



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**PCT**

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

**03-105591**

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

Moduladores

MODULADORES DE RECEPTORES AMPA ALOSTERICOS NAFTOTIAZINA

POSITIVOS (PAARM)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/5415

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMAGMBH & CO. KG

DOMICILIO

Ingelheim, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTÁ, D. C.

01-1203

202040

SS



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA



03 105591 00

**PETITORIO**

SUB-ADMINISTRACIÓN Y LICENCIACIÓN

Radicación : 85105591 00000000

Folios: 33

Fecha (PDI): 2002-12-01 17:10:13/

Inscrito : 011 PDI-PRIORI 3/9 FOLIO 0001 411 PRESENTACIÓN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

**SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.  
☐ Capítulo I.☐ Patente de Modelo de Utilidad.  
☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM  
PHARMA GMBH & CO.KG**  
sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de la República Federal de Alemania

Dirección: **Binger Strasse 173,  
55216 Ingelheim,  
República Federal de Alemania**

Domicilio: **Ingelheim,  
República Federal de Alemania**

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☐ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Número ☐ Cual ☐

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**  
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**  
Teléfono: **347 36 11**  
Fax: **217 92 11**  
E-mail: **clientes@camyp.com.**  
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Número **438.019** T.P **31.929**

4

**INVENTOR (ES)  
(72)**

1. **CECI, Angelo**  
Amriswilstrasse 7,  
D-88400 Biberach,  
República Federal de Alemania

3. **WEISER, Thomas**  
Rüdigerstrasse 9,  
D-65189 Wiesbaden,  
República Federal de Alemania

2. **KLINDER, Klaus**  
Storchenweg 3,  
D-88422 Oggelshausen,  
República Federal de Alemania

4. **WINTER, Karin**  
Im Blätterweg 64,  
D-55435 Gau-Algesheim,  
República Federal de Alemania

5

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/05338**Fecha: **15 de Mayo de 2002**Publicación Internacional No. **WO 02/100411 A1**Fecha : **19 de Diciembre de 2002**

6

**Título (54)**

**MODULADORES DE RECEPTORES AMPA ALOSTÉRICOS NAFTOTIAZINA  
POSITIVOS (PAARM)**

7

**Clasificación Internacional (51) A61K 31/5415**

|   |                                                                                        |                                  |                                         |                                                 |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 8 | <b>Prioridad</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | (33) País de Origen<br><u>DE</u> | (32) Fecha<br><u>17 de Mayo de 2001</u> | (31) Número de Solicitud<br><u>101 23 952.1</u> |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|

9

Comprobante de pago No.: 03-85,517

Fecha: Noviembre 24 de 2003

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.oo.

☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ Poderes, si fuere el caso.

☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐ Declaraciones.

☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

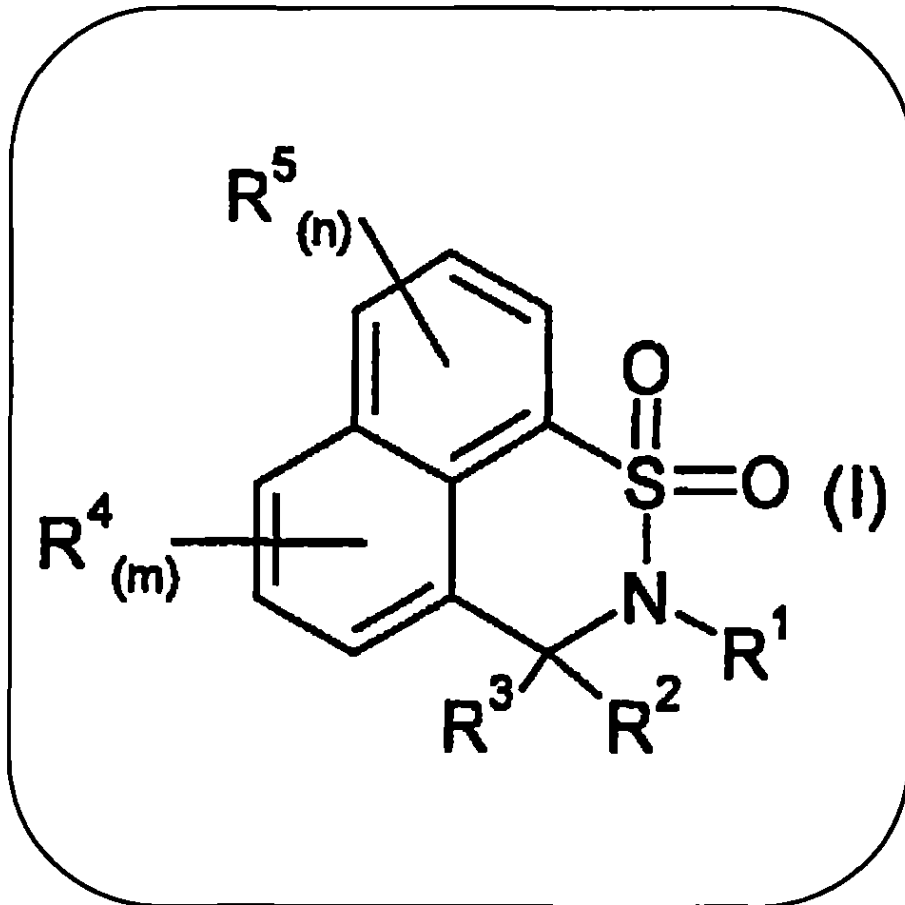
☒ Arte final 12x12

☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐ Otros

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER

ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4a N° 72-35  
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

## REPRESENTACION Y PODER

## REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

domiciliado (s) en/of

**55216 Ingelheim, Germany**

13756  
0569

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time as

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify, done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21<sup>st</sup> day of March  
en/in Ingelheim  
por/by \_\_\_\_\_

Firma

Signature

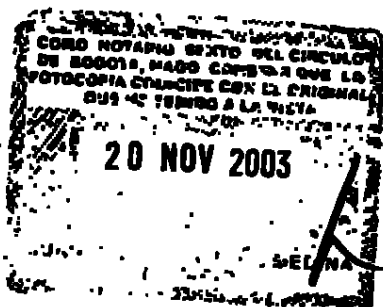
**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

ppa.

ppa.

  
Dr. Heinz-Gerd KLÄS  
Head of Patent Department

  
Dr. Michael KOMPTER  
Principal Officer



## AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y  
2. Michael Kompter  
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representante  
de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania

que la dirección de esta compañía es 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

el 21 Marzo 2003

## NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and 2.Mr.Dr.Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

The Notary Public  
(Signature-seal)



Apostilla

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift  
In Vertretung:

Justizsekretärin

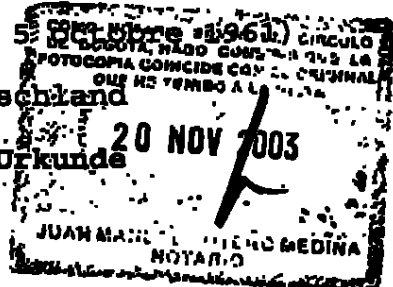


Dr. Harald Bing  
(Dr. Harald Bing)  
Vizepräsident



## KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die  
Erteilung der  
Legalisation  
Wert: EUR 20.000,00  
JVKostO v.26.7.57  
i.V.m. § 45 KostO  
Gebühr: EUR 18,00



6

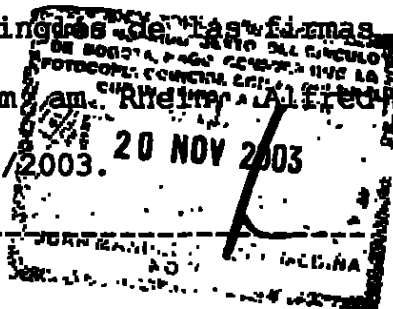
TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

-----

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.



-----

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCCION  
Resolución 599 del 6 de marzo 1978

JVKost0 del 26.7.57 en combinación con Art. 45 Kost0

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

#### APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein,  
Alfred Fuchs.

#### Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Benz)

Vicepresidente

20 NOV 2003

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

Bogotá, 7 de abril 2003

LUZ ANITA GARCIA HERBER  
GRADUADA EN TRADUCCION OFICIAL  
Fdo. Luz Anita Garcia Herber

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

CONCURREN CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 09 APR 2002



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR - 11 1:08

JEFE DE VALUACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

214542

Arriaga de Herber

BUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPERAR LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCURREN CON LA ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADA

20 NOV 2002

JUAN MANUEL BUSTO MEDINA

NOTARIO

CAVELIER

ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4ª Nº 72-35  
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Angelo CECI

domiciliado (s) en Amriswilstrasse 7,  
88400 Biberach, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y  
verdadero(s) inventor(es) de la invención:

~~Moduladores del receptor AMPA Allostérica-~~  
~~mente Positivos de Nootrofina~~  
~~(MAMP)~~

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y  
transfiero(emos), sin limitación, a favor de la  
sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las  
leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,  
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y  
que la citada Compañía queda facultada para  
solicitar en su nombre la patente correspondiente  
en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Angelo CECI

of Amriswilstrasse 7,  
88400 Biberach, Germany

state(s) under oath to be sole and  
true inventor(s) of the invention:

"Naphthylazoline positive allosteric AMPA receptor modulators (PAARM)"

state as well, that assign, without reservations  
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in  
conformity with the laws of

GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,  
Germany

all rights inherent to said invention and that  
the above mentioned company hereby is  
enabled to apply, in its name, for  
the corresponding patent in the Republic  
of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this Oct. 06, 2003

en/in Biberach

Firma

*Angelo CECI*

Signature

**NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ 200\_\_\_\_  
before me, a Notary Public of \_\_\_\_\_  
personally appeared \_\_\_\_\_

to me known, and known to me to be the person(s)  
who executed that foregoing document, and who has  
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public \_\_\_\_\_

**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. **Country:** .....  
**This public document**  
2. **has been signed by** .....  
3. **acting in the capacity of** .....  
4. **bears the seal/stamp of** .....

5. at ..... 6. the .....  
7. by .....  
8. No. ....  
9. Seal/stamp ..... 10. Signature .....

DELETED

#####

Urkundenrolle I Nr. 593/2003

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach  
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

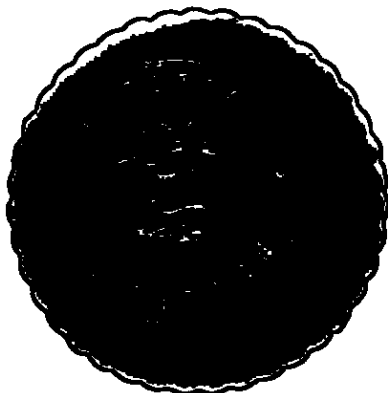
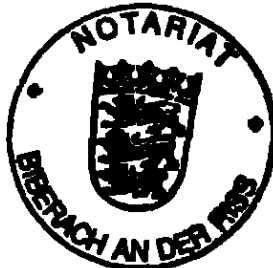
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Angelo Ceci, Biologe, geb. am 05.04.1959,  
wohnhaft in Amriswilstr. 7, 88400 Biberach,  
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 07.10.2003  
Notariat Biberach

Fuchschwanz  
Notar

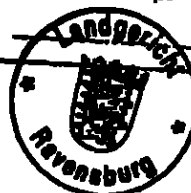


**Apostille**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland  
Diese öffentliche Urkunde  
2 ist unterschrieben von Notar Fuchschwanz  
3 in seiner Eigenschaft als Notar  
4 als ist versehen mit dem Siegel/Stempel  
des (der) Notariats Biberach

Berichtigt

5 in Revensburg am 14. Okt. 03  
7 durch den Präsidenten des Landgerichts  
6 unter Nr. 32968  
9 Siegel/Stempel 10 Unterschrift  
Dr. Steinke



TRADUCCION OFICIAL No. 9852

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

-----

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Angelo CECI, domiciliado en Amriswilstrasse 7, 88400 Biberach, Alemania, declara ser único y verdadero inventor de la invención "Moduladores del receptor AMPA alostéricamente positivos de naftotiazina (MRAAP)" y que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Dado y firmado el 06 de octubre 2003 en Biberach.

-----

Protocolo notarial I Nr. 593/2003

Notaría I Zeppelingring 56, 88400 Biberach

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

**AUTENTICACION DE FIRMA**

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el señor

Dr. Angelo CECI, Biólogo, nacido el 05.04.2959, domiciliado en Amriswilstr. 7, 88400 Biberach,

- a quien conozco en persona -

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

  
Resolución No 599 Minjusticia

Biberach, 07.10.2003

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz

(sello redondo en tinta)

Notario

Notaría - Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

-----

**APOSTILLA**

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

**Certificado**

5. en Ravensburg

6. el 14 octubre 03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 321/03

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

(Hilo y oblea notarial)

-----

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

Bogotá, 31 de octubre 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
*Luz Arriaga de Herber*  
C.C.P. No 599 Minjumbé

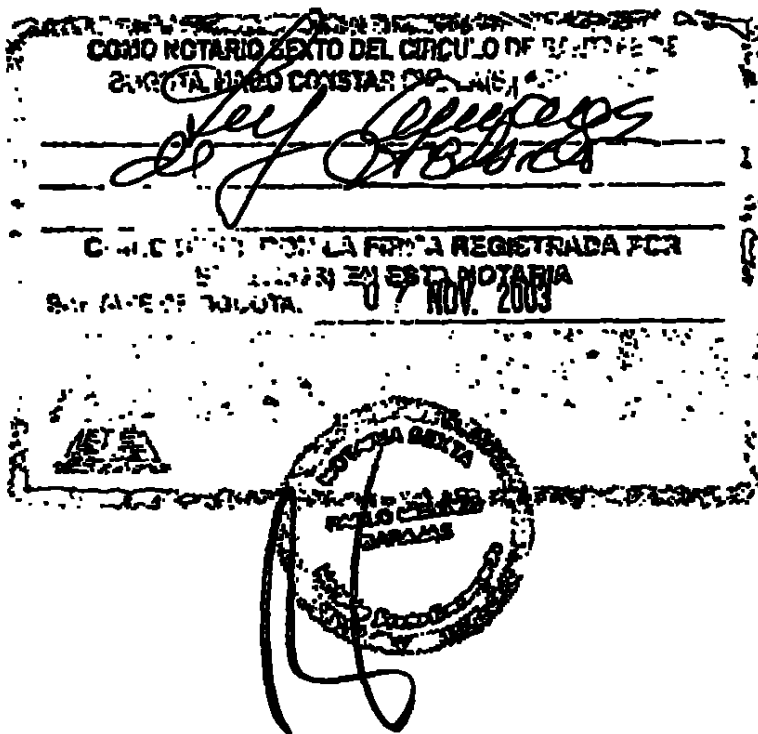
49871

1496877  
Luz Alvarez  
BARRIO SAN JUAN  
BOCA DE URSUE  
AS FURNOS 51117

... "USE ASUME  
... 2-11-1971 18270

WJ 104-8 A 12-26

1806  
CELEBRACION  
FESTIVIDAD DE BOGOTÁ D.C.



CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Klaus KLINDER

domiciliado (s) en Storchenweg 3,  
88422 Oggelshausen, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

Moduladores del receptor ampa ALO5-  
farmacologicamente positivos DE naphthothiazina  
(NPAARM)

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,  
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Klaus KLINDER

of Storchenweg 3,  
88422 Oggelshausen, Alemania

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"Naphthothiazine positive allosteric AMPA receptor modulators (PAARM)"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,  
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 06.06.2003

en/in

Biberach

Firma

Signature

**AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)**

A los \_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 200 \_\_\_\_  
ante mí, Notario Público de \_\_\_\_\_  
compareció (eron) personalmente \_\_\_\_\_

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)  
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

\_\_\_\_\_  
Notario Público

**NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)**

On this \_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 200 \_\_\_\_  
before me, a Notary Public of \_\_\_\_\_  
personally appeared \_\_\_\_\_

to me known, and known to me to be the person(s)  
who executed that foregoing document, and who has  
(have) legal capacity to execute it.

\_\_\_\_\_  
Notary Public

**APOSTILLE**

**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. Country: .....  
This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

**Certified**

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. ....
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

Urkundenrolle I Nr. 594/2003

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach  
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

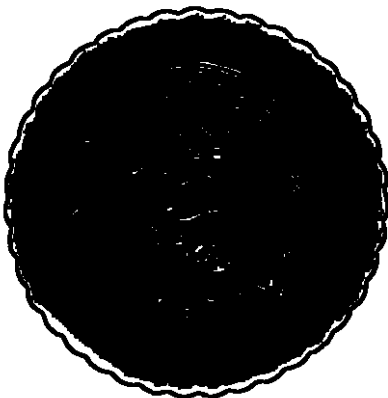
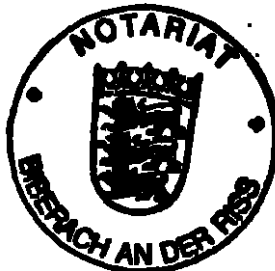
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Klaus Klinder, Foodanalyst, geb. am 08.03.1968,  
wohnhaft in Storchenweg 3, 88422 Oggelshausen,  
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 07.10.2003  
Notariat Biberach

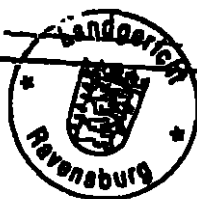
Fuchsschwanz  
Notar



**Apostille**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland  
Diese öffentliche Urkunde  
2 ist unterschrieben von Klinder  
3 in seiner Eigenschaft als Foodanalyst  
4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel  
aus dem Notariat Biberach

Bezeugt  
5 in Revensburg am 14. Okt. 03  
7 durch den Präsidenten des Landgerichts  
8 unter Nr. 324/03  
9 Siegel/Stempel 10 Unterschrift  
Landgericht  
Revensburg  
Dr. Steinle



TRADUCCION OFICIAL No. 9851

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

-----

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Klaus KLINDER, domiciliado en Storcheweg 3, 88422 Oggelshausen, Alemania, declara ser único y verdadero inventor de la invención **"Moduladores del receptor AMPA alostéricamente positivos de naftotiazina (MPAAP)"** y que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Dado y firmado el 06 de octubre 2003 en Biberach.

-----  
Protocolo notarial I Nr. 581/2003

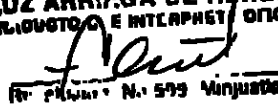
Notaría I Zeppelingring 56, 88400 Biberach

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

**AUTENTICACION DE FIRMA**

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el señor

Dr. Armin Heckel, Dipl. Químico, nacido el 31.05.1955,  
domiciliado en Geschwister-Scholl-Strasse 71, 88400 Biberach,  
- a quien conozco en persona -

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
  
Res. Min. Justicia No. 599 del 6 de marzo de 1978

Biberach, 07.10.2003

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz

(sello redondo en tinta)

Notario

Notaría - Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

-----  
APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 14 octubre 03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 321/03

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

(Hilo y oblea notarial)

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

Bogotá, 31 de octubre 2003

LUZ ARRIAGA DE HENRÍQUEZ  
TRADUCTORA Y INTÉRPRETE OFICIAL  
*Luz Arriaga de Henríquez*  
Resolución No. 6.911 de 1993

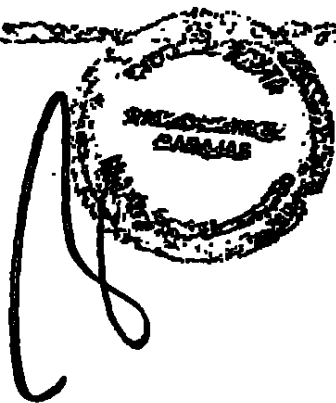
MINISTERIO DE RELACIONES

496871  
Luz Prieto  
Jefe de la Oficina de  
Asesoría Jurídica

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 NOV -8 A 12:25  
Luz Prieto  
Jefe de Legitimación  
Jefe de Legitimación

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA  
A DON SEBASTIAN GONZALEZ LAMAS  
*Sebastián González Lamas*  
CINCUENTA Y CINQUE LA FIRMA REGISTRADA POR  
EL MINISTERIO DE RELACIONES EN ESTA NOTARIA  
SANTAFE DE BOGOTA 07 NOV 2003



CAVELIER

ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4ª Nº 72-35  
BOGOTÁ, S - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Thomas WEISER

domiciliado (s) en Ruedigerstrasse 9,  
65189 Wiesbaden, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y  
verdadero(s) inventor(es) de la invención:  
Moduladores del receptor AMPA alos-  
tericamente positivos DE NAETIAMINA  
(meamp)

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y  
transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la  
sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las  
leyes de ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,  
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y  
que la citada Compañía queda facultada para  
solicitar en su nombre la patente correspondiente  
en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Thomas WEISER

of Ruedigerstrasse 9,  
65189 Wiesbaden, Germany

state(s) under oath to be sole and  
true inventor(s) of the invention:

"Naphthylazine positive allosteric AMPA receptor modulators (PAARM)"

state as well, that assign, without reservations  
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in  
conformity with the laws of GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,  
Germany

all rights inherent to said invention and that  
the above mentioned company hereby is  
enabled to apply, in its name, for  
the corresponding patent in the Republic  
of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this Oct 02, 2003

en/in Biberach

Firma

Signature

## 19

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
 persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)  
 tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

\_\_\_\_\_  
Notario Público

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

**Notary Public** \_\_\_\_\_

**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

- Certified**

- \*\*\*\*\*

Urkundenrolle I Nr. 595/2003

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach  
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

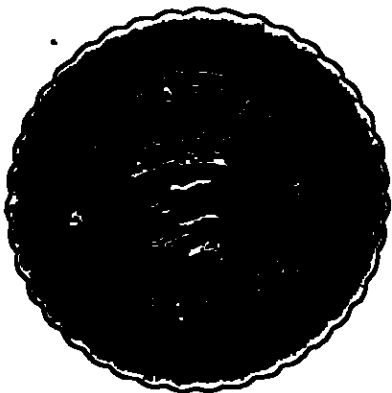
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Thomas Weiser, Dipl.-Biologe, geb. am 03.05.1960,  
wohnhaft in Rüdigerstr. 9, 65189 Wiesbaden,  
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 07.10.2003  
Notariat Biberach

~~Fuchschwanz~~  
Notar



**Apostille**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land: Bundesrepublik Deutschland  
Diese öffentliche Urkunde  
2 ist unterschrieben von: Notar  
3. In seiner Eigenschaft als: Fuchschwanz  
Notar  
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel  
des (der) Notariats Biberach

Bestätigt  
6 In: Ravensburg 6 am: 14. Okt. 03  
7. durch den Präsidenten des Landgerichts  
8 unter Nr.: 6.0 n. - 321/03  
9. Siegel/Stempel: Landgericht Ravensburg  
10. Unterschrift: Stinke  
Dr. Steinle

TRADUCCION OFICIAL No. 9853

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

-----

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Thomas WEISER, domiciliado en Ruedigerstrasse 9, 65189 Wiesbaden, Alemania, declara ser único y verdadero inventor de la **invención "Moduladores del receptor AMPA alostéricamente positivos de naftotiazina (MPAAP)"** y que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Dado y firmado el 02 de octubre 2003 en Biberach.

-----  
Protocolo notarial I Nr. 595/2003

Notaría I Zeppelingring 56, 88400 Biberach

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

**AUTENTICACION DE FIRMA**

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el señor

Dr. Thomas Weiser, Dipl.Biólogo, nacido el 03-05.1960,  
domiciliado en Ruedigerstr. 9, 65189 Wiesbaden

- a quien conozco en persona -

LUZ ARRIAGA DE HL / BEP.  
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL  
*[Firma]*  
BIBERACH 02.10.2003

Biberach, 07.10.2003

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz

(sello redondo en tinta)

Notario

Notaría - Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

-----  
APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 14 octubre 03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 321/03

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

(Hilo y oblea notarial)

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

Bogotá, 31 de octubre 2003

LUZ ANRIANA DE MONTAÑA  
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL  
Resolución No 599 Minjus 2003  
*Luz Anriana de Montaña*

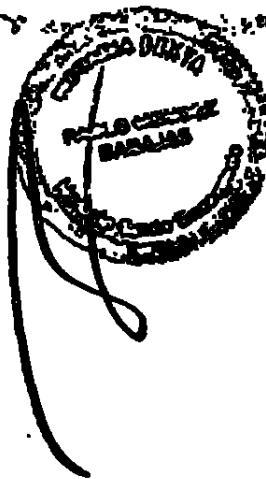
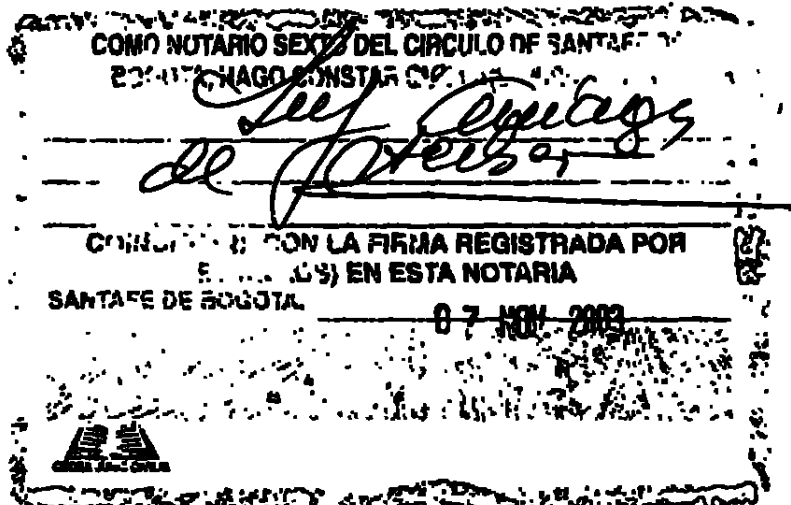
MINISTERIO DE JUSTICIA

896871  
Suz Barrios  
MAGISTRADO DEL  
DOCUMENTO PUBLICO  
AS FIRMAR

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL LEY

2003 NOV -8 A 12:24

EL  
DE LEGALIZACION  
SANTAFE DE BOGOTA



# CAVELIER

ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4ª Nº 72-35  
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

## CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Karin WINTER

domiciliado (s) en Im Blaetterweg 64,  
55435 Gau-Algesheim, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

Moduladores del receptor AMPA allostérico  
moduladores positivos de neptotiazina  
(MPARM)

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(emos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,  
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

## ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Karin WINTER

of Im Blaetterweg 64,  
55435 Gau-Algesheim, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"Nephtothiazine positive allosteric AMPA receptor modulators (PAARM)"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,  
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this \_\_\_\_\_

en/in

Sept 17 2003

Firma

Karin Winter

Signature

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

A los 17 días del mes de Sept de 2003  
ante mí, Notario Público de Ingelheim am Rhein  
compareció (eron) personalmente Karin Winter  
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)  
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

On this 17th day of September 2003  
before me, a Notary Public of Ingelheim am Rhein  
personally appeared Mrs. Dr. Karin Winter---  
to me known, and known to me to be the person(s)X  
who executed that foregoing document, and who has  
(has) legal capacity to execute it.

Notario Público de Ingelheim am Rhein

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel  
des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 25.09.03

5. in Mainz 6. am 25.09.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

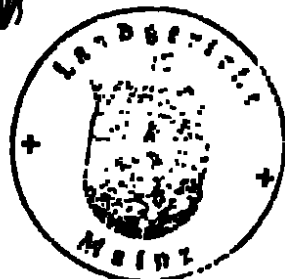
8. unter Nr. 907/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

Justizsekretärin



H. Rolf Höfel  
(Dr. Rolf Höfel)



TRADUCCION OFICIAL No. 9854

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

-----

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Karin WINTER, domiciliada en Blaetterweg 64, 55435 Gau-Algesheim, Alemania, declara ser único y verdadero inventor de la invención **"Moduladores del receptor AMPA alostéricamente positivos de naftotiasina (MRAAP)"** y que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Dado y firmado el 17 de septiembre 2003.

-----

Legalización en inglés y español de la firma antecedente, el 17 de septiembre 2003, por el notario Alfred Fuchs, notario de Ingelheim.

-----

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por **Alfred Fuchs**

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCCION OFICIAL  
*[Firma]*  
Resolución 1.599 del 6 de marzo 1978

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim,

Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 25.09.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 907/2003

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Rolf Höfel)

COSTAS

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000

JvkOSTo DEL 26.7.57

En comb. c. Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 25.09.03

Fdo.: ileg. Secretaria judicial

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

Bogotá, 31 de octubre 2003

LIZ ARRIAGA C. F. C. C.  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
*Liz Arriaga*  
Resolución No. 599 de 1997

NOTARIAL ASISTENTE  
SECRETARÍA DEL TERN

2003 NOV -8 A 12:26

SECRETARÍA DE LEGALIZACIÓN  
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

REGISTRO DE LOS ACTOS

496875  
2003 (Principio)  
N.º de Mat. de F. y E.  
BOGOTÁ, D. C.  
AS FUNDACIÓN

COMO NOTARIO SEYTO DEL CIRCULO DE ...  
2003 ...  
*[Signature]*  
...  
COINCIDE(N) CON LA FORMA REGISTRADA POR  
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA  
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, 07 NOV. 2003  
*[Circular Stamp: SECRETARÍA DE LEGALIZACIÓN]*

ERFASST

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/100411 A1(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 31/5415,  
C07D 279/02, A61P 25/18, 9/10Karlsruhe [DE/DE]; Im Blätterweg 64, 55435 Gau-Algesheim  
(DE).

(21) International Application Number: PCT/EP02/05338

(22) International Filing Date: 15 May 2002 (15.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

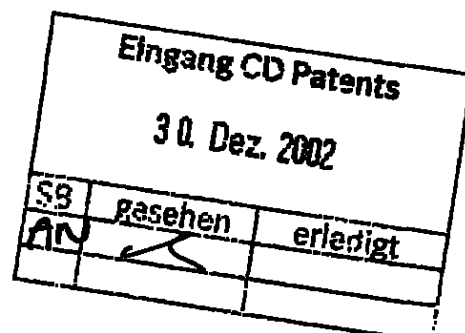
(30) Priority Data:  
101 23 952.1 17 May 2001 (17.05.2001) DE(71) Applicant (for all designated States except US):  
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CECI, Angelo  
[IT/DE]; Amriswilstrasse 7, 88400 Biberach (DE).  
KLINDER, Klaus [DE/DE]; Storchweg 3, 88422  
Oggelshausen (DE). WEISER, Thomas [DE/DE]; Som-  
mer-Winter-Hohl 8b, 55268 Nieder-Olm (DE). WINTER,

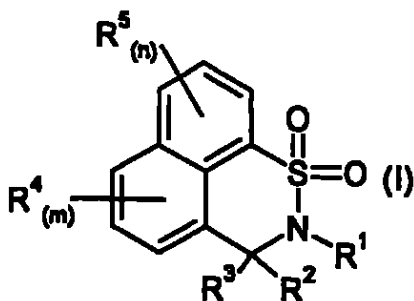
Published:

— 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.

WO 02/100411 A1

(54) Title: NAPHTHIAZINE POSITIVE ALLOSTERIC AMPA RECEPTOR MODULATORS (PAARM)

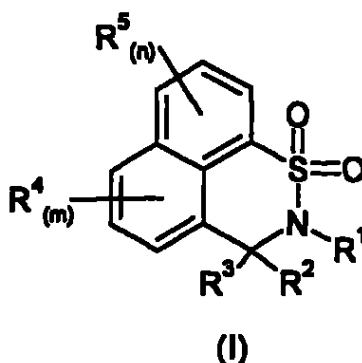
(57) Abstract: The present invention relates to new positive allosteric AMPA-recep-  
tor modulators of general formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> may have the  
meanings given in the specification and claims, processes for preparing them and the  
use thereof as pharmaceutical compositions.

## NAPHTHOTHIAZINE POSITIVE ALLOSTERIC AMPA RECEPTOR MODULATORS (PAARM)

5 The present invention relates to new positive allosteric AMPA receptor modulators, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions.

As compounds which are structurally similar to the compounds according to the invention, WO 9967242 describes carbapenem derivatives with an antibacterial  
 10 activity, wherein naphtho[1,8-de]-2,3-dihydro-1,1-dioxide-1,2-thiazine is used as a synthesis component.

The compounds according to the invention are compounds of general formula (I)



wherein

- 20  $R^1$  denotes a group selected from among hydrogen, a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-CO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-O$ , phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $NR^6R^7$  and  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl, and  $C_3$ - $C_6$ -cycloalkyl,
- 25  $R^2$ ,  $R^3$ , which may be identical or different, denote a group selected from among hydrogen, a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, halogen,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-CO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-OH$ ,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-S$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $NR^6R^7$  and  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl and  $C_3$ - $C_6$ -cycloalkyl, or
- $R^1$  and  $R^2$  together denote a  $C_4$ - $C_8$ -alkylene bridge,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> and -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, or

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together denote a C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alkylene bridge,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, which may be identical or different, denote hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or

5 -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkyl,

and

R<sup>4</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,

10 halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -COOH, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

15 R<sup>5</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -COOH, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, and

n, m which may be identical or different represent 0, 1 or 2,

20 optionally in the form of the various enantiomers and diastereomers thereof, as well as the pharmacologically acceptable salts thereof.

Particularly preferred are compounds of general formula (I), wherein

R<sup>1</sup> denotes hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> which may be identical or different, denote hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, or

25 R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together denote a butylene bridge, and

R<sup>4</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,

30 halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

R<sup>5</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,

halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, and

n, m which may be identical or different represent 0, 1 or 2,

5

optionally in the form of the various enantiomers and diastereomers thereof, as well as the pharmacologically acceptable salts thereof.

Also particularly preferred are compounds of general formula (I), wherein  
10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, which may be identical or different, denote hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, R<sup>4</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, halogen, -NO<sub>2</sub>, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

15 R<sup>5</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, halogen, -NO<sub>2</sub>, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, and

n, m which may be identical or different represent 0, 1 or 2,

20

optionally in the form of the various enantiomers and diastereomers thereof, as well as the pharmacologically acceptable salts thereof.

Of particular importance according to the invention are the compounds of  
25 general formula (I), wherein R<sup>1</sup> denotes methyl, ethyl, i-propyl, n-butyl or benzyl,

optionally in the form of the various enantiomers and diastereomers thereof, as well as the pharmacologically acceptable salts thereof.

30 Particularly preferred are compounds of general formula (I) wherein R<sup>1</sup> denotes methyl,

optionally in the form of the pharmacologically acceptable salts thereof.

Also particularly preferred are compounds of general formula (I), wherein

$R^1$  denotes methyl,

$R^2$ ,  $R^3$  denote hydrogen,

5  $R^4$ ,  $R^5$ , which may be identical or different, denote halogen, preferably fluorine, chlorine, bromine, most preferably fluorine or chlorine, and

$n$ ,  $m$  which may be identical or different represent 0, 1 or 2, preferably 0 or 1, optionally in the form of the pharmacologically acceptable salts thereof.

10

The alkyl groups used, unless otherwise stated, are branched and unbranched alkyl groups having 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 4 carbon atoms. Examples include: methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl and hexyl. The groups methyl, ethyl, propyl or butyl may optionally also be referred to by the abbreviations Me, Et, Pr or

15 Bu. Unless otherwise stated, the definitions propyl, butyl, pentyl and hexyl also include all possible isomeric forms of the groups in question. Thus, for example, propyl includes n-propyl and iso-propyl, butyl includes iso-butyl, sec. butyl and tert.-butyl, etc.

20 In the abovementioned alkyl groups, one or more hydrogen atoms may optionally be substituted by the halogen atoms fluorine, chlorine, bromine or iodine. The substituents fluorine and chlorine are preferred. The substituent fluorine is particularly preferred. If desired, all the hydrogen atoms of the alkyl group may be replaced.

25

The alkyl group mentioned in the group phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl may be in branched or unbranched form. Unless otherwise stated benzyl and phenylethyl are preferred phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl groups. Benzyl is particularly preferred.

30 The alkyl groups mentioned in the groups  $-SO_2-C_1-C_6$ -alkyl,  $-SO-C_1-C_6$ -alkyl,  $-CO-C_1-C_6$ -alkyl,  $-CO-C_1-C_4$ -alkyl,  $-C_1-C_4$ -alkyl- $NR^6R^7$ ,  $-C_1-C_4$ -alkyl-O- $C_1-C_4$ -alkyl,  $-O-C_1-C_6$ -alkyl,  $-S-C_1-C_6$ -alkyl,  $-O-CO-C_1-C_4$ -alkyl,  $-CO-O-C_1-C_4$ -alkyl or  $-O-CO-O-C_1-C_4$ -

alkyl may be in branched or unbranched form with 1 to 6 carbon atoms, preferably with 1 to 4 carbon atoms, particularly preferably with 1 to 3 carbon atoms, most preferably with 1 to 2 carbon atoms.

- 5 The C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alkylene bridge may, unless otherwise stated, be branched and unbranched alkylene groups having 4 to 6 carbon atoms, for example n-butylene, 1-methylpropylene, 2-methylpropylene, 1.1-dimethylethylene, 1.2-dimethylethylene etc. n-Butylene bridges are particularly preferred.

- 10 The aryl group is an aromatic ring system having 6 to 10 carbon atoms, preferably phenyl.

In the abovementioned aryl groups, one or more hydrogen atoms may optionally be substituted by halogen atoms, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H or -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, preferably fluorine, chlorine, -NO<sub>2</sub>, ethyl or methyl, most preferably fluorine or methyl.

15

The term C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl denotes saturated cyclic hydrocarbon groups having 3 - 6 carbon atoms, for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

- The term halogen, unless otherwise stated, refers to fluorine, chlorine, bromine and  
20 iodine, preferably fluorine, chlorine and bromine, most preferably fluorine and chlorine, most preferably fluorine.

- As already mentioned, the compounds of formula (I) or the various enantiomers and diastereomers thereof may be converted into the salts thereof, particularly, for  
25 pharmaceutical use, into the physiologically and pharmacologically acceptable salts thereof. These salts may on the one hand take the form of physiologically and pharmacologically acceptable acid addition salts of the compounds of formula (I) with inorganic or organic acids. On the other hand, the compound of formula (I) where R<sup>1</sup> is hydrogen may be converted by reaction with inorganic bases into  
30 physiologically and pharmacologically acceptable salts with alkali or alkaline earth metal cations as counter-ions. The acid addition salts may be prepared, for example, using hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid,

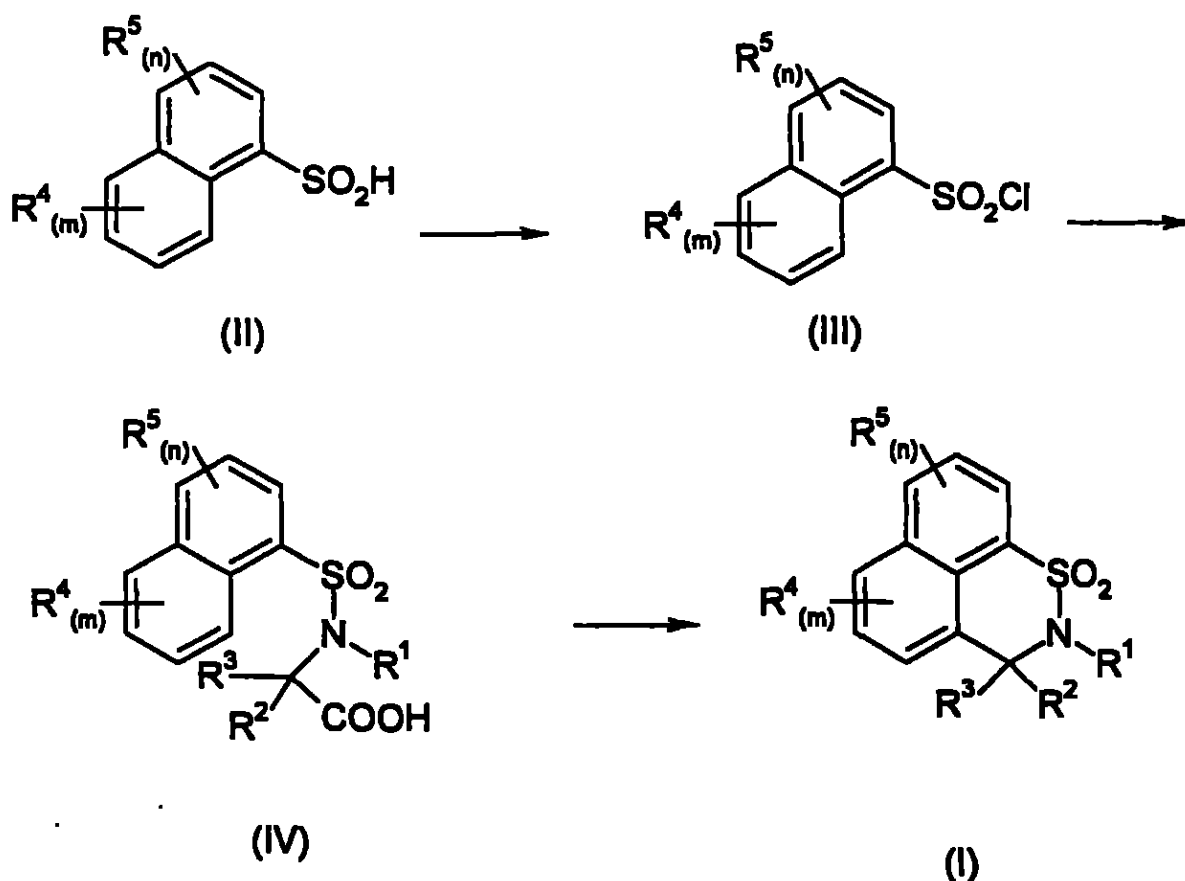
methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid. It is also possible to use mixtures of the above acids. For preparing the alkali and alkaline earth metal salts of the compound of formula (I) wherein  $R^1$  denotes hydrogen, it is preferable to use the alkali and alkaline earth metal hydroxides and hydrides, the hydroxides and hydrides of the alkali metals, especially sodium and potassium, being preferred, while sodium and potassium hydroxide are particularly preferred.

The compounds according to the invention may be prepared in a manner known *per se*. The following general methods of synthesis 1 and 2 shown in Diagrams 1 and 2 below are meant to illustrate the invention without restricting it to their content.

### Method 1

#### Diagram 1

15



Starting from a compound of formula (II) a compound of formula (III) is prepared by sulphonation and subsequent chlorination. The compound of formula (IV) obtained after condensation with aminoacetic acid derivatives is cyclised by adding  
5 polyphosphoric acid to the target compound (I).

The general preparation of the compounds according to the invention in accordance with Diagram 1 is described in detail hereinafter.

10 Sulphonation of the naphthalenes (II):

About 10 mmol of the naphthalene derivative (II) are taken up in 2 - 100 ml, preferably 3 - 80 ml, most preferably about 4 ml, of acetic anhydride and 10 - 100 mmol, preferably 11 - 80 mmol, particularly preferably 11 mmol or conc. sulphuric acid are added at 0 - 50°C, preferably 5 - 20°C, particularly preferably about 18 °C.  
15 After 2 - 16 h, preferably about 5 h, stirring at 20 - 100°C, preferably about 25 C°, the mixture is poured onto a saturated NaCl solution. The crystals formed are isolated.

Methylene chloride, diisopropylether, ethyl acetate, trichloromethane, toluene, benzene or 1,4-dioxin may be used instead of acetic acid anhydride, while fuming  
20 sulphuric acid, sulphur trioxide, chlorine sulphates or combinations thereof may be used as an alternative to conc. sulphuric acid.

Synthesis of the naphthalene-1-sulphonic acid chlorides (III):

About 10 mmol of the naphthalene-1-sulphonic acids are combined successively  
25 with 10 - 500 mmol, preferably about 90 mmol, of phosphorus oxytrichloride and 8 - 50 mmol, preferably about 10 mmol, of phosphorus pentachloride and heated for 2 - 16 h, preferably about 5 h, at 20 - 100°C, preferably by refluxing. Then the reaction mixture is evaporated down and combined with water. After extraction with organic diluent the combined organic extracts are dried and freed from solvent. The crude  
30 product obtained is used in the subsequent steps without being purified.

Instead of the phosphorus oxytrichloride/phosphorus pentachloride mixture, thionyl chloride, phosphorus pentachloride, a phosphoric acid/chlorine mixture or phosgene

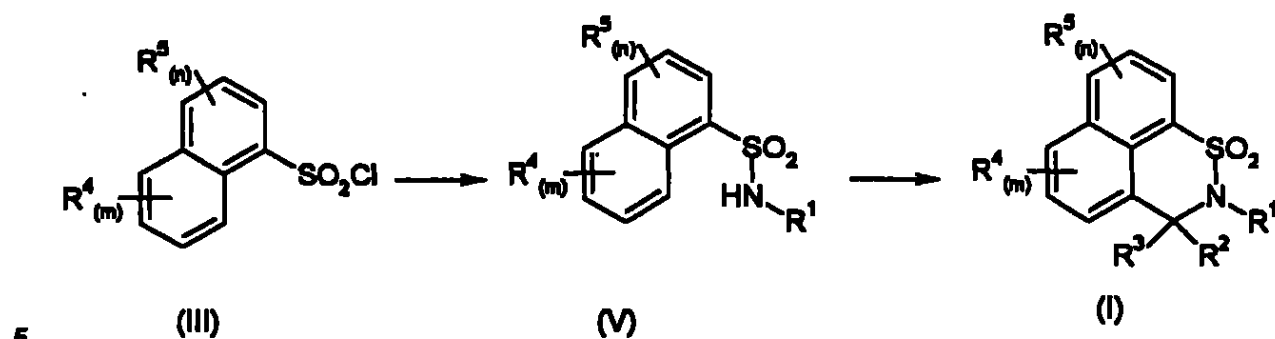
may be used. The reaction may alternatively be carried out in the diluents ethyl acetate, water, acetonitrile, N,N-dimethylacetamide, sulpholane, DMF, hexane or dichloroethane.

**5 Synthesis of the naphthalene-1-sulphonyl-amino-acetic acids :**

About 10 mmol of the chlorosulphonyl-naphthalenes, 10 - 100 mmol, preferably 11 - 30 mmol, most preferably about 12 mmol, of aminoacetic acid and 10 - 100 mmol, preferably 11 - 30 mmol, most preferably about 12 mmol, of sodium hydroxide are dissolved in water and toluene. The reaction mixture is stirred for 2 - 16 h at 0 -  
10 110°C, preferably at about 65°C, then the phases are separated. The aqueous phase is acidified and extracted. The combined organic extracts are dried and evaporated down. Purification may be carried out by chromatography.  
Triethylamine, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate or sodium hydride may be used instead of sodium hydroxide, while tetrahydrofuran, diethylether,  
15 dichloromethane, trichloromethane, dioxin, acetone, benzene, ethanol, methanol, ethyl acetate or acetonitrile may be used instead of toluene.

**Cyclisation of the naphthalene-1-sulphonyl-amino-acetic acids (IV):**

About 10 mmol of the naphthalene-1-sulphonyl-amino-acetic acids are combined  
20 with 10 - 200 g, preferably about 40 g, of polyphosphoric acid and stirred for 2 - 16 h, preferably about 5 h, at 20 - 110°C, preferably 75 - 95°C, most preferably at about 80°C . Then the reaction mixture is poured onto water and extracted. The combined organic extracts are dried and evaporated down. The residue is purified.

Method 2Diagram 2

The compounds of formula (III) obtained as intermediate compounds in Method 1 are reacted with primary amines to obtain the compounds of formula (V) and then cyclised by the addition of a compound of formula  $R^2R^3C=O$  in the presence of strong acid to obtain the target compounds (I).

10 In order to prepare the compounds of formula (I) wherein  $R^1$  and  $R^2$  represent hydrogen, paraformaldehyde, trioxane or formalin may be used and methanesulphonic acid, trifluoroacetic acid, sulphuric acid, phosphoric acid or polyphosphoric acid may be used as strong acids.

15 The general preparation of the compounds according to the invention in accordance with Diagram 2 is described in detail hereinafter.

Synthesis of the naphthalene-sulphonamides (V):

20 About 10 mmol of the chlorosulphonyl-naphthalenes (III) are combined with an alcoholic solution of the primary amine (10 - 1000 mmol in 5 - 200 ml, for example 200 mmol in 50 ml ethanol) and then heated to 0 - 100 °C for 2 - 16 h, preferably about 5 h, preferably by refluxing. Then the reaction mixture is evaporated down and purified.

25 Instead of the alcoholic solvent it is also possible to use toluene, benzene, trichloromethane, dichloromethane, diethylether, tetrahydrofuran, water, acetonitrile, acetic anhydride, acetone, pyridine, dimethylsulphoxide, dimethylformamide, dioxin or hexane.

**Cyclisation of the naphthalene-1-sulphonamides (V) to form the target compounds (I):**

About 10 mmol of the naphthalene-1-sulphonamides are added to 0 - 100 ml, preferably 20 - 80 ml, most preferably about 40 ml of methanesulphonic acid and combined with a solution of 3 - 50 mmol, preferably 4 - 30 mmol, most preferably 5 mmol of trioxane in 0 - 100 ml, preferably about 12 ml, of trifluoroacetic acid. The reaction mixture is stirred for 2 - 16 h, preferably 5 h, at 20 - 100 °C, preferably 30 - 80 °C, most preferably about 35°C and then poured onto ice water. After extraction and drying of the combined organic extracts the solution is evaporated down. The crude product is purified.

Instead of trioxane it is possible to use paraformaldehyde or formalin, while instead of trifluoroacetic acid it is possible to use boron trifluoride\*diethylether, acetic acid, polyphosphoric acid, phosphoric acid or sulphuric acid. Acetic anhydride or dichloromethane may be used as possible diluents.

The new compounds of general formula (I) may be synthesised analogously to the following Examples of synthesis. These Examples are, however, intended solely as examples of procedure to illustrate the invention further without restricting it to the subject matter thereof.

**Synthesis of 2-methyl-2,3-dihydro-naphtho[1,8-de][1,3]thiazine- 1,1-dioxide (Example 1):**

2.21 g of N-methyl-1-naphthalenesulphonic acid amide are dissolved in 25 ml of methanesulphonic acid at 35°C and combined with a solution of 0.30 g of trioxane in 8 ml of trifluoroacetic acid. After 2 h stirring at ambient temperature The reaction mixture is poured onto 300 ml of ice water. The solid formed is separated off by filtration, washed with 100 ml of water and dried overnight. After crystallisation from methylcyclohexane the product is isolated as a white solid. Yield: 2.20 g. M.p.: 136°C.

**Synthesis of 6-chloro-2-methyl-2,3-dihydro-naphtho[1,8-de][1,3]thiazine-1,1-dioxide (Example 2):**

0.45 g of 5-chloro-naphthalene-1-sulphonic acid-N-methylamide are dissolved in 6.8  
5 ml of methanesulphonic acid at 35°C and combined with a solution of 0.07 g of  
trioxane in 2 ml of trifluoroacetic acid. After 2 h stirring at 35°C The reaction mixture  
is poured onto 100 ml of ice water and the aqueous phase is extracted with ethyl  
acetate. The organic extracts collected are dried with sodium sulphate, evaporated  
down in vacuo and then purified by chromatography. Yield: 0.41 g. M.p.: 150°C.

10

**Synthesis of 2,3-dihydro-naphtho[1,8-de][1,3]thiazine- 1,1-dioxide  
(Example 3):**

Naphthalene-1-sulphonic acid tert-butylamide:

15 8 ml of tert. butylamine are placed in 50 ml of chloroform, cooled to 0° C and 5.75 g  
of 1-naphthalenic acid chloride in 45 ml of chloroform are added dropwise. Then the  
mixture is stirred for 24 h at ambient temperature. After concentration by evaporation  
in vacuo the residue obtained is dissolved in dichloromethane and washed with 2 N  
hydrochloric acid. The organic extracts collected are dried with sodium sulphate and  
20 evaporated down in vacuo. Yield: 5.48 g.

2-tert-butyl-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ<sup>6</sup>-naphtho[1,8-de][1,3]thiazin-3-one:

4.36 g of naphthalene-1-sulphonic acid tert-butylamide are placed in 80 ml  
tetrahydrofuran, cooled to -10° C and 29 ml of N-butyl lithium (1.6 molar solution in  
25 hexane) are cautiously added dropwise. The mixture is first stirred for 0.5 h at -10°  
C, then for 3 h at ambient temperature. Then it is cooled to -5° C and within 0.25 h  
CO<sub>2</sub> obtained from dry ice is piped in. The reaction mixture is stirred for 2.5 h at  
ambient temperature, then combined with water. The solution is poured onto 4 N  
hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The organic extracts collected are  
30 dried with sodium sulphate and after evaporation in vacuo purified by  
chromatography. Yield: 0.42 g.

2-tert-butyl-2,3-dihydro-naphtho[1,8-de][1,3]thiazine-1,1-dioxide:

34

0.17 g of 2-*tert*-butyl-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 $\lambda^6$ -naphtho[1,8-*de*][1,3]thiazin-3-one are suspended in 2 ml tetrahydrofuran at ambient temperature, 1.17 ml of borane-tetrahydrofuran complex (1 molar Solution) are added. Then the mixture is refluxed with stirring for 100 h, with a total of a further 8.2 ml of 1M borane-tetrahydrofuran complex solution being added in several batches. The reaction mixture is combined with 2 ml of 2 N hydrochloric acid and with 2 ml of methanol, then refluxed for 12 h with stirring. 2 ml of ammonia are added and any crystals formed are filtered off. The filtrate is extracted with ethyl acetate, the organic extracts collected are dried with sodium sulphate. After evaporation in vacuo the residue obtained is purified by chromatography. Yield: 0.06 g.

**2,3-Dihydro-naphtho[1,8-*de*][1,3]thiazine-1,1-dioxide:**

0.06 g of 2-*tert*-butyl-2,3-dihydro-naphtho[1,8-*de*][1,3]thiazin-1,1-dioxide are dissolved in 1 ml of dichloromethane and 0.02 ml of trifluoroacetic acid are added. Then the mixture is stirred for a total of 22 h at reflux temperature and for 96 h at ambient temperature, while during this period a total of 0.07 ml of trifluoroacetic acid are added. The reaction mixture is evaporated down in vacuo and purified by chromatography. Yield: 0.034 g. M.p.: 206°-207° C.

**20 Synthesis of [2-(1,1-dioxo-1H-3H-1 $\lambda^6$ -naphtho[1,8-*de*]thiazine-2-yl)ethyl]dimethylamine (Example 4):**

0.028 g of sodium hydride are suspended in 0.5 ml of dimethylformamide and 0.073 g of 2,3-dihydro-naphtho[1,8-*de*][1,3]thiazine-1,1-dioxide in 1 ml of dimethylformamide are added. Then 0.053 g of diethylaminoethyl chloride-hydrochloride are added batchwise. The reaction mixture is stirred for 18 h at ambient temperature and then poured onto ice water. The mixture is extracted with dichloromethane and the organic extracts collected are dried with sodium sulphate. After evaporation in vacuo the residue obtained is purified by chromatography. Yield: 0.035 g. M.p.: 97°-98°C.

**Synthesis of N-(2-methyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1 $\lambda^6$ -naphtho[1,8-de][1,3]thiazin-6-yl)-acetamide: (Example 5):**

5-acetylamino-naphthalene-1-sulphonylchloride:

- 5 1.40 g of 5-acetylamino-naphthalene-1-sulphonic acid and 2.23 g of phosphorus pentachloride are combined and stirred for 4 h at 60° C. Then the solution is poured onto ice water and extracted with dichloromethane. The organic extracts collected are dried with sodium sulphate and evaporated down in vacuo. Yield: 1.10 g.

10

N-(5-methylsulphamoyl-naphthalene-1-yl)-acetamide:

- 1.10 g of 5-acetylamino-naphthalene-1-sulphonyl chloride are dissolved in 8 ml of ethanol and 8 ml of methylamine solution in ethanol are added dropwise. Then the resulting mixture is stirred at reflux temperature for 3.5 h and the solvent is distilled  
15 off in vacuo. The residue is purified by chromatography. Yield: 0.50 g.

**N-(2-methyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1 $\lambda^6$ -naphtho[1,8-de][1,3]thiazin-6-yl)-acetamide:**

- 0.25 g of N-(5-methylsulphamoyl-naphthalene-1-yl)-acetamide are dissolved in 3.4  
20 ml of methanesulphonic acid at 35° C and combined with a solution of 0.027 g of trioxane in 1 ml of trifluoroacetic acid. After 6 h stirring at 35° C the reaction mixture is poured onto ice water and the aqueous phase extracted with ethyl acetate. The organic extracts collected are dried with sodium sulphate, evaporated down in vacuo and purified by chromatography. Yield: 0.136 g. M.p.: 189°-190° C.

25

**Synthesis of 2-(1,1-Dioxo-1H,3H-1 $\lambda^6$ -naphtho[1,8-de][1,3]thiazin-2-yl)-acetamide: (Example 6):**

8-tert-butylsulphamoyl-naphthalene-1-carboxylic acid:

- 30 4.36 g of naphthalene-1-sulphonic acid *tert*-butylamide are placed in 80 ml tetrahydrofuran, cooled to -10° C and 29 ml of N-butyl lithium (1.6 molar solution in hexane) are cautiously added dropwise. The mixture is stirred first for 0.5 h at -10°C, then for 3 h at ambient temperature. It is then cooled to -5°C and CO<sub>2</sub> obtained from dry ice is piped in within 0.25 h. The reaction mixture is stirred for 2.5  
35 h at ambient temperature and then combined with water. The solution is poured onto 4 N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The organic extracts collected are dried with sodium sulphate and after evaporation in vacuo purified by chromatography. Yield: 1.19 g.

**1,1-Dioxo-1,1-dihydro-1 $\lambda^6$ -naphtho[1,8-de][1,3]thiazin-3-one:**

0.25 g of polyphosphoric acid are taken and 0.15 g of 8-*tert*-butylsulphamoyl-naphthalene-1-carboxylic acid is added. The mixture is stirred for 4 h at 150°C. Then  
5 the reaction mixture is poured onto ice water and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The organic extracts collected are dried with sodium sulphate and evaporated down in vacuo. Yield: 0.07 g.

**2,3-Dihydro-naphtho[1,8-de][1,3]thiazine-1,1-dioxide:**

10 0.07 g of 1,1-dioxo-1,1-dihydro-1 $\lambda^6$ -naphtho[1,8-de][1,3]thiazin-3-one are dissolved in 2 ml of tetrahydrofuran and then 1.2 ml of 1 molar borane-tetrahydrofuran complex solution is carefully added dropwise. The mixture is stirred for 18 h at reflux temperature. The reaction mixture is combined with 1.5 ml of 2 N hydrochloric acid and 2 ml of methanol, then stirred for 2 h at reflux temperature. 2 ml of ammonia are  
15 added and any crystals formed are filtered off. The filtrate is extracted with ethyl acetate, the organic extracts collected are dried with sodium sulphate and evaporated down in vacuo. Yield: 0.06 g.

**2-(1,1-Dioxo-1H,3H-1 $\lambda^6$ -naphtho[1,8-de][1,3]thiazin-2-yl)-acetamide:**

20 0.011 g of sodium hydride are suspended in 0.5 ml of dimethylformamide, and 0.06 g of 2,3-dihydro-naphtho[1,8-de][1,3]thiazine-1,1-dioxide in 1 ml of dimethylformamide are added. The mixture is stirred for 1 h at ambient temperature and then 0.042 g of 2-bromoacetamide are added batchwise. Then the mixture is stirred for 18 h at ambient temperature. The reaction mixture is poured onto ice water and extracted  
25 with dichloromethane. The organic extracts collected are dried with sodium sulphate and after evaporation in vacuo purified by chromatography. Yield: 0.043 g. M.p.: 195°-196° C.

30 **Synthesis of 7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-naphtho[1,8-de][1,3]thiazine-1,1-dioxide (Example 7):**

0.6 g of 7-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-naphtho[1,8-de][1,3]thiazine-1,1-dioxide are dissolved in 23 ml dichloromethane and the solution is cooled to -78° C. 2.3 ml of boron tribromide (1 molar solution in dichloromethane) are added dropwise. Then  
35 the mixture is stirred for 24 h at ambient temperature. After evaporation in vacuo the residue is purified by chromatography. Yield: 0.36 g. M.p.: 245°-246° C.

**Synthesis of methyl 2-methyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1λ<sup>6</sup>-naphtho[1,8-de][1,3]thiazin-7-yl ester carboxylate (Example 8):**

- 0.11 g of 7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-naphtho[1,8-de][1,3]thiazine-1,1-dioxide  
5 and 0.061 ml triethylamine are placed in 2 ml toluene and cooled to 0°C. 0.037 ml of  
methyl chloroformate are added dropwise. Then the mixture is stirred for 5 h at  
ambient temperature. The suspension is then poured onto ice water and extracted  
with ethyl acetate. The organic extracts collected are dried with sodium sulphate  
and, after evaporation in vacuo, purified by chromatography.  
10 Yield: 0.065g. M.p.: 161°-162°C.

The following compounds of formula IA are obtained, *inter alia*, analogously to the procedure described hereinbefore:

5

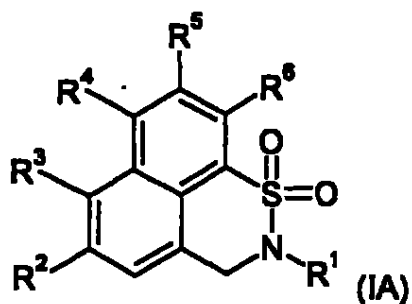


Table 1

| Example | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>                   | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>   | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>                   | Mp.[°C] |
|---------|-----------------|----------------------------------|-----------------|------------------|----------------|----------------------------------|---------|
| 9       | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | H                | H              | Br                               | 226-227 |
| 10      | CH <sub>3</sub> | NO <sub>2</sub>                  | H               | H                | H              | H                                | 264-265 |
| 11      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | OCH <sub>3</sub> | H              | H                                | 174-175 |
| 12      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | F                | H              | H                                | 129-130 |
| 13      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | Br               | H              | H                                | 163-164 |
| 14      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | CH <sub>3</sub>  | H              | H                                | 142-143 |
| 15      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | I                | H              | H                                | 192-193 |
| 16      | CH <sub>3</sub> | H                                | I               | H                | H              | H                                | 160-161 |
| 17      | CH <sub>3</sub> | H                                | NO <sub>2</sub> | H                | H              | H                                | 169-170 |
| 18      | CH <sub>3</sub> | H                                | OH              | H                | H              | H                                | 160-161 |
| 19      | CH <sub>3</sub> | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | H                | H              | H                                |         |
| 20      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | H                | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         |
| 21      | CH <sub>3</sub> | i-Pr                             | H               | H                | iso-Pr         | H                                |         |
| 22      | CH <sub>3</sub> | H                                | OCOMe           | H                | H              | H                                |         |
| 23      | CH <sub>3</sub> | H                                | F               | H                | H              | H                                |         |

10

It has been found that the compounds of general formula (I) are characterised by their wide range of applications in the therapeutic field. Particular mention should be

made of those applications in which the positive modulation of AMPA receptors plays a part.

The effect of the compounds according to the invention as AMPA receptor modulators was measured electrophysiologically on cells which express functional  
5 AMPA receptors. Investigations were carried out to see whether the test substances have a positive allosteric influence on the agonist-induced current.

The test was carried out at concentrations of between 0.3 µmol and 300 µmol.

10 Table 2: Intensification of the agonist-induced current (+ good, ++ very good activity)

| Example | Activity |
|---------|----------|
| 1       | +        |
| 2       | ++       |

The new compounds can also be used to treat illnesses or conditions in which neuronal networks which require AMPA receptors in order to function are damaged  
15 or limited in their function.

The compounds of general formula (I) can thus be used in dementias, in neurodegenerative or psychotic illnesses and in neurodegenerative disorders and cerebral ischaemias of various origins, preferably in schizophrenia or learning and memory disorders.

20

The following are also included: epilepsy, hypoglycaemia, hypoxia, anoxia, cerebral trauma, brain oedema, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's Disease, Alzheimer's disease, sexual dysfunction, disorders of sensory/motor function, memory formation, hyperkinetic behavioural changes (particularly in children),  
25 hypotension, cardiac infarct, cerebral pressure (increased intracranial pressure), ischaemic and haemorrhagic stroke, global cerebral ischaemia on stoppage of the heart, acute and chronic neuropathic pain, diabetic polyneuropathy, tinnitus, perinatal asphyxia, psychosis, Parkinson's disease and depression, and related anxiety states.

The new compounds may also be given in conjunction with other active substances, such as those used for the same indications, or for example with neuroleptics, nootropics, psychostimulants, etc. They may be administered topically, orally, 5 transdermally, nasally, parenterally or by inhalation. Moreover, the compounds of general formula I or the salts thereof may also be combined with active substances of other kinds.

The compounds of general formula (I) may be given on their own or in conjunction 10 with other active substances according to the invention, and possibly also in conjunction with other pharmacologically active substances. Suitable preparations include for example tablets, capsules, suppositories, solutions, - particularly solutions for injection (s.c., i.v., i.m.) and infusion - elixirs, emulsions or dispersible powders. The content of the pharmaceutically active compound(s) should be in the 15 range from 0.1 to 90 wt.-%, preferably 0.5 to 50 wt.-% of the composition as a whole, i.e. in amounts which are sufficient to achieve the dosage range specified below. Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such 20 as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously 25 to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

30

Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine,

cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring such as vanilline or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or  
5   preservatives such as p-hydroxybenzoates.

Solutions for injection and infusion are prepared in the usual way, e.g. with the addition of isotonic agents, preservatives such as p-hydroxybenzoates, or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid, optionally using  
10   emulsifiers and/or dispersants, whilst if water is used as the diluent, for example, organic solvents may optionally be used as solvating agents or dissolving aids, and transferred into injection vials or ampoules or infusion bottles.

Capsules containing one or more active substances or combinations of active  
15   substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules. Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof. Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically  
20   acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils (e.g. groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose) emulsifiers (e.g. lignin, spent sulphite  
25   liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

The preparations are administered by the usual methods, preferably by oral or transdermal route, particularly orally. For oral administration the tablets may of  
30   course contain, apart from the abovementioned carriers, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate together with various additives such as starch, preferably potato starch, gelatine and the like. Moreover, lubricants

such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc may be used at the same time for the tableting process. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the excipients mentioned above.

- 5 For parenteral use, solutions of the active substances with suitable liquid carriers may be used.

The dosage for intravenous use is from 1 - 1000 mg per hour, preferably between 5 and 500 mg per hour.

- 10 However, it may sometimes be necessary to depart from the amounts specified, depending on the body weight, the route of administration, the individual response to the drug, the nature of its formulation and the time or interval over which the drug is administered. Thus, in some cases it may be sufficient to use less than the minimum dose given above, whereas in other cases the upper limit may have to be exceeded.
- 15 When administering large amounts it may be advisable to divide them up into a number of smaller doses spread over the day.

The following examples of formulations illustrate the present invention without restricting its scope:

**Examples of Pharmaceutical Formulations**

5

| <b>A)</b> | <b><u>Tablets</u></b> | <b><u>per Tablet</u></b> |
|-----------|-----------------------|--------------------------|
|           | active substance      | 100 mg                   |
|           | lactose               | 140 mg                   |
| 10        | maize starch          | 240 mg                   |
|           | polyvinylpyrrolidone  | 15 mg                    |
|           | magnesium stearate    | 5 mg                     |
|           |                       | <hr/>                    |
|           |                       | 500 mg                   |

15

The finely-ground active substance, lactose and some of the maize starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining maize starch and the magnesium stearate are screened and mixed  
20 together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

| <b>B)</b> | <b><u>Tablets</u></b>       | <b><u>per Tablet</u></b> |
|-----------|-----------------------------|--------------------------|
|           | active substance            | 80 mg                    |
| 25        | lactose                     | 55 mg                    |
|           | maize starch                | 190 mg                   |
|           | microcrystalline cellulose  | 35 mg                    |
|           | polyvinylpyrrolidone        | 15 mg                    |
|           | sodium-carboxymethyl starch | 23 mg                    |
| 30        | magnesium stearate          | 2 mg                     |
|           |                             | <hr/>                    |
|           |                             | 400 mg                   |

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate  
5 which is dried and screened. The sodiumcarboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

C) Ampoule solution

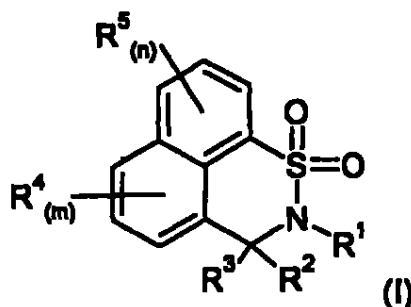
10

|                  |       |
|------------------|-------|
| active substance | 50 mg |
| sodium chloride  | 50 mg |
| aqua for inj.    | 5 ml  |

15 The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make it isotonic. The solution obtained is filtered free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are then sterilised and sealed by fusion. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active substance.

# Patent Claims

## 1) Compounds of general formula (I)



wherein

$R^1$  denotes a group selected from among hydrogen, a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-CO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-O$ , phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $NR^6R^7$  and  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl, and  $C_3$ - $C_6$ -cycloalkyl,

$R^2$ ,  $R^3$ , which may be identical or different, denote a group selected from among hydrogen, a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, halogen,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-CO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-OH$ ,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-S$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $NR^6R^7$  and  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl and  $C_3$ - $C_6$ -cycloalkyl, or

$R^1$  and  $R^2$  together denote a  $C_4$ - $C_6$ -alkylene bridge,

$R^6$ ,  $R^7$ , which may be identical or different, denote hydrogen,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl or  $-CO$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,

$R^4$ , which may be identical or different, denotes a group selected from among a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO_2$ - $NR^6R^7$ ,  $-COOH$ ,  $-CO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-O$ - $CO$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-CO$ - $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-O$ - $CO$ - $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-CO$ - $NR^6R^7$ ,  $-OH$ ,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-S$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-NR^6R^7$  and an aryl group optionally mono or polysubstituted by halogen atoms,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$  or  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,

$R^5$ , which may be identical or different, denotes a group selected from among a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO$ -

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COOH, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> and an aryl group optionally mono or polysubstituted by halogen atoms, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, and

5 n, m which may be identical or different represent 0, 1, 2 or 3, with the proviso that naphtho[1,8-de]-2,3-dihydro-1,1-dioxide-1,2-thiazine is excluded,

10 optionally in the form of the various enantiomers and diastereomers thereof, as well as the pharmacologically acceptable salts thereof.

2) Compounds of general formula (I) according to claim 1, wherein

R<sup>1</sup> denotes a group selected from among hydrogen, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, 15 -SO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> and -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, benzyl,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, which may be identical or different, denote a group selected from among hydrogen, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, halogen, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -SO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -CO- 20 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> and -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, or

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together denote a C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alkylene bridge,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, which may be identical or different, denote hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkyl,

25 and

R<sup>4</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -COOH, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 30

R<sup>5</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,

halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -COOH, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, and

n, m which may be identical or different represent 0, 1 or 2,

5

optionally in the form of the various enantiomers and diastereomers thereof, as well as the pharmacologically acceptable salts thereof.

3) Compounds of general formula (I) according to claim 1 or 2, wherein

10 R<sup>1</sup> denotes hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> which may be identical or different, denote hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, or

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together denote a butylene bridge, and

R<sup>4</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,

15 halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

R<sup>5</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,

20 halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, and

n, m which may be identical or different represent 0, 1 or 2,

25 optionally in the form of the various enantiomers and diastereomers thereof, as well as the pharmacologically acceptable salts thereof.

4) Compounds of general formula (I) according to claims 1 to 3, wherein

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, which may be identical or different, denote hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,

30 R<sup>4</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,

halogen, -NO<sub>2</sub>, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

R<sup>5</sup>, which may be identical or different, denotes a group selected from among a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,

5 halogen, -NO<sub>2</sub>, -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, and -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, and

n, m which may be identical or different represent 0, 1 or 2,

10 optionally in the form of the various enantiomers and diastereomers thereof, as well as the pharmacologically acceptable salts thereof.

5) Compound of general formula (I) according to one of claims 1 to 4, wherein R<sup>1</sup> denotes methyl, ethyl, i-propyl, n-butyl or benzyl,

15 optionally in the form of the various enantiomers and diastereomers thereof, as well as the pharmacologically acceptable salts thereof.

6) Compounds of general formula (I) according to one of claims 1 to 5, wherein

20 R<sup>1</sup> denotes methyl, optionally in the form of the pharmacologically acceptable salts thereof.

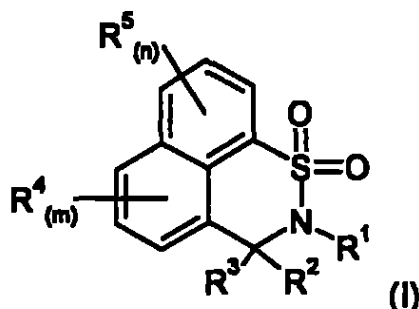
7) Compounds of general formula (I) according to claim 1, wherein

25 R<sup>1</sup> denotes methyl,  
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> denote hydrogen,  
R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> which may be identical or different denote halogen,  
and

n, m which may be identical or different represent 0, 1 or 2,

30 optionally in the form of the pharmacologically acceptable salts thereof.

## 8) Compounds of general formula (I)



wherein

$R^1$  denotes a group selected from among hydrogen, a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-CO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-O$ , phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $NR^6R^7$  and  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl, and  $C_3$ - $C_6$ -cycloalkyl,

$R^2$ ,  $R^3$ , which may be identical or different, denote a group selected from among hydrogen, a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, halogen,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-CO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-OH$ ,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-S$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $NR^6R^7$  and  $-C_1$ - $C_4$ -alkyl- $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl and  $C_3$ - $C_6$ -cycloalkyl, or

$R^1$  and  $R^2$  together denote a  $C_4$ - $C_6$ -alkylene bridge,

$R^6$ ,  $R^7$ , which may be identical or different, denote hydrogen,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl or  $-CO$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,

$R^4$ , which may be identical or different, denotes a group selected from among a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO_2$ - $NR^6R^7$ ,  $-COOH$ ,  $-CO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-O$ - $CO$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-CO$ - $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-O$ - $CO$ - $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-CO$ - $NR^6R^7$ ,  $-OH$ ,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-S$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-NR^6R^7$  and an aryl group optionally mono or polysubstituted by halogen atoms,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$  or  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,

$R^5$ , which may be identical or different, denotes a group selected from among a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-SO_2$ - $NR^6R^7$ ,  $-COOH$ ,  $-CO$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-O$ - $CO$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-CO$ - $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-O$ - $CO$ - $O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-CO$ - $NR^6R^7$ ,  $-OH$ ,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $-S$ - $C_1$ - $C_6$ -

alkyl,  $-NR^6R^7$  and an aryl group optionally mono or polysubstituted by halogen atoms,  $-NO_2$ ,  $-SO_3H$  or  $C_1-C_4$ -alkyl, and

n, m which may be identical or different represent 0, 1, 2 or 3,

5 optionally in the form of their various enantiomers and diastereomers, and the pharmacologically acceptable salts thereof

for use as pharmaceutical compositions.

10 9) Compound of general formula (I) according to claim 8 for use as pharmaceutical compositions with a neuroprotective effect.

10) Use of a compound of general formula (I) according to one of claims 1 to 7 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment and/or prevention of  
15 neurodegenerative diseases and/or cerebral ischaemia of various origins.

11) Use of a compound of general formula (I) according to one of claims 1 to 7 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of schizophrenia.

20 12) Use of a compound of general formula (I) according to one of claims 1 to 7 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment and/or prevention of memory disorders.

25 13) Use of a compound of general formula (I) according to one of claims 1 to 7 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of dementias.

14) Method of treating and/or preventing neurodegenerative diseases and/or cerebral ischaemia, characterised in that a patient is given an effective amount of a compound of formula I according to claims 1 to 7.

- 15) Method of treating and/or preventing memory disorders and/or dementias, characterised in that a patient is given an effective amount of a compound of formula I according to claims 1 to 7.**
- 5 16) Pharmaceutical preparations containing as active substance one or more compounds of general formula (I) according to one of claims 1 to 7 or the physiologically acceptable salts thereof optionally combined with conventional excipients and/or carriers.**

43

**PCT/EP 02/05338**

IPC 7 A61K31/5415 C07D279/02 A61P25/18 A61P9/10

**B. FIELDS SEARCHED**

IPC 7 C07D

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

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                             | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| P,A        | WO 01 57045 A (BLECH STEFEN MATTHIAS<br>;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); CECI<br>ANGE) 9 August 2001 (2001-08-09)<br>claim 1 | 1-16                  |
| A          | WO 98 12185 A (UNIV CALIFORNIA)<br>26 March 1998 (1998-03-26)<br>claim 1                                                       | 1-16                  |
|            | —<br>— / —<br>—                                                                                                                |                       |

**X** Patient family members are listed in annex.

**"g" document number of the same patent family**

**25/09/2002**

Gettins, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/05338

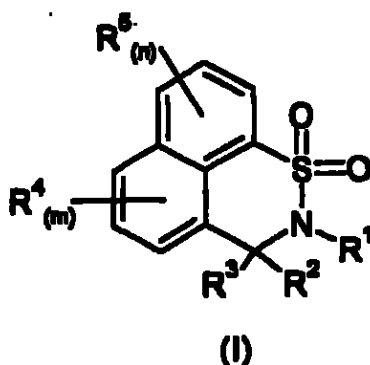
| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0157045                                | A | 09-08-2001          | DE 10004572 A1             | 09-08-2001          |
|                                           |   |                     | AU 4056101 A               | 14-08-2001          |
|                                           |   |                     | WO 0157045 A1              | 09-08-2001          |
|                                           |   |                     | US 2002013313 A1           | 31-01-2002          |
| WO 9812185                                | A | 26-03-1998          | AU 4345297 A               | 14-04-1998          |
|                                           |   |                     | WO 9812185 A1              | 26-03-1998          |
|                                           |   |                     | US 6083947 A               | 04-07-2000          |
| WO 9967242                                | A | 29-12-1999          | AU 4711899 A               | 10-01-2000          |
|                                           |   |                     | EP 1090000 A1              | 11-04-2001          |
|                                           |   |                     | JP 2002518498 T            | 25-06-2002          |
|                                           |   |                     | WO 9967242 A1              | 29-12-1999          |
|                                           |   |                     | US 6346526 B1              | 12-02-2002          |

**MODULADORES DE RECEPTORES AMPA ALOSTÉRICOS NAFTOTIAZINA-POSITIVOS (PAARM)**

5 La presente invención se refiere a nuevos moduladores de receptores AMPA alostéricos positivos, a procedimientos para su preparación así como a su empleo como medicamentos.

Como compuestos con similitud estructural a los compuestos de acuerdo con la invención, el documento WO  
10 9967242 describe derivados de carbapenem con efecto antibacteriano, en donde como eslabón de síntesis se emplea nafto[1,8-de]-2,3-dihidro-1,1-dióxido-1,2-tiazina.

En el caso de los compuestos de acuerdo con la invención se trata de compuestos de la fórmula general (I)  
15



en donde

20  $R^1$  significa un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-SO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O$ , fenil-alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-alquil\ C_1-C_4-NR^6R^7$  y  $-alquil\ C_1-C_4-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ , y cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  
25  $R^2$ ,  $R^3$ , iguales o diferentes, significan un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, un grupo

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y  
5 -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, juntos, significan un puente de alquilenos C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>,  
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
10 R<sup>4</sup>, iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
15 -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COOH, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y un radical arilo, eventualmente sustituido, una vez o varias veces, con átomos de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H o  
20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
R<sup>5</sup>, iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
25 -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COOH, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y un radical arilo, eventualmente sustituido, una vez o  
30 varias veces, con átomos de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
n, m, iguales o diferentes, significan 0, 1, 2 o 3, con la condición de que esté excluida nafto[1,8-de]-2,3-dihidro-1,1-dióxido-1,2-tiazina,  
35 eventualmente en forma de sus distintos enantiómeros y diastereoisómeros, así como de sus sales

farmacológicamente inocuas.

Se prefieren compuestos de la fórmula general (I), en donde

- 5  $R^1$  significa un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2-$  -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-SO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O$ , -alquil  $C_1-C_4-NR^6R^7$  y -alquil  $C_1-C_4-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ , bencilo,
- 10  $R^2$ ,  $R^3$ , iguales o diferentes, significan un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-SO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-S$ -alquilo  $C_1-C_6$ , alquil  $C_1-C_4-NR^6R^7$  y -alquil  $C_1-C_4-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ , o
- 15  $R^1$  y  $R^2$ , juntos, significan un puente de alquilenos  $C_4-C_6$ ,
- $R^6$ ,  $R^7$ , iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  o  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_2$ , y
- 20  $R^4$ , iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-COOH$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-CO$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CO-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-O-CO-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CO-NR^6R^7$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-S$ -alquilo  $C_1-C_6$  y  $-NR^6R^7$ ,
- 25  $R^5$ , iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-COOH$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-CO$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CO-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-O-CO-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CO-NR^6R^7$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-S$ -alquilo  $C_1-C_6$  y  $-NR^6R^7$ , y
- 30  $n$ ,  $m$ , iguales o diferentes, significan 0, 1 o 2, eventualmente en forma de sus distintos enantiómeros y
- 35

diastereoisómeros, así como de sus sales farmacológicamente inocuas.

Se prefieren particularmente compuestos de la fórmula general (I), en donde

- 5  $R^1$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  o bencilo,  
 $R^2$ ,  $R^3$ , iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ , o  
 $R^1$  y  $R^2$ , juntos, significan un puente de butileno, y  
 $R^4$ , iguales o diferentes, significa un radical elegido  
10 del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-CO$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CO-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-O-CO-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CO-NR^6R^7$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-S$ -alquilo  $C_1-C_6$  y  $-NR^6R^7$ ,  
15  $R^5$ , iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-CO$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CO-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-O-CO-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CO-NR^6R^7$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-S$ -alquilo  $C_1-C_6$  y  $-NR^6R^7$ , y  
20  $n$ ,  $m$ , iguales o diferentes, significan 0, 1 o 2, eventualmente en forma de sus distintos enantiómeros y diastereoisómeros, así como de sus sales farmacológicamente inocuas.

Además, se prefieren particularmente compuestos de la fórmula general (I), en donde

- 30  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ,  
 $R^4$ , iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno,  $-NO_2$ ,  $-O-CO$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-O-CO-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$  y  $-NR^6R^7$ ,  
35  $R^5$ , iguales o diferentes, significa un radical elegido

del grupo consistente en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, y

5 n, m, iguales o diferentes, significan 0, 1 o 2, eventualmente en forma de sus distintos enantiómeros y diastereoisómeros, así como de sus sales farmacológicamente inocuas.

De particular importancia de acuerdo con la  
10 invención son los compuestos de la fórmula general (I), en donde R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, i-propilo, n-butilo o bencilo, eventualmente en forma de sus diferentes enantiómeros y diastereoisómeros, así como de sus sales  
15 farmacológicamente inocuas.

Se prefieren de manera particular, compuestos de la fórmula general (I), en donde R<sup>1</sup> significa metilo, eventualmente en forma de sus sales farmacológicamente  
20 inocuas.

Además, se prefieren particularmente compuestos de la fórmula general (I), en donde R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> significan hidrógeno,  
25 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, iguales o diferentes, significan halógeno, preferiblemente flúor, cloro, bromo, de manera particularmente preferida flúor o cloro, y n, m, iguales o diferentes, significan 0, 1 o 2,  
30 preferiblemente 0 o 1, eventualmente en forma de sus sales farmacológicamente inocuas.

Si no se indica de otro modo, como grupos alquilo se designan grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono ramificados y no  
35 ramificados. Por ejemplo, se mencionan: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. Para la denominación de

los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo se utilizan eventualmente también las abreviaturas Me, Et, Pr o Bu. Si no se describe de otro modo, las definiciones propilo, butilo, pentilo y hexilo abarcan todas las formas isómeras imaginables de los respectivos radicales. Así, por ejemplo, propilo abarca n-propilo e iso-propilo, butilo abarca iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo, etc.

En los grupos alquilo precedentemente mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes flúor y cloro. Se prefiere particularmente el sustituyente flúor. Eventualmente, también todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados.

El grupo alquilo indicado en el grupo fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> puede presentarse en forma ramificada o no ramificada. Si no se indica de otro modo, bencilo y feniletilo son grupos fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> preferidos. Particularmente preferido es bencilo.

Los grupos alquilo recogidos en los grupos -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> pueden presentarse en forma ramificada o no ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono, de manera particularmente preferida con 1 a 3 átomos de carbono, de manera particularmente preferida con 1 a 2 átomos de carbono.

Como puente de alquileo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> se designan, si no se indica de otro modo, grupos alquileo ramificados y no ramificados con 4 a 6 átomos de carbono, por ejemplo n-butileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1,1-dimetiletieno, 1,2-dimetiletieno, etc. Particularmente preferidos son puentes de n-butileno.

Como radical arilo se designa un sistema de anillo

aromático con 6 a 10 átomos de carbono, preferiblemente fenilo.

En los radicales arilo precedentemente mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar 5 sustituidos con átomos de halógeno,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$  o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , preferiblemente flúor, cloro,  $-\text{NO}_2$ , etilo o metilo, de manera particularmente preferida flúor o metilo.

Como cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  se designan radicales hidrocarbonados cíclicos saturados con 3 a 6 átomos de 10 carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como halógeno se designan, si no se indica de otro modo, flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor, cloro y bromo, de manera particularmente preferida flúor y 15 cloro, de manera especialmente preferida flúor.

Tal como se mencionó precedentemente, los compuestos de fórmula (I) o sus distintos enantiómeros y diastereoisómeros se pueden transformar en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales 20 fisiológica y farmacológicamente compatibles. Estas sales pueden presentarse, por un lado, como sales por adición de ácidos fisiológica y farmacológicamente compatibles de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por otra parte, el compuesto de fórmula (I), en 25 el caso de  $\text{R}^1$  igual a hidrógeno, puede transformarse mediante reacción con bases inorgánicas también en sales fisiológica y farmacológicamente compatibles con cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos como ion conjugado. Para la preparación de las sales por adición de ácidos entran en 30 consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Además, pueden emplearse mezclas de los 35 ácidos antes mencionados. Para la preparación de las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos del compuesto de

fórmula (I), en la que  $R^1$  significa hidrógeno, entran preferiblemente en consideración los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, siendo preferidos los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos, particularmente del sodio y potasio y, de manera particularmente preferida, hidróxido de sodio y potasio.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede efectuarse también de manera en sí conocida. Los procedimientos de síntesis 1 y 2 generales, representados en los Esquemas 1 y 2, han de entenderse como explicación de la invención sin limitar la misma a su objeto.

15

20

25

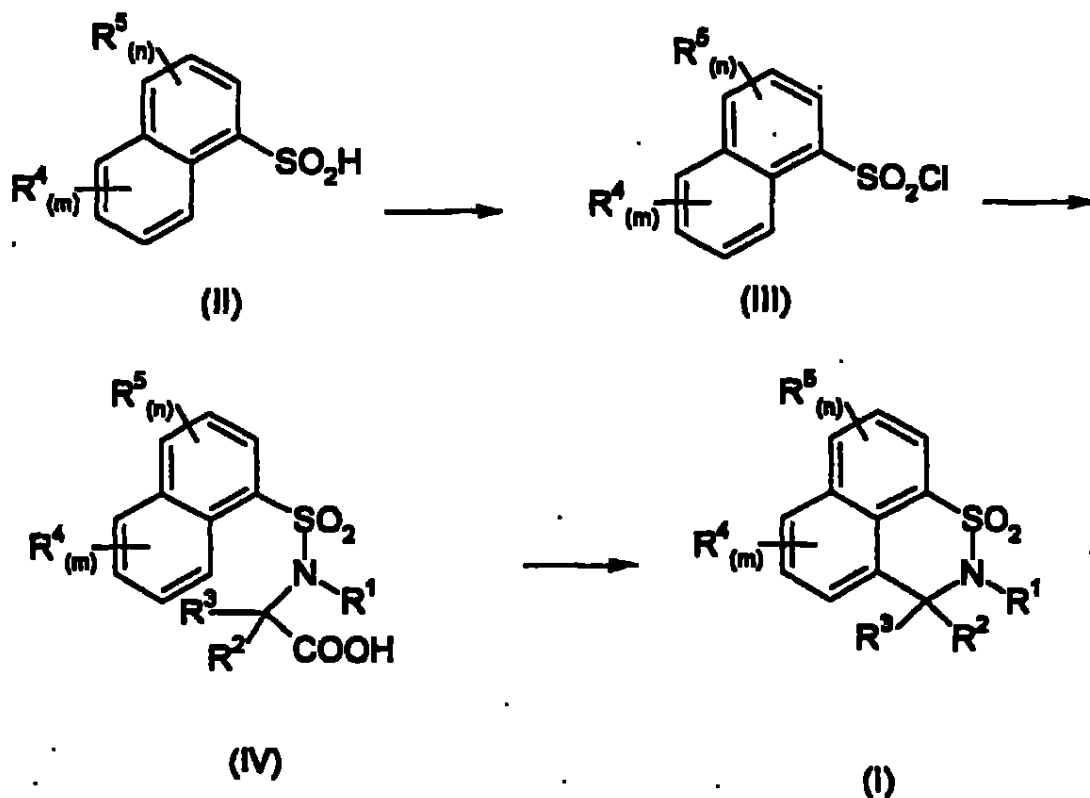
30

35

**Procedimiento 1**

**Esquema 1**

5



Partiendo de un compuesto de fórmula (II) se prepara un compuesto de fórmula (III) por sulfonación y subsiguiente  
10 cloración. El compuesto de fórmula (IV), obtenido después de efectuada la condensación con derivados de ácido aminoacético, se cicla en el compuesto objetivo (I) mediante la adición de ácido polifosfórico.

La preparación general de los compuestos de acuerdo  
15 con la invención de acuerdo con el Esquema 1 se describe en lo que sigue con más detalle.

**Sulfonación de las naftalinas (II):**

Aproximadamente 10 mmol del derivado de naftalina (II)

se recogen en 2-100 ml, preferiblemente 3-80 ml, de manera particularmente preferida aproximadamente 4 ml de anhídrido de ácido acético y, a 0-50°C, preferiblemente 5-20°C, de manera particularmente preferida a aproximadamente 18°C, se añaden 10-100 mmol, preferiblemente 11-80 mmol, de manera particularmente preferida 11 mmol de ácido sulfúrico concentrado. Después de agitar durante 2-16 h, de preferencia durante aproximadamente 5 h a 20-100°C, de preferencia a aproximadamente 25°C, la mezcla se vierte sobre una solución saturada de NaCl. Los cristales resultantes se aíslan.

Alternativamente al anhídrido de ácido acético pueden emplearse cloruro de metileno, diisopropiléter, acetato de etilo, triclorometano, tolueno, benceno o 1,4-dioxano y alternativamente al ácido sulfúrico concentrado pueden emplearse oleo, trióxido de azufre, clorosulfatos o combinaciones de los mismos.

#### Síntesis de los cloruros de ácido naftalin-1-sulfónico (III):

Aproximadamente 10 mmol de los ácidos naftalin-1-sulfónicos se mezclan sucesivamente con 10-500 mmol, de preferencia aproximadamente 90 mmol de oxitricloruro de fósforo y 8-50 mmol, de preferencia aproximadamente 10 mmol de pentacloruro de fósforo y durante 2-16 h, de preferencia aproximadamente 5 h, se calientan a 20-100°C, de preferencia a reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentra y se combina con agua. Después de la extracción con un diluyente orgánico, los extractos orgánicos reunidos se secan y se liberan de disolvente. El producto bruto obtenido se emplea en las etapas siguientes sin purificación.

Alternativamente a la mezcla de oxitricloruro de fósforo/pentacloruro de fósforo pueden emplearse cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, una mezcla de ácido fosfórico/cloro o fosgeno. Alternativamente, la reacción

puede llevarse a cabo en los agentes diluyentes acetato de etilo, agua, acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida, sulfolano, DMF, hexano o dicloroetano.

5 Síntesis de los ácidos naftalín-1-sulfonil-amino-acéticos:

Aproximadamente 10 mmol de las clorosulfonil-naftalinas, 10-100 mmol, de preferencia 11-30 mmol, de manera particularmente preferida aproximadamente 12 mmol del ácido aminoacético y 10-100 mmol, preferiblemente 11-30  
10 mmol, de manera particularmente preferida aproximadamente 12 mmol de hidróxido de sodio se disuelven en agua y tolueno.

La mezcla de reacción se agita durante 2-16 h a 0-110°C, de preferencia a aproximadamente 65°C y, a continuación, las fases se separan. La fase acuosa se acidifica y se extrae.

15 Los extractos orgánicos reunidos se secan y concentran. La purificación puede efectuarse por cromatografía.

Alternativamente al hidróxido de sodio puede emplearse trietilamina, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio o hidruro de sodio, y alternativamente al tolueno  
20 pueden emplearse tetrahidrofurano, dietiléter, diclorometano, triclorometano, dioxano, acetona, benceno, etanol, metanol, acetato de etilo o acetonitrilo.

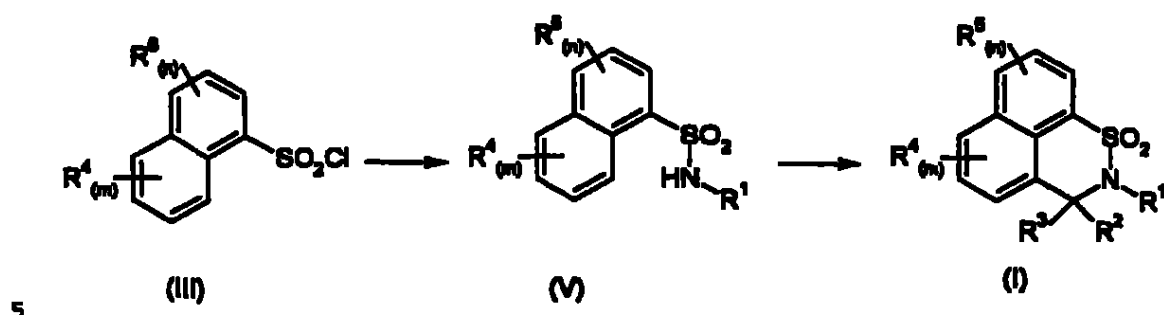
Ciclación de los ácidos naftalín-1-sulfonil-amino-acéticos

25 (IV):

Aproximadamente 10 mmol de los ácidos naftalín-1-sulfonil-amino-acéticos se mezclan con 10-200 g, de preferencia aproximadamente 40 g de ácido polifosfórico y se agitan durante 2-16 h, de preferencia aproximadamente 5 h a  
30 20-110°C, preferiblemente a 75-95°C, de manera particularmente preferida a aproximadamente 80°C. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae. Los extractos orgánicos reunidos se secan y concentran. El residuo se purifica.

## Procedimiento 2

### Esquema 2



Los compuestos de la fórmula (III), preparados como compuestos intermedios en el Procedimiento 1, se hacen reaccionar con aminas primarias para dar los compuestos de la fórmula (V) y, a continuación, se ciclan en los compuestos objetivo (I) mediante la adición de un compuesto de la fórmula  $R^2R^3C=O$  en presencia de un ácido fuerte. Para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en donde  $R^1$  y  $R^2$  significan hidrógeno, pueden emplearse formaldehído, trioxano o formalina y, como ácidos fuertes, pueden emplearse ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido polifosfórico.

La preparación general de los compuestos de acuerdo con la invención de acuerdo con el Esquema 2 se describe seguidamente con detalle.

#### Síntesis de las naftalin-sulfonamidas (V):

Aproximadamente 10 mmol de las cloro-sulfonilnaftalinas (III) se mezclan con una solución alcohólica de la amina primaria (10-1000 mmol en 5-200 ml, por ejemplo 200 mmol en 50 ml de etanol) y, a continuación, se calientan durante 2-16 h, de preferencia durante aproximadamente 5 h a 0-100°C, preferiblemente a reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentra y purifica.

Alternativamente al disolvente alcohólico pueden emplearse tolueno, benceno, triclorometano, diclorometano, dietiléter, tetrahidrofurano, agua, acetonitrilo, anhídrido de ácido acético, acetona, piridina, dimetilsulfóxido, 5 dimetilformamida, dioxano o hexano.

Ciclación de las naftalin-1-sulfonamidas (V) para dar los compuestos objetivo (I):

Aproximadamente 10 mmol de las naftalin-1-sulfonamidas 10 se añaden en 0-100 ml, preferiblemente 20-80 ml, de manera particularmente preferida en aproximadamente 40 ml de ácido metanosulfónico y se mezclan con una solución a base de 3-50 mmol, preferiblemente 4-30 mmol, de manera particularmente preferida 5 mmol de trioxano en 0-100 ml, de preferencia en 15 aproximadamente 12 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 2-16 h, preferiblemente 5 h a 20-100°C, de preferencia 30-80°C, de manera particularmente preferida aproximadamente 35°C y, a continuación, se vierte sobre agua helada. Después de la extracción y el secado de 20 los extractos orgánicos reunidos, la solución se concentra. El producto bruto se purifica.

Alternativamente a trioxano pueden emplearse paraformaldehído o formalina, y alternativamente al ácido trifluoroacético pueden emplearse trifluoruro de 25 boro\*diéter, ácido acético, ácido polifosfórico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico. Como posibles agentes diluyentes pueden utilizarse anhídrido de ácido acético o diclorometano.

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) pueden 30 sintetizarse en analogía a los siguientes Ejemplos de Síntesis. No obstante, estos ejemplos sólo han de entenderse como un modo de proceder ejemplar para una explicación más amplia de la invención, sin limitar la misma a su objeto.

35. Síntesis de 2-metil-2,3-dihidro-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-

1.1-dióxido (Ejemplo 1):

2,21 g de amida de ácido N-metil-1-naftalinsulfónico se disuelven en 25 ml de ácido metanosulfónico a 35°C y se  
5 mezclan con una solución a base de 0,30 g de trioxano en 8 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 2 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre 300 ml de agua helada. El sólido resultante se separa por filtración, se lava con 100 ml de agua y se seca durante  
10 una noche. Después de la cristalización en metilciclohexano, el producto se aísla en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 2,20 g. P.f.: 136°C.

Síntesis de 6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-nafto[1,8-del[1,3]-  
15 tiazin-1,1-dióxido (Ejemplo 2):

0,45 g de N-metilamida de ácido 5-cloro-naftalin-1-sulfónico se disuelven a 35°C en 6,8 ml de ácido metanosulfónico y se mezclan con una solución a base de 0,07 g de  
20 trioxano en 2 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 2 h a 35°C, la mezcla de reacción se vierte sobre 100 ml de agua helada y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio, se concentran en vacío y, a  
25 continuación, se purifican por cromatografía. Rendimiento: 0,41 g, P.f.: 150°C.

Síntesis de 2,3-dihidro-nafto[1,8-del[1,3]tiazin-1,1-dióxido  
(Ejemplo 3):

30

Terc.-butilamida de ácido naftalin-1-sulfónico:

8 ml de terc.-butilamina se disponen en 50 ml de cloroformo, se enfrían hasta 0°C y se añaden gota a gota  
5,75 g de cloruro de ácido 1-naftalínico en 45 ml de cloro-  
35 formo. A continuación, se agita durante 24 h a la

temperatura ambiente. Después de concentrar en vacío, el residuo obtenido se disuelve en diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 2 N. Los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio y se concentran en vacío.  
5 Rendimiento: 5,48 g.

2-terc.-butil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ<sup>6</sup>-nafto[1,8-de][1,3]-  
tiazin-3-ona:

4,36 g de terc.-butilamida de ácido naftalin-1-  
10 sulfónico se disponen en 80 ml de tetrahidrofurano, se enfrían hasta -10°C y con cuidado se añaden gota a gota 29 ml de N-butil-litio (solución 1,6 molar en hexano). Se agita primeramente durante 0,5 h a -10°C y luego durante 3 h a la temperatura ambiente. A continuación, se enfría hasta -5°C  
15 y, en el espacio de 0,25 h, se introduce CO<sub>2</sub> obtenido a partir de hielo seco. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 h a la temperatura ambiente y luego se combina con agua. La solución se vierte sobre ácido clorhídrico 4 N y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos  
20 reunidos se secan con sulfato de sodio y, después de la concentración, se purifican por cromatografía en vacío. Rendimiento: 0,42 g.

2-terc.-butil-2,3-dihidro-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-1,1-  
25 dióxido:

0,17 g de 2-terc.-butil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ<sup>6</sup>-naf-  
to-[1,8-de][1,3]tiazin-3-ona se suspenden a la temperatura ambiente en 2 ml de tetrahidrofurano y se añaden 1,17 ml de complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1 molar). A  
30 continuación, se agita a lo largo de un total de 100 h a reflujo, añadiéndose, después de la adición múltiple en total todavía 8,2 ml de solución de complejo de borano-tetrahidrofurano 1 M. La mezcla de reacción se combina con 2 ml de ácido clorhídrico 2 N y con 2 ml de metanol y luego se  
35 agita durante 12 h a reflujo. Se añaden 2 ml de amoníaco y

los cristales resultantes se separan por filtración. El filtrado se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio. Después de la concentración en vacío, el residuo obtenido se purifica 5 por cromatografía. Rendimiento: 0,06 g.

**2,3-dihidro-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-1,1-dióxido:**

0,06 g de 2-terc.-butil-2,3-dihidro-nafto[1,8-de]-[1,3]tiazin-1-dióxido se disuelven en 1 ml de diclorometano 10 y se añaden 0,02 ml de ácido trifluoroacético. A continuación, se agita durante un total de 22 h a reflujo y durante 96 h a la temperatura ambiente, añadiéndose en este espacio de tiempo en total 0,07 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se concentra en vacío y se 15 purifica por cromatografía. Rendimiento: 0,034 g. P.f.: 206-207°C.

**Síntesis de [2-(1,1-dioxo-1H-3H-11<sup>6</sup>-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-2-yl)etil]dimetilamina (Ejemplo 4):**

20

0,028 g de hidruro de sodio se suspenden en 0,5 ml de dimetilformamida y se añaden 0,073 g de 2,3-dihidro-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-1,1-dióxido en 1 ml de dimetilformamida. A continuación, se añaden en porciones 0,053 g de cloruro- 25 hidroccloruro de dietilaminoetilo. La mezcla de reacción se agita durante 18 h a la temperatura ambiente y después se vierte sobre agua helada. La mezcla se extrae con diclorometano, y los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio. Después de concentrar en vacío, el residuo 30 obtenido se purifica por cromatografía. Rendimiento: 0,035 g. P.f.: 97<sup>a</sup>-98°C.

**Síntesis de N-(2-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-11<sup>6</sup>-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-6-yl)-acetamida (Ejemplo 5):**

35

Cloruro de 5-acetilamino-naftalin-1-sulfonilo:

Se reúnen 1,40 g de ácido 5-acetilamino-naftalin-1-sulfónico y 2,23 g de pentacloruro de fósforo y se agita durante 4 h a 60°C. A continuación, la solución se vierte sobre agua helada y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio y se concentran en vacío. Rendimiento: 1,10 g.

N-(5-metilsulfamoil-naftalin-1-il)-acetamida:

10 1,10 g de cloruro de 5-acetilamino-naftalin-1-sulfonilo se disuelven en 8 ml de etanol y se añaden gota a gota 8 ml de solución de metilamina en etanol. A continuación, se agita durante 3,5 h a reflujo y después el disolvente se separa por destilación en vacío. El residuo se purifica por 15 cromatografía. Rendimiento: 0,50 g.

N-(2-metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1λ<sup>6</sup>-nafto[1,8-de][1,3]-tiazin-6-il)-acetamida:

0,25 g de N-(5-metilsulfamoil-naftalin-1-il)-acetamida 20 se disuelven en 3,4 ml de ácido metanosulfónico a 35°C y se mezclan con una solución a base de 0,027 g de trioxano en 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 6 h a 35°C, la mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos 25 orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio, se concentran en vacío y se purifican por cromatografía. Rendimiento: 0,136 g. P.f.: 189°-190°C.

Síntesis de 2-(1,1-dioxo-1H,3H-1λ<sup>6</sup>-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-2-il)acetamida: (Ejemplo 6): 30

Ácido 8-terc.-butilsulfamoil-naftalin-1-carboxílico:

4,36 g de terc.-butilamida de ácido naftalin-1-sulfónico se disponen en 80 ml de tetrahidrofurano, se 35 enfrían hasta -10°C y cuidadosamente se añaden gota a gota

29 ml de N-butil-litio (solución 1,6 molar en hexano). Primeramente se agita durante 0,5 h a  $-10^{\circ}\text{C}$  y luego durante 3 h a la temperatura ambiente. A continuación, se enfría hasta  $-5^{\circ}\text{C}$  y, en el espacio de 0,25 h, se introduce  $\text{CO}_2$  5 obtenido a partir de hielo seco. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 h a la temperatura ambiente y luego se combina con agua. La solución se vierte sobre ácido clorhídrico 4 N y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio 10 y, después de concentrar en vacío, se purifican por cromatografía. Rendimiento: 1,19 g.

1,1-dioxo-1,1-dihidro- $1\lambda^6$ -nafto[1,8-de][1,3]tiazin-3-ona:

Se disponen 0,25 g de ácido polifosfórico y se añaden 15 0,15 g de ácido 8-terc.-butilsulfamoyl-naftalin-1-carboxílico. Se agita durante 4 h a  $150^{\circ}\text{C}$ . A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio y se concentran en 20 vacío. Rendimiento: 0,07 g.

2,3-dihidro-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-1,1-dióxido:

0,07 g de 1,1-dioxo-1,1-dihidro- $1\lambda^6$ -nafto[1,8-de][1,3]-tiazin-3-ona se disuelven en 2 ml de tetrahidrofurano y, a 25 continuación, se añaden cuidadosamente gota a gota 1,2 ml de una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano 1 molar. Se agita durante 18 h a reflujo. La mezcla de reacción se combina con 1,5 ml de ácido clorhídrico 2 N y con 2 ml de metanol y luego se agita durante 2 h a reflujo. Se añaden 2 30 ml de amoníaco y los cristales resultantes se separan por filtración. El filtrado se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio y se concentran en vacío. Rendimiento: 0,06 g.

35 2-(1,1-dioxo-1H,3H- $1\lambda^6$ -nafto[1,8-de][1,3]tiazin-2-yl)-

**acetamida:**

0,011 g de hidruro de sodio se suspenden en 0,5 ml de dimetilformamida y se añaden 0,06 g de 2,3-dihidro-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-1,1-dióxido en 1 ml de dimetilfor-  
5 mamida. Se agita durante 1 h a la temperatura ambiente y después se añaden en porciones 0,042 g de 2-bromoacetamida. A continuación, se agita durante 18 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos  
10 reunidos se secan con sulfato de sodio y, después de la concentración en vacío, se purifican por cromatografía. Rendimiento: 0,043 g. P.f.: 195<sup>a</sup>-196<sup>a</sup>C.

**Síntesis de 7-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-nafto[1,8-de]-**  
15 **[1,3]-tiazin-1,1-dióxido (Ejemplo 7):**

0,6 g de 7-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-nafto[1,8-de]-  
[1,3]tiazin-1,1-dióxido se disuelven en 23 ml de diclorometano, y la solución se enfría hasta -78<sup>a</sup>C. Se añaden  
20 gota a gota 2,3 ml de tribromuro de boro (solución 1 molar en diclorometano). A continuación, se agita durante 24 h a la temperatura ambiente. Después de concentrar en vacío, el residuo se purifica por cromatografía. Rendimiento: 0,36 g. P.f.: 245<sup>a</sup>-246<sup>a</sup>C.

25

**Síntesis de éster metílico de ácido carboxílico éster 2-**  
**metil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-11<sup>6</sup>-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-**  
**7-ílico (Ejemplo 8):**

30 0,11 g de 7-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-nafto[1,8-de][1,3]tiazin-1,1-dióxido y 0,061 ml de trietilamina se disponen en 2 ml de tolueno y se enfrían hasta 0<sup>a</sup>C. Se añaden gota a gota 0,037 ml de éster metílico de ácido clorofórmico. Después, se agita durante 5 h a la temperatura  
35 ambiente. A continuación, la suspensión se vierte sobre agua

helada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio y, después de concentrar en vacío, se purifican por cromatografía. Rendimiento: 0,065 g. P.f.: 161<sup>a</sup>-162<sup>a</sup>C.

5 Análogamente al modo de proceder precedentemente descrito se obtienen, entre otros, los siguientes compuestos de la fórmula IA:

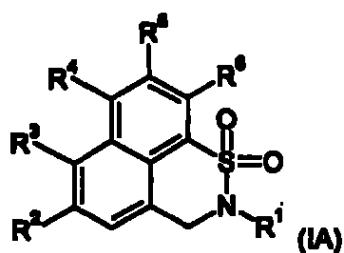


Tabla 1

| Ejemplo | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>                   | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>   | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>                   | P.f. [°C] |
|---------|-----------------|----------------------------------|-----------------|------------------|----------------|----------------------------------|-----------|
| 9       | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | H                | H              | Br                               | 226-227   |
| 10      | CH <sub>3</sub> | NO <sub>2</sub>                  | H               | H                | H              | H                                | 264-265   |
| 11      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | OCH <sub>3</sub> | H              | H                                | 174-175   |
| 12      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | F                | H              | H                                | 129-130   |
| 13      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | Br               | H              | H                                | 163-164   |
| 14      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | CH <sub>3</sub>  | H              | H                                | 142-143   |
| 15      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | I                | H              | H                                | 192-193   |
| 16      | CH <sub>3</sub> | H                                | I               | H                | H              | H                                | 160-161   |
| 17      | CH <sub>3</sub> | H                                | NO <sub>2</sub> | H                | H              | H                                | 169-170   |
| 18      | CH <sub>3</sub> | H                                | OH              | H                | H              | H                                | 160-161   |
| 19      | CH <sub>3</sub> | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | H                | H              | H                                |           |
| 20      | CH <sub>3</sub> | H                                | H               | H                | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |           |
| 21      | CH <sub>3</sub> | i-Pr                             | H               | H                | iso-Pr         | H                                |           |
| 22      | CH <sub>3</sub> | H                                | OCOMe           | H                | H              | H                                |           |
| 23      | CH <sub>3</sub> | H                                | F               | H                | H              | H                                |           |

Tal como se encontró, los compuestos de la fórmula general (I) se distinguen por múltiples posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Se han de destacar las posibilidades de aplicación para las que juegan un papel la  
5 modulación positiva de receptores AMPA. El efecto de los compuestos de acuerdo con la invención en calidad de moduladores de receptores AMPA se midió electrofisiológicamente en células que expresan receptores AMPA funcionales. En este caso, se investigó si las sustancias de ensayo influyen de  
10 forma alostéricamente positiva sobre la corriente inducida por agonistas.

El ensayo se efectuó a concentraciones entre 0,3  $\mu\text{mol}$  y 300  $\mu\text{mol}$ .

15 Tabla 2: Refuerzo de la corriente inducida por agonistas (efecto + bueno, ++ muy bueno)

| Ejemplo | Efectividad |
|---------|-------------|
| 1       | +           |
| 2       | ++          |

También, con los nuevos compuestos se pueden tratar  
20 enfermedades o estados en los que se lesionan o se perjudican en su función las redes neuronales que requieren receptores AMPA para su función. Los compuestos de la fórmula general (I) pueden emplearse de esta forma en enfermedades de demencia, en el caso de enfermedades  
25 neurodegenerativas o psicóticas y en el caso de alteraciones neurodegenerativas así como isquemias cerebrales de diferente génesis, preferiblemente en el caso de esquizofrenia o trastornos de aprendizaje y memorización.

Además, pertenecen a ellos: estado epiléptico,  
30 hipoglicemia, hipoxia, anoxia, trauma cerebral, edema cerebral, esclerosis lateral amiotropa, enfermedad de

Huntington, enfermedad de Alzheimer, disfunción sexual, trastornos de la función sensorial/motriz, formación de la memoria, variaciones hipercinéticas del comportamiento (especialmente en el caso de niños), hipotonía, infarto de  
5 corazón, presión cerebral (presión intracraneal incrementada), apoplejía isquémica y hemorrágica, isquemia cerebral global en el caso de paro cardíaco, dolor neuropático agudo y crónico, polineuropatía diabética, tinnitus, asfixia perinatal, psicosis, enfermedad de  
10 Parkinson y depresión, así como estados de miedo ligados a ellos.

Los nuevos compuestos también pueden aplicarse en combinación con otras sustancias activas, por ejemplo aquellas que encuentran aplicación para las mismas  
15 indicaciones o, por ejemplo, con neurolépticos, noótropos, psicoestimulantes, etc. La administración puede efectuarse por vía tópica, oral, transdermal, nasal, parenteral o por inhalación. Además, los compuestos de la fórmula general I o sus sales también pueden combinarse con sustancias activas  
20 de otro tipo.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden pasar a emplearse solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente  
25 activas. Formas de aplicación adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones - en particular soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión - zumos, emulsiones o polvos dispersables. En este caso, la proporción del o de los compuestos  
30 farmacéuticamente activos ha de encontrarse en cada caso en el intervalo de 0,1-90% en peso, preferiblemente en 0,5-50% en peso de la composición total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación indicado a continuación.

35 Comprimidos correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, por mezcladura de la o de las sustancias activas

con coadyuvantes conocidos, por ejemplo con agentes diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disagregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o  
5 gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir el efecto de depósito tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

10 De manera correspondiente, las grageas pueden prepararse mediante revestimiento de núcleos preparados análogamente a los comprimidos con agentes utilizados habitualmente en los revestimientos de grageas, por ejemplo colidón, goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio  
15 o azúcar. Para conseguir un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De la misma manera, para conseguir un efecto de depósito también la envoltura de una gragea puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los  
20 coadyuvantes mencionados antes en el caso de los comprimidos.

Zumos de las sustancias activas o bien combinaciones de las sustancias activas de acuerdo con la invención pueden contener, adicionalmente, además un edulcorante tal como  
25 sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromatizantes tales como vanillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, humectantes, por ejemplo  
30 productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como p-hidroxibenzoato.

Soluciones de inyección e infusión se preparan de manera habitual, por ejemplo bajo adición de isotónicos,  
35 agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales de metales alcalinos del

ácido etilendiaminotetraacético, eventualmente con utilización de emulsionantes y/o dispersantes, en donde, por ejemplo en el caso de la utilización de agua como agente diluyente, pueden emplearse eventualmente disolventes  
5 orgánicos como inductores de disolución o coadyuvantes de disolución, y envasarse en frascos para inyección o ampollas o frascos para infusión.

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o bien combinaciones de sustancias activas pueden  
10 prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con soportes inertes tales como lactosa o sorbita y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Supositorios adecuados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcladura con agentes de soporte previstos  
15 para ellos tales como grasas neutras o polietilenglicol o bien sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos tales como parafinas (por ejemplo fracciones del petróleo),  
20 aceites de origen vegetal (por ejemplo aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo etanol o glicerina), sustancias de soporte tales como, por ejemplo, harinas de roca naturales (por ejemplo caolinas, arcillas, talco, greda), harinas de roca  
25 sintéticas (por ejemplo ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (por ejemplo lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes deslizantes (por ejemplo estearato de magnesio,  
30 talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

La aplicación se efectúa de manera habitual, preferiblemente por vía oral o transdermal, de manera particularmente preferida por vía oral. En el caso de la aplicación por vía oral, los comprimidos pueden contener,  
35 naturalmente, aparte de las sustancias de soporte mencionadas, también aditivos tales como, por ejemplo,

citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, se pueden utilizar conjuntamente agentes deslizantes  
5 tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para la formación de comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas pueden mezclarse, aparte de con los coadyuvantes antes mencionados, con diferentes mejoradores del sabor o colorantes.

10 Para el caso de la aplicación parenteral pueden emplearse también soluciones de las sustancias activas utilizando materiales de soporte líquidos adecuados. La dosificación para la aplicación intravenosa se encuentra en 1-1000 mg por hora, preferiblemente entre 5-500 mg por hora.

15 A pesar de ello, eventualmente puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, a saber en función del peso corporal o del tipo de la vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de su formulación y del instante o intervalo en el que  
20 se efectúe la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente contentarse con menos de la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos ha de rebasarse por arriba el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de cantidades mayores, puede ser  
25 aconsejable distribuir a éstas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención pero sin limitarla en su alcance:

30 Ejemplos de formulación farmacéuticos

| A) <u>Comprimidos</u> |                  | <u>Por comprimido</u> |
|-----------------------|------------------|-----------------------|
|                       | Sustancia activa | 100 mg                |
| 35                    | Lactosa          | 140 mg                |
|                       | Almidón de maíz  | 240 mg                |

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| Polivinilpirrolidona  | 15 mg |
| Estearato de magnesio | 5 mg  |
| <hr/>                 |       |
| 500 mg                |       |

5

La sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, tras lo cual se la humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo  
10 y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime para formar comprimidos de forma y tamaño adecuados.

|    |    |                               |                       |
|----|----|-------------------------------|-----------------------|
| 15 | B) | <u>Comprimidos</u>            | <u>Por comprimido</u> |
|    |    | Sustancia activa              | 80 mg                 |
|    |    | Lactosa                       | 55 mg                 |
|    |    | Almidón de maíz               | 190 mg                |
| 20 |    | Celulosa microcristalina      | 35 mg                 |
|    |    | Polivinilpirrolidona          | 15 mg                 |
|    |    | Carboximetil-almidón de sodio | 23 mg                 |
|    |    | Estearato de magnesio         | 2 mg                  |
|    |    | <hr/>                         |                       |
| 25 |    |                               | 400 mg                |

La sustancia activa finamente molida, una parte del almidón de maíz, la lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se  
30 tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y tamiza. A ello se añade el carboximetil-almidón de sodio y el estearato de magnesio, se mezcla y la mezcla se comprime para formar comprimidos de tamaño adecuado.

35

C) Solución de ampollas

|                     |       |
|---------------------|-------|
| Sustancia activa    | 50 mg |
| Cloruro de sodio    | 50 mg |
| Agua para inyección | 5 ml  |

5

La sustancia activa se disuelve al pH propio o, eventualmente a pH 5,5-6,5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como isotónico. La solución obtenida se filtra en condiciones apirógenas y el filtrado se envasa en ampollas 10 en condiciones asépticas, las cuales se esterilizan y funden a continuación. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

15

20

25

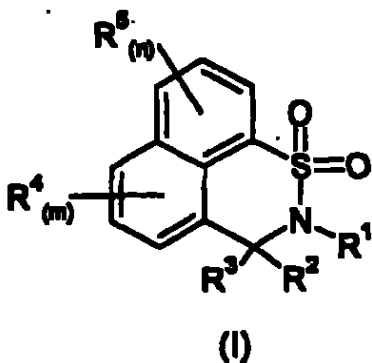
30

35

**REIVINDICACIONES**

1.- Compuestos de la fórmula general (I)

5



en donde

$R^1$  significa un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente  
 10 sustituido con uno o varios átomos de halógeno,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2-$  -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-SO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O$ , fenil-alquilo  $C_1-C_4$ , -alquil  $C_1-C_4-NR^6R^7$  y -alquil  $C_1-C_4-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ , y cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  
 $R^2$ ,  $R^3$ , iguales o diferentes, significan un radical  
 15 elegido del grupo consistente en hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno,  $-NO_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-SO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-S$ -alquilo  $C_1-C_6$ , alquil  $C_1-C_4-NR^6R^7$  y  
 20 -alquil  $C_1-C_4-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ , y cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o  $R^1$  y  $R^2$ , juntos, significan un puente de alquileno  $C_4-C_6$ ,  
 $R^6$ ,  $R^7$ , iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  o  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  
 25  $R^4$ , iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de

halógeno, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COOH, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-  
 5 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y  
 un radical arilo, eventualmente sustituido, una vez o  
 varias veces, con átomos de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H o  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 R<sup>5</sup>, iguales o diferentes, significa un radical elegido  
 10 del grupo consistente en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> even-  
 tualmente sustituido con uno o varios átomos de  
 halógeno, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COOH, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-  
 15 C<sub>4</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-  
 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y  
 un radical arilo, eventualmente sustituido, una vez o  
 varias veces, con átomos de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H o  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 20 n, m, iguales o diferentes, significan 0, 1, 2 o 3,  
 con la condición de que esté excluida nafto[1,8-de]-  
 2,3-dihidro-1,1-dióxido-1,2-tiazina,  
 eventualmente en forma de sus distintos enantiómeros y  
 diastereoisómeros, así como de sus sales fármaco-  
 25 lógicamente inocuas.  
 2.- Compuestos de la fórmula general (I) según la  
 reivindicación 1, en donde  
 R<sup>1</sup> significa un radical elegido del grupo consistente  
 en hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente  
 30 sustituido con uno o varios átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>H,  
 -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 -O, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 bencilo,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, iguales o diferentes, significan un radical  
 35 elegido del grupo consistente en hidrógeno, un grupo  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con uno o varios

átomos de halógeno, halógeno,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{SO}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{CO}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{S}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{-NR}^6\text{R}^7$  y  $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{-O-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$ , o

5  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , juntos, significan un puente de alquilenos  $\text{C}_4\text{-C}_6$ ,  
 $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ , iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o  $-\text{CO}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , y  
 $\text{R}^4$ , iguales o diferentes, significa un radical elegido

10 del grupo consistente en un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CO}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{O-CO}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{CO-O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{O-CO-O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{CO-NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}$ -alquilo

15  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{S}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  
 $\text{R}^5$ , iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{COOH}$ ,

20  $-\text{CO}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{O-CO}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{CO-O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{O-CO-O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{CO-NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{S}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ , y  
 $n$ ,  $m$ , iguales o diferentes, significan 0, 1 o 2, eventualmente en forma de sus distintos enantiómeros y

25 diastereoisómeros, así como de sus sales farmacológicamente inocuas.

3.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 o 2, en donde  
 $\text{R}^1$  significa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o bencilo,

30  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o  
 $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , juntos, significan un puente de butileno, y  
 $\text{R}^4$ , iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de

35 halógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CO}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{O-CO}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{CO-O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{O-CO-O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{CO-NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{S}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ .

C<sub>6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

5 R<sup>5</sup>, iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-  
10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, y

n, m, iguales o diferentes, significan 0, 1 o 2, eventualmente en forma de sus distintos enantiómeros y diastereoisómeros, así como de sus sales farmacológicamente inocuas.

15 4.- Compuestos de la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

20 R<sup>4</sup>, iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

25 R<sup>5</sup>, iguales o diferentes, significa un radical elegido del grupo consistente en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, y

30 n, m, iguales o diferentes, significan 0, 1 o 2, eventualmente en forma de sus distintos enantiómeros y diastereoisómeros, así como de sus sales farmacológicamente inocuas.

5.- Compuesto de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

35 R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, i-propilo, n-butilo o bencilo, eventualmente en forma de sus diferentes enantiómeros y

diastereoisómeros, así como de sus sales farmacológicamente inocuas.

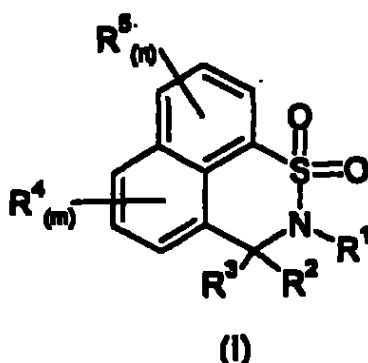
6.- Compuesto de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

5  $R^1$  significa metilo,  
eventualmente en forma de sus sales farmacológicamente inocuas.

7.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en donde

10  $R^1$  es metilo,  
 $R^2, R^3$  significan hidrógeno,  
 $R^4, R^5$ , iguales o diferentes, significan halógeno,  
Y  
n, m, iguales o diferentes, significan 0, 1 ó 2,  
15 eventualmente en forma de sus sales farmacológicamente inocuas.

8.- Compuestos de la fórmula general (I)



en donde

20  $R^1$  significa un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-SO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O$ , fenil-alquilo  $C_1-C_4$ , -alquil  $C_1-C_4-NR^6R^7$  y -alquil  
25  $C_1-C_4-O$ -alquilo  $C_1-C_4$ , y cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  
 $R^2, R^3$ , iguales o diferentes, significan un radical

elegido del grupo consistente en hidrógeno, un grupo  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con uno o varios  
 átomos de halógeno, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>-alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, -O-al-  
 5 quilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y  
 -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, juntos, significan un puente de alquilenos C<sub>4</sub>-  
 C<sub>6</sub>,  
 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, iguales o diferentes, significan hidrógeno,  
 10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 R<sup>4</sup>, iguales o diferentes, significa un radical elegido  
 del grupo consistente en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> even-  
 tualmente sustituido con uno o varios átomos de  
 halógeno, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
 15 -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COOH, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-  
 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y  
 un radical arilo, eventualmente sustituido, una vez o  
 20 varias veces, con átomos de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H o  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 R<sup>5</sup>, iguales o diferentes, significa un radical elegido  
 del grupo consistente en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> even-  
 tualmente sustituido con uno o varios átomos de  
 25 halógeno, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COOH, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO-  
 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y  
 30 un radical arilo, eventualmente sustituido, una vez o  
 varias veces, con átomos de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H o  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 n, m, iguales o diferentes, significan 0, 1, 2 o 3,  
 eventualmente en forma de sus distintos enantiómeros y  
 35 diastereoisómeros, así como de sus sales farmacoló-  
 gicamente inocuas,

para empleo como medicamento.

9.- Compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 8 para empleo como medicamento con efecto neuroprotector.

5 10.- Empleo de un compuesto de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas y/o isquemia cerebral de diversa génesis.

10 11.- Empleo de un compuesto de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

12.- Empleo de un compuesto de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación  
15 de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos de la memoria.

13.- Empleo de un compuesto de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de  
20 demencia.

14.- Método para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas y/o isquemia cerebral, caracterizado porque a un paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I según las  
25 reivindicaciones 1 a 7.

15.- Método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos de la memoria y/o enfermedades de demencia, caracterizado porque a un paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I según las  
30 reivindicaciones 1 a 7.

16.- Preparados farmacéuticos que contienen como sustancia activa uno o varios compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en  
35 combinación con coadyuvantes y/o sustancias de soporte habituales.

# PATENT COOPERATION TREATY

COLL 13730 011020-5

29

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

## PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT  
(PCT Rule 71.1)

|                                                                                                               |         |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|
| To:                                                                                                           |         |          |
| BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG<br>Bingerstrasse 173<br>D-55216 Ingelheim am Rheingang CD Patents<br>ALLEMAGNE |         |          |
| 12 Mai 2003                                                                                                   |         |          |
| SB                                                                                                            | gesehen | erledigt |
| AN                                                                                                            |         |          |

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| Date of mailing<br>(day/month/year) | 09.05.2003 |
|-------------------------------------|------------|

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>Case 1/1210-PCT |
|----------------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b> |
|-------------------------------|

|                                                 |                                                          |                                              |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| International application No.<br>PCT/EP02/05338 | International filing date (day/month/year)<br>15/05/2002 | Priority date (day/month/year)<br>17/05/2001 |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| Applicant<br>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al. |
|----------------------------------------------------|

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

#### 4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

|                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                     |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Name and mailing address of the IPEA/<br><br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2369 - 4465 | Authorized officer<br><br>Ambroa, J.R.<br><br>Tel. +49 89 2369-8012 |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                          |                                                                                                                                                                     |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>Case 1/1210-PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                          | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/410)                                               |  |
| International application No.<br>PCT/EP02/05338                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | International filing date (day/month/year)<br>15/05/2002 | Priority date (day/month/year)<br>17/05/2001                                                                                                                        |  |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K31/5415                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                          |                                                                                                                                                                     |  |
| Applicant<br>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                          |                                                                                                                                                                     |  |
| <p>1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of sheets.</p>                                                                                                                                                                                                                               |                                                          |                                                                                                                                                                     |  |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priority</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li> </ul> |                                                          |                                                                                                                                                                     |  |
| Date of submission of the demand<br><br>16/12/2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                          | Date of completion of this report<br><br>09.05.2003                                                                                                                 |  |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523856 epmu d<br>Fax: +49 89 2369 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                          | Authorized officer<br><br>Usuelli, A<br><br>Telephone No. +49 89 2369 7366<br> |  |

8

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05338

**I. Basis of the report**

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-23 as originally filed

Claims, No.:

1-16 as originally filed

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

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

- ☐ contained in the International application in written form.
- ☐ filed together with the International application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05338

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

6. Additional observations, if necessary:

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 14,15.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14,15 (Industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):  
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

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

1. Statement

|                               |      |        |              |
|-------------------------------|------|--------|--------------|
| Novelty (N)                   | Yes: | Claims | 1-16         |
|                               | No:  | Claims |              |
| Inventive step (IS)           | Yes: | Claims | 4,7          |
|                               | No:  | Claims | 1-3,5,6,8-16 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: | Claims | 1-13,16      |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05338

No: Claims

2. Citations and explanations  
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/05338

87

1). Relevant prior art is provided by:

- (A) WO-A-0157045
- (B) WO-A-9812185
- (C) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9(5), 673-678
- (D) WO-A-9967242

The reason for the proviso found in claim 1 is not evident considering the content of the cited documents. If it is intended to exclude some unacknowledged prior art, said prior art should be cited (Rule 5.1 (a) (ii) PCT) in a possible regional phase.

The claimed matter is assumed to be fully entitled to the priority of 17/05/01. The intermediate prior art document (A) has therefore not been considered vis-à-vis inventive step. It is noted that the current application is novel vis-à-vis (A) on account of the latter's A substituent.

- 2). The current application is novel vis-à-vis (B) on account of the naphthothiazine ring and vis-à-vis (C) and (D) on account of the R<sup>1</sup> group.
- 3). The current application addresses the problem of providing further PAARM compounds. The only relevant prior art is (B). Given the structural differences the skilled person could not have predicted the retention of the desired activity. Accordingly an inventive step can be acknowledged for claimed compounds which actually solve the given problem.

It must be made credible that essentially all of the claimed matter solves the given problem. With the present scope of the claims this is not the case. The expressions in the claims "aryl" thereof are non-limitative and are therefore not regarded as obvious modifications or equivalents of the examples which have been given in the description. Accordingly, the said expressions should be restricted in this respect to the particular meanings specified in the description e.g. page 6 (Article 6 PCT). It should be borne in mind that only those compounds which are suitable for solving the problem underlying the present application can

be claimed. It is additionally noted that in all of the examples  $m$  and  $n$  are either 0 or 1. There does not appear to be any support in particular for the case where  $n$  and  $m$  are both 3. Accordingly, the scope of the claims should be limited or it should make it credible that  $n$  and  $m$  can be 2 or 3 over the whole scope of  $R^4$  and  $R^5$ . It is additionally noted that  $R^2$  is always H or another monovalent substituent such as  $\text{NO}_2$ ,  $\text{iPr}$  or  $\text{N}(\text{CH}_3)$ . The case where  $R^1$  and  $R^2$  together form an alkylene bridge is therefore not exemplified and since it does not correspond to homologues/analogues or equivalents of the examples it is not considered to be supported by the current application. Accordingly, said definition should be deleted or it should be shown that the activity is maintained when  $R^1$  and  $R^2$  together form an alkylene bridge.

- 4). The reference on page 7 to "without restricting" should be deleted (Art 6 PCT).
- 5). Claim 8 should be made more concise and readily comprehensible by means of a reference back to claim 1 (Article 6 PCT). The definitions thereby rendered redundant should be deleted.
- 6). Claims 8 (i.e. compounds (I) without the proviso) and 9-16 appear to lack true counterparts in the description (Article 6 PCT).
- 7). Claims 14 and 15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(i)PCT).
- 8). The prior art documents (A)-(F) have not been identified and discussed (Rule 5.1 (a) (ii) PCT).

82

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**  
**PCT**  
**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**  
**(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)**

|                                                                                                     |                                                                                                                              |                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Referencia del expediente del agente o solicitante<br><b>CASE 1/1210-PCT</b>                        | <b>PARA ACTUACIONES ADICIONALES</b><br>Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/PEA416) |                                                               |
| Solicitud internacional No.<br><b>PCT/EP02/05338</b>                                                | Fecha de presentación internacional (día/mes/año)<br><b>15 de mayo de 2002</b>                                               | Fecha de prioridad (día/mes/año)<br><b>17 de mayo de 2001</b> |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC<br><b>A61K 31/5415</b> |                                                                                                                              |                                                               |
| Solicitante<br><b>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.</b>                                         |                                                                                                                              |                                                               |

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de una total de 6 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de \_\_\_\_\_ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Fecha de presentación de la demanda<br><b>16 de diciembre de 2002</b>                                                                                                                                                                                                                  | Fecha de terminación de este reporte<br><b>9 de mayo de 2003</b>        |
| Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar<br> <b>European Patent Office<br/> D-80298 Munich<br/> Tel. + 49 89 2399-0 Tx: 523858 epmu d<br/> Fax + 49 89 2399</b> | Funcionario Autorizado<br><b>Usuelli, A</b><br>Teléfono No. +49 89 2399 |

Formato PCT/PEA408 (portada) (julio 1998)

I. Base del Informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

- ☐ La descripción:  
páginas 1-23 como se presentaron originalmente
- ☐ Las reivindicaciones:  
Número 1-16, como se presentaron originalmente

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje \_\_\_\_\_ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
- ☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
- ☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).
3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:
- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
- ☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
- ☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.
4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:
- ☐ la descripción, páginas \_\_\_\_\_.
- ☐ las reivindicaciones, Nos. \_\_\_\_\_.
- ☐ los dibujos, página \_\_\_\_\_.
5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe)

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

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

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional completa
- ☒ las reivindicaciones Nos. 14,15

Porque

- ☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. \_\_\_\_\_ se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):

Ver recuadro complementario

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos. \_\_\_\_\_ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*):
- ☐ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos. \_\_\_\_\_ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. \_\_\_\_\_

2. No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.
- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

|                      |                  |                 |    |
|----------------------|------------------|-----------------|----|
| Novedad (N)          | Reivindicaciones | 1-16            | SI |
|                      | Reivindicaciones |                 | NO |
| Nivel Inventivo (NI) | Reivindicaciones | 4, 7            | SI |
|                      | Reivindicaciones | 1-3, 5, 6, 8-16 | NO |

|                            |                  |          |    |
|----------------------------|------------------|----------|----|
| Aplicación Industrial (AI) | Reivindicaciones | 1-13, 16 | SI |
|                            | Reivindicaciones |          | NO |

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver recuadro complementario

**Recuadro Complementario**

(Para ser usado cuando el espacio en alguno de los cuadros anteriores no es suficiente)

1. El arte previo es proporcionado por:

(A) WO-A-0157045

(B) WO-A-9812185

(C) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9(5), 673-678.

(D) WO-A-9967242

La razón para que la salvedad encontrada en la reivindicación 1 no es evidente considerando el contenido de los documentos citados. Si la intención es excluir algún estado de la técnica previo, dicho estado de la técnica debería ser citado en una posible fase regional (Regla 5.1 (a) (II) PCT).

La materia reivindicada se asume como completamente autorizada en la prioridad del 17 de mayo de 2001. Por esta razón, el documento del arte previo (A) no ha sido considerado al evaluar el nivel inventivo. También se nota que la presente solicitud es novedosa frente a (A) teniendo en cuenta el último sustituyente de (A).

2. La presente solicitud es novedosas frente a (B) teniendo en cuenta el anillos de naftotiazina y frente a (C) y (D) con respecto al grupo R<sup>1</sup>.
3. La presente solicitud se refiere al problema de proporcionar otra gama de compuestos MRAAP. El único arte previo relevante es (B). Dadas las diferencias estructurales, una persona versada en la materia no hubiera podido predecir la retención de la actividad deseada. De acuerdo a lo anterior, el nivel inventivo puede ser alcanzado para los compuestos reivindicados, los cuales de hecho resuelven el problema.

Debe hacerse aceptable que esencialmente toda la materia reivindicada resuelve el problema mencionado. Éste no es el caso con el alcance actual de las reivindicaciones. La expresión "aril" es no limitante y por esta razón no pueden considerarse obvias las modificaciones o equivalentes de los ejemplos que se dan en la descripción. De esta forma, la expresión debe restringirse respecto a los significados particulares

especificados en la descripción, por ejemplo en la página 6 (Artículo 6 PCT). Debe tenerse en cuenta que solo aquellos compuestos capaces de resolver el problema que atañe la presente solicitud pueden ser reivindicados. Adicionalmente puede notarse que en todos los ejemplos m y n son 1 o 0. Entonces no parece haber razón en particular para el caso en que n y m son 3. Asimismo, el alcance de las reivindicaciones debe limitarse a o hacer admisible que n y m pueden ser 2 o 3 sobre el alcance total de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>. Además de que R<sup>2</sup> siempre es H u otro sustituyente monovalente como -NO<sub>2</sub>, iPr o N(CH<sub>3</sub>). En el caso donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos forman un puente de alquileo no es ejemplificado y debido a que no corresponde a homólogos, análogos o equivalentes de los ejemplos no se considera que se encuentran debidamente soportados en la presente solicitud. De ésta forma, dicha definición debe ser eliminada o debe mostrarse que la actividad se mantiene cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman un puente de alquileo.

4. La referencia de la página 7 "sin restringir" debe ser eliminada (Artículo 6 PCT).
5. La reivindicación 8 deber ser mas concisa y debe hacerse mas comprensible con respecto a la referencia a la reivindicación 1 (Artículo 6 PCT). Las definiciones que sean redundantes deben ser eliminadas.
6. La reivindicación 8 (es decir los compuestos de la fórmula I sin la salvedad) y 9 a 16 parecen no tener su contraparte en la descripción (Artículo 6 PCT).
7. Las reivindicaciones 14 y 15 se relacionan con un objeto que según esta autoridad se considera dentro de lo provisto por la Regla 67.1 (iv) del PCT. En consecuencia, no se emitirá ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de el objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i)PCT).
8. Los documentos previos (A)-(F) no han sido identificados ni discutidos (Regla 5.1 (a)(ii)PCT).



MIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 85,517  
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2003

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGC  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 17723714 | 24/11/2003 | 28,427,560.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. CONTABILISTICO      | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 30005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 400,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 400,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Colo 13736-841-020-5

94

## REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

|                                                                                                              | USUARIO               | RADICADOR |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION</b>                                                                                  | ( )                   | ( > )     |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 | ( )                   | ( > )     |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )                   | ( / )     |
| - Descripción de la invención.                                                                               | ( )                   | ( / )     |
| - Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          | ( )                   | ( / )     |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             |                       |           |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> ( )                                                                                 |                       |           |
| - 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                                                              | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b> ( )                                                                                |                       |           |
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.                                           | ( )                   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.                         | ( )                   | ( )       |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                                              | ( )                   | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |

Firma Responsable:

Edson Navarro  
01-12-2003

Fecha:



94  
95

2020  
Bogotá, D.C.,

**Doctor:**  
**EMILIO FERRERO**  
**Apoderado**  
**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GM BH & CO. KG**

**Oficio N° 11400**

|                |                                   |                       |
|----------------|-----------------------------------|-----------------------|
| <b>ASUNTO:</b> | <b>Radicación N°</b>              | <b>03-105591</b>      |
|                | <b>Solicitud Internacional</b>    | <b>PCT/EP02/05338</b> |
|                | <b>Fecha inicio fase nacional</b> | <b>17/12/2003</b>     |
|                | <b>Trámite</b>                    | <b>011</b>            |
|                | <b>Evento</b>                     | <b>379</b>            |
|                | <b>Actuación</b>                  | <b>430</b>            |
|                | <b>Folios</b>                     | <b>001</b>            |

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

☐ El solicitante ante la oficina internacional es diferente ante el solicitante de la oficina nacional. Favor anexar documentos para aclarar.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 DIC. 2003.