdadera del documento original

Robert C Hall, Reg No 39 209	(firma ilegible)	17 de abril de 2004
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento [5]

700079333

PATENTE
REEL 014531 FRAME 0441

208

TRASPASO

POR CUANTO, NOSOTROS, Shu-Hai y Meng Sul, ("Cedentes"), con las respectivas direcciones indicadas a continuación, hemos inventado cierta materia objeto, llamada

"DERIVADOS DE QUINAZOLINONA Y DE BENZOXAZINONA Y USOS DE LOS MISMOS" (la "Invención"), descrita en la solicitud de patente No Serial de los EE UU 60/537 080, presentada el 16 de enero de 2004, para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud"),

Y POR CUANTO, ROCHE PALO ALTO LLC, una sociedad de Delaware, que tiene su dirección en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Roche"), desea perfeccionar su derecho sobre la invención y en las Patente(s) de Invención que se obtendrán por lo tanto 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 lo tanto 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 la solicitud de patente No Serial EE UU 60/537 080, o en cualquier solicitud 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 solicitud de continuación, continuación en parte, de prosecución continuada, divisional, sustituto, reexpedición, re-examen o extensión de la misma y cualquier

equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América, la invención, solicitud, y Patente(s) de Invención será posesión de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dicha Patente(s) de Invención haya podido ser otorgada

El Cedente(s) por el presente conviene que tienen pleno derecho para ceder todo el interés en el presente cedido y no ha ejecutado ningún acuerdo en conflicto con el presente

El Cedente(s) además conviene ejecutar y entregar cuando se le solicite 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 a la invención, Solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes que reivindican prioridad sobre ella

El Cedente(s) además conviene cooperar y participar en cualquier administración o procedimiento legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables por Roche, sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener, mantener, y ejecutar la protección de patente en la invención en todos los países, siempre y cuando que Roche reembolse al Cedente(s) cualquier gasto incurrido en relación con ellos por el Cedente(s)

Esta cesión entra en vigencia desde 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 para solicitud de patente No Serial de los EE UU 60/537 080, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud

He leído y entiendo este documento de Cesión para dicha Solicitud, y estoy de acuerdo con él, como se indica por mi firma puesta a continuación

Firma (ilegible) Fecha 4/16/04
Shu-Hai Zhao
425 Ositos Avenue, Sunnyvale, CA 94086, U S A

Firma (ilegible) Fecha 4/16/04
Meng Sul
35580 Monterra Terrace, Apt 204, Union City, CA 94587, U S.A

205

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss
Condado de Santa Clara)

El 16 de abril de 2004, ante mí, Iris Weise, Notario Público compareció personalmente Shu-Hai Zhao y Meng Sui, ☒ a quien conozco personalmente (Zhao)

☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria (Sui) que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actuó, firmó el documento

Iris Weise
Comisión # 1265035
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 22 de diciembre de 2004

EN TESTIMONIO DE LO CUAL,
coloco mi firma y sello oficial
(firma ilegible)
Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento

Descripción del Documento Adjunto

209

206

Título o Tipo de Documento Traspaso I para solicitud de patente de los EE UU
60/537 080 (Expediente No R0194A-PRO)

Fecha del Documento _____ Numero de Páginas _____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Amba ninguno

Competencia Relvindicada por el Signatario

Nombre del Signatario _____

- ☒ Individuo
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s)
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro _____

El Signatario es Representante de sí mismo

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

REGISTRADO 04/19/2004

PATENTE
REEL 014531 FRAME 0444

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de junio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

210

F-Hoffmanns
11-06-1238770

207

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country United States of America

This public document

2 has been signed by N Woodson

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 third of November, 2004

7 by *Assistant Authentication Officer United States Department of State*

8 No 05002856-14

9 Seal/Stamp

10 Signature



Patrick O Hatchett

211

22372
Colander
Assign I
208

A 1237292

THE UNITED STATES OF AMERICA

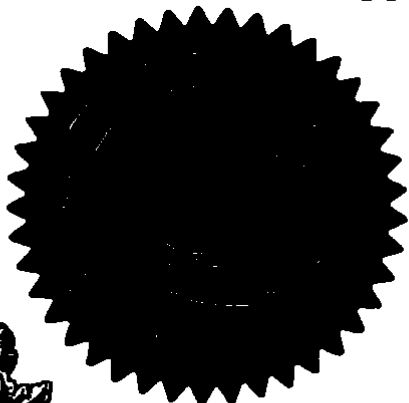
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

October 19, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
APRIL 19, 2004.

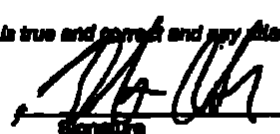
By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS




N. WOODSON
Certifying Officer

ROCHE BIOSCIENCE PAT ID 6508555322

APR 19 04 14 47 No 001 P 02

Form PTO-100 1-3-97		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please attach the attached original documents or copy them.			
1. Name and address of conveying party(ies): 1 Zhao, Shu-Hai 2 Sui, Meng		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) - (2) April 16, 2004</u>			
4. Application number(s) or patent number(s): A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 60/537,080, filed January 16, 2004		Attorney Docket No. R0194A-PRO B. Patent No.(s)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: Grant D Green 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: <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 my attached copy is a true copy of the original document. <u>Robert C. Hall</u> Reg. No. 39,209 Name of Person Signing  Apr 17 2004 Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments and document: <u>(5)</u>			

Doc 6124412v1

700079333

PATENT
REEL 014531 FRAME 0441

210

ASSIGNMENT I

WHEREAS We, Shu-Hai Zhao and Meng Sul, ("Assignor(s)") having the respective addresses indicated below have invented certain subject matter entitled

QUINAZOLINONE AND BENZOXAZINONE DERIVATIVES AND USES THEREOF,"
(the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No. 60/537,080, filed January 16, 2004, 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. 60/537,080, 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(a), 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.

214

211

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 60/537,080 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 Shu-Hai Zhao Date 4/16/04
Shu-Hai Zhao
426 Oatton Avenue, Sunnyvale CA 94086 U.S.A.

Signature Meng Sul Date 4/16/04
Meng Sul
35580 Monterra Terrace, Apt. 204, Union Ctr , CA 94587 U.S.A.

216

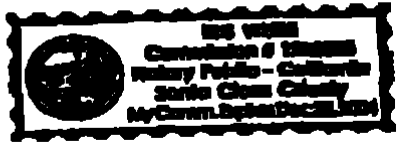
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California }
County of Santa Clara }

On April 16, 2004 before me, Iris Weiss, Notary Public,
personally appeared Shu-lai Zhao and Meng Rui

Not personally known to me (Zhao)
Not proved to me on the basis of satisfactory evidence (Rui)

to be the person(s) whose name(s) were subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies) and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.
Iris Weiss
Notary Public

OPTIONAL

I prepare this information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent material and misstatement of this form in another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment I for U S patent application 60/537,080
(Attorney Docket No. RD194A-P10)

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: None

Capacity(ies) Claimed by Signer

- Signer's Name: _____
- ☒ Individual
 - ☐ Corporate Officer — Title(s): _____
 - ☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
 - ☐ Attorney-in-Fact
 - ☐ Trustee
 - ☐ Guardian or Conservator
 - ☐ Other: _____

Signer is Representing: self



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

213
213

**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] 85
- ◆ 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 _____

Camara 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

214

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 219

2020
Bogotá D C ,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No	06 68258
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/000095
	Fecha inicio fase nacional	16/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	1227
	Folios	1

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,

05 SET 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa1