



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Sm Ean

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-109665

21. EXPEDIENTE N°

51. TÍTULO "ARILSULFONILBENZODIOXANOS UTILES PARA MODULAR EL RECEPTOR 5HT6, EL
RECEPTOR 5HT2A O AMBOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 319/20

AGL 34/357

41. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 27 OCT. 2006

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-109665- -00000-0000
Fec: 2006-10-27 17:08:04 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE VII
Evo. 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Fotos 174

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

5/12/06

①

SOLICITUD DE:

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

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono 3264270 - Fax: 6069701

E-mail. jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C

☐

NIT

☐

C.E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre ALICIA LLOREDICA RICAURTE

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

Teléfono. 3264270 Fax 6069701

E-mail jlcco@lloredacamacho.com

C.C

☒

NIT

☐

C.E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690 713 TP 53 215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre. BERGER, Jacob y ZHAO, Shu-Hai

Dirección: 12135 Dawn Lane, Los Altos Hills, CA 94022 y 10385 Melissa Court,
Cupertino, CA 95014

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. - PCT/EP2005/004479

Fecha 27/04/05

Publicación Internacional No. WO 2005/105776 A1

Fecha 10/11/05

⑥

Título (54) "ARILSULFONILBENZODIOXANOS UTILES PARA MODULAR EL RECEPTOR
5HT6, EL RECEPTOR 5-HT2A O AMBOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 319/20

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

05/05/04

(31) Número de Solicitud

60/568,314

⑨

Comprobante de Pago No. 06-78,900

Fecha: 11-10-2006

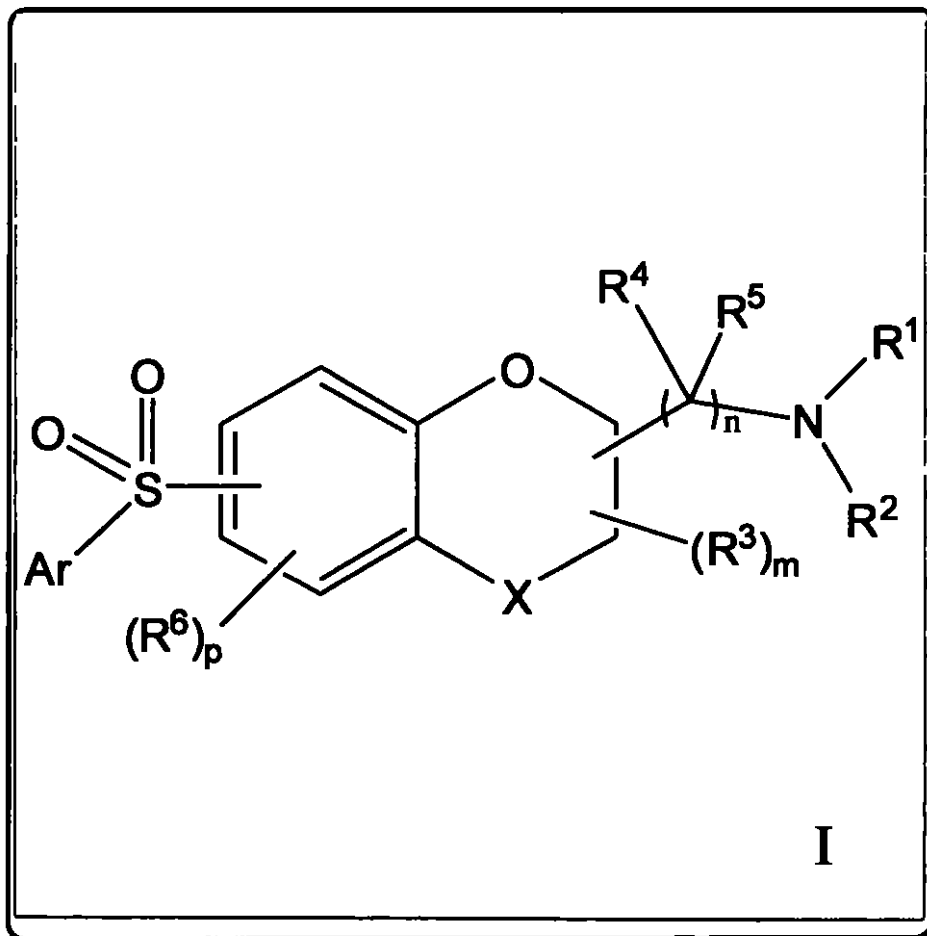
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-109685- -00000-0000
Fec: 2006-10-27 17:08:04 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE VIII
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78,900
FECHA : OCTUBRE 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643015	11/10/2006	5,280,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País. Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

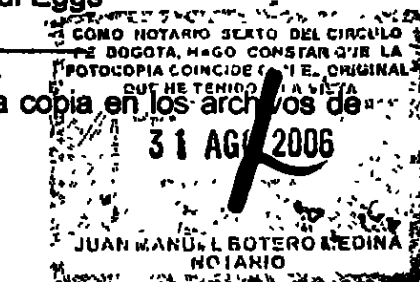
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

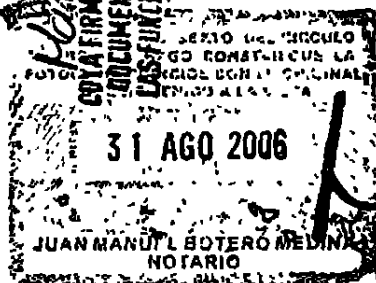
2006 SET - 3 P 12:12

Uncochea

Luc

COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



5
A continuación abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

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

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

Dado y firmado

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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
31 AGO 2008

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

Given and signed this 11th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y a quienes me consta que firmó el anterior documento, y quien obviamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney, that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

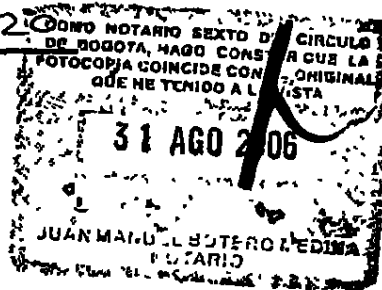
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. - 4 No.

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



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

1 Country Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2 is signed by *Dr. ...*

3 in his/her function as *P. Kuch*

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

...

Certified, **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6 on

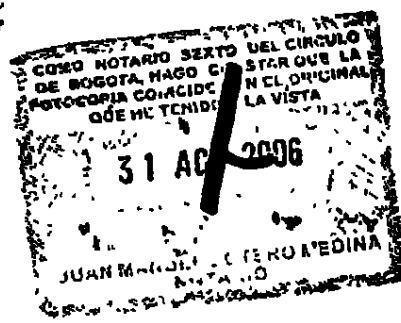
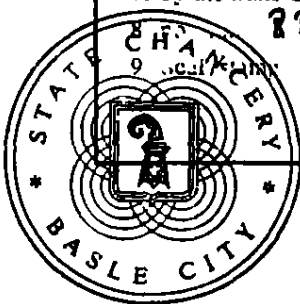
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 13 226

10 Signature

[Signature]

[Signature]



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

o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
20 pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
25 pueden formar un resto guanidinilo, un resto amidinilo, un resto carbamilo o un resto urea;

cada R^3 con independencia de su aparición es alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ;

o dos de R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico C_{4-6} ;

5 o uno de R^3 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;

R^4 y R^5 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 o uno de R^4 y R^5 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;

o R^4 y R^5 juntos pueden formar $=NR^t$, en el que R^t es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

15 cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , ciano, $-SO_2R^b$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SR^e$, $-C(=O)-R^e$, en los que cada uno de R^b , R^c y R^d con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22568	PARA FUTURAS ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional ACCIONES (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación	
Solicitud internacional No PCT/EP2005/004479	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/04/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 05/05/2004
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas

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

1 Bases del reporte

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

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b))

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

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

3 ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III)

4 Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así

ARILSULFONILBENZODIOXANOS UTILES PARA MODULAR EL RECEPTOR 5HT6, EL RECEPTOR 5-HT2A O AMBOS

5 Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38 2(b), según aparece en el Recuadro III El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

6 Respecto a los dibujos,

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

☐ como lo sugirió el solicitante

☐ porque el solicitante no sugirió una figura

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención

b ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP2005/004479

A CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D319/20 A61K31/357 A61P25/00 C07D405/06 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, WPI Dato, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato		
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	WO 03/029238 A (WYETH) 10 de Abril de 2003 (2003-04-10) el documento completo -----	1-31
A	WO 03/095434 A (F. HOFFMANN LA ROCHE) Caso 21295 20 de Noviembre de 2003 (2003-11-20) el documento completo -----	1-31
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes		
* Categorías especiales de documentos citados 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 19 de Julio de 2005		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 27/07/2005
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Gregoire, A

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004479

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03029238 A	10-04-2003	BR 0213094 A CA 2461381 A1 CN 1561338 A EP 1432696 A1 JP 2005505586 T WO 03029238 A1 US 2003158175 A1	13-10-2004 10-04-2003 05-01-2005 30-06-2004 24-02-2005 10-04-2003 21-08-2003
WO 03095434 A	20-11-2003	AU 2003-233231 A1 BR 0310032 A CA 2485136 A1 WO 03095434 A1 EP 1506179 A1 US 2005130962 A1 US 2003232825 A1	11-11-2003 15-02-2005 20-11-2003 20-11-2003 16-02-2005 16-06-2005 18-12-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 22568	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/EP2005/004479	International filing date (day/month/year) 27/04/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/05/2004
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

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

1 Basis of the report

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

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

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

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

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

4 With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

ARYLSULFONYL BENZODIOXANES USEFUL FOR MODULATING THE 5-HT₆ RECEPTOR, THE 5-HT_{2A} RECEPTOR OR BOTH.

5 With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6 With regard to the drawings,

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

☐ as suggested by the applicant.

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004479

13

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D319/20 A61K31/357 A61P25/00 C07D405/06

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

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

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

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 03/029238 A (WYETH) 10 April 2003 (2003-04-10) the whole document -----	1-31
A	WO 03/095434 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) <i>Case 21295</i> 20 November 2003 (2003-11-20) the whole document -----	1-31

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

* Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 July 2005

Date of mailing of the international search report

27/07/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Gregoire, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/004479

14

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03029238	A	10-04-2003	BR 0213094 A	13-10-2004
			CA 2461381 A1	10-04-2003
			CN 1561338 A	05-01-2005
			EP 1432696 A1	30-06-2004
			JP 2005505586 T	24-02-2005
			WO 03029238 A1	10-04-2003
			US 2003158175 A1	21-08-2003
WO 03095434	A	20-11-2003	AU 2003233231 A1	11-11-2003
			BR 0310032 A	15-02-2005
			CA 2485136 A1	20-11-2003
			WO 03095434 A1	20-11-2003
			EP 1506179 A1	16-02-2005
			US 2005130962 A1	16-06-2005
			US 2003232825 A1	18-12-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

10 de Noviembre de 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/105776 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
A61K 31/357, A61P 25/00, C07D 405/06

C07D 319/20,

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

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2005/004479

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Abril de 2005 (27 04 2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/568,314

5 de Mayo de 2004 (05 05 2004)

US

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

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatca (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

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

Publicado:

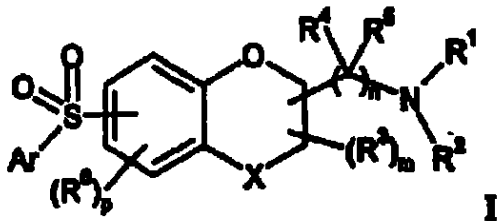
- con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) BERGER, Jacob [US/US]; 12135 Dawn Lane, Los Altos Hills, CA 94022 (US) ZHAO, Shu-Hai; [US/US], 426 Ositos Avenue, Sunnyvale, CA 94086 (US)

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

(54) Título "ARILSULFONILBENZODIOXANOS UTILES PARA MODULAR EL RECEPTOR 5HT₆, EL RECEPTOR 5-HT_{2A} O AMBOS"



(57) Resumen: Compuestos de la fórmula (I) o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que m, n, p, Ar, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la descripción así como composiciones que contienen estos compuestos y usos de los compuestos en cuestión para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de psicosis, esquizofrenia, depresiones maniacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos en la ingestión de comida, enfermedad de Huntington y trastornos del tracto gastrointestinal.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



16

(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105776 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 319/20,
A61K 31/357, A61P 25/00, C07D 405/06

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/004479

(22) International Filing Date: 27 April 2005 (27.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/568,314 5 May 2004 (05 05.2004) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERGER, Jacob
[US/US], 12135 Dawn Lane, Los Altos Hills, CA 94022
(US). ZHAO, Shu-Hai [US/US], 426 Ositos Avenue, Sun-
nyvale, CA 94086 (US)

(74) Agent: BRAUN, Axel, Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH)

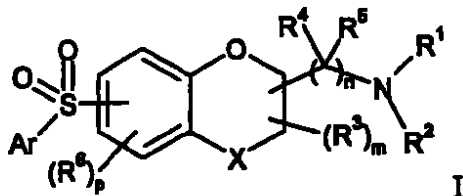
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,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

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

Published:
— with international search report

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

(54) Title: ARYLSULFONYL BENZODIOXANES USEFUL FOR MODULATION THE 5-HT₆ RECEPTOR, THE 5-HT_{2A}RE-
CEPTOR OR BOTH

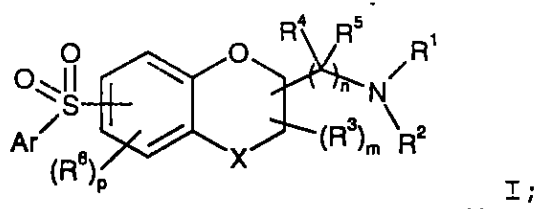


(57) Abstract: Compounds of the formula (I) or pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof, wherein m, n, p, Ar, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined herein as well as compositions comprising these compounds and uses of the subject compounds for the preparation of medicaments for treating psychoses, schizophrenia, manic depressions, neurological disorders, memory disorders, attention deficit disorder, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, food uptake disorders, Huntington's disease and gastrointestinal tract.

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

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I:



- o una farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 5 en la que
- m es un número de 0 a 3;
- n es un número de 1 a 3;
- p es un número de 0 a 3;
- Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcional-
- 10 mente sustituido;
- X es -O-, -S- o -NR^a-, en el que R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-carbonilo o alquilsulfonilo C₁₋₆;
- R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alcoxil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;
- 15 o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆ o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno;
- o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
- 20 pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S,
- o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un resto guanidinilo, un resto amidinilo, un
- 25 resto carbamilo o un resto urea;

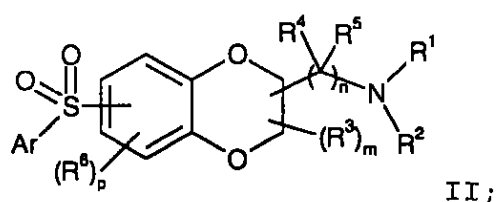
- cada R^3 con independencia de su aparición es alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ;
- o dos de R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico C_{4-6} ;
- 5 o uno de R^3 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;
- R^4 y R^5 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 10 o uno de R^4 y R^5 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;
- o R^4 y R^5 juntos pueden formar $=NR^f$, en el que R^f es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y
- 15 cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , ciano, $-SO_2R^b$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SR^c$, $-C(=O)-R^c$, en los que cada uno de R^b , R^c y R^d con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .
- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -O-.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 y R^5 son hidrógeno.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es
- 25 0.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1 ó 2.

6 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

5 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 0.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
10 dicho compuesto es de la fórmula II:



en la que m, n, p, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^4 y
15 R^5 son hidrógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que n es 1

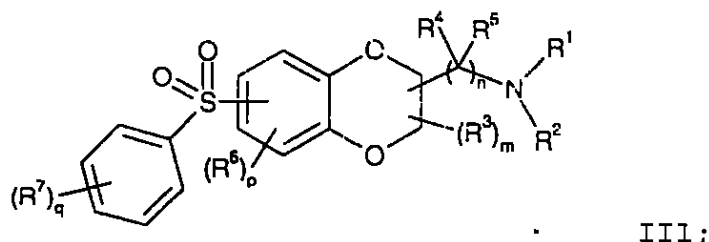
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que m es 0.

20 13 El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 0

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Ar
25 es fenilo opcionalmente sustituido.

16 El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de la fórmula III:



en la que:

5 n es 1 ó 2;

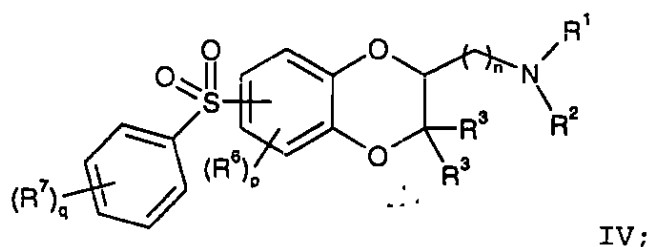
q es un número de 0 a 4;

cada R⁷ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, ciano, -SO₂R^p, -C(=O)-NR^bR^c, -SR^c, -C(=O)-R^c, en los que cada uno de R^b, R^c y
 10 R^c con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
 m, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

17 El compuesto de la reivindicación 16, en el que q es 0

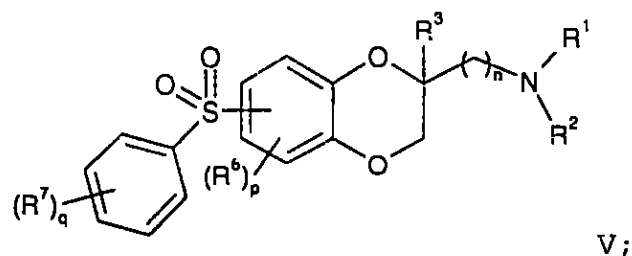
15 18. El compuesto de la reivindicación 16, en el que q es 1 y R⁷ es halógeno.

19. El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho compuesto es de la fórmula IV:



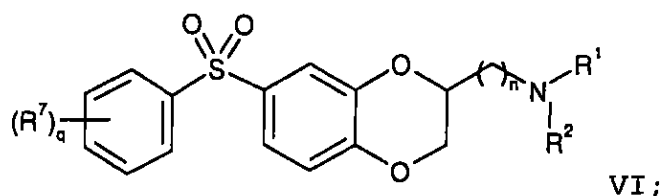
20 en la que n, p, q, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 16.

20 El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho compuesto es de la fórmula V:



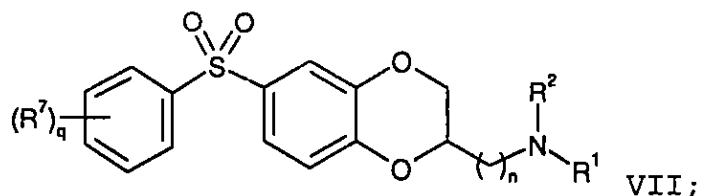
en la que n, p, q, R¹, R², R³, R⁵ y R⁷ tienen los significados
5 definidos en la reivindicación 16.

21. El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho compuesto es de la fórmula VI.



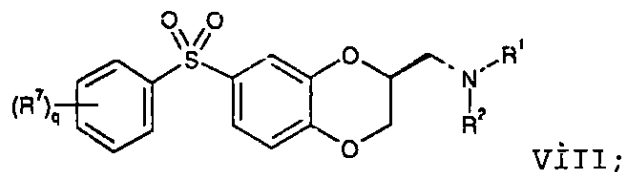
en la que n, q, R¹, R² y R⁷ tienen los significados definidos
10 en la reivindicación 16.

22 El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho compuesto es de la fórmula VII:

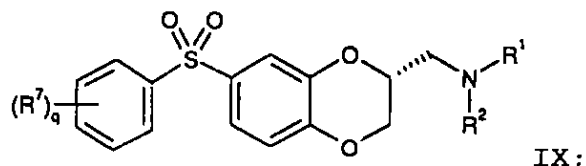


en la que n, q, R¹, R² y R⁷ tienen los significados definidos
15 en la reivindicación 16

23. El compuesto de la reivindicación 21, en el que dicho compuesto es de la fórmula VIIIA o de la fórmula VIIIB.



24. El compuesto de la reivindicación 21, en el que dicho compuesto es de la fórmula VIIIa o de la fórmula IX.



5 en la que q, R¹, R² y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 21.

25. El compuesto de la reivindicación 23, en el que:

q es 0 ó 1,

R⁷ es halógeno; y

10 uno de R¹ y R² es alquilo C₁₋₆ y el otro es hidrógeno.

26. El compuesto de la reivindicación 9, en el que dicho compuesto se elige entre:

(--)-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amina;

15 (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2--(S)-ilmetil)-metil-amina;

(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina,

20 (6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina;

(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetil)-metil-amina,

(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metil-amina,

- [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetil]-metil-amina;
 [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil]-metil-amina;
- 5 C-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-il]-metilamina;
 1- (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-pirrolidina;
 bencil-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]-
- 10 dioxin-2-ilmetil]-amina;
 metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-amina;
 etil-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-amina;
- 15 [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-dimetil-amina;
 [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-isopropil-amina;
 1-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-
- 20 2-ilmetil]-azetidina;
 [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-amina;
 4-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-morfolina;
- 25 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-azetidina;
 1-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-aziridina;

- (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
bencil-amina;
- C-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-me-
tilamina;
- 5 (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
dimetil-amina;
- (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
isopropil-amina;
- 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
- 10 aziridina;
- (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
(2-metoksi-etil)-amina;
- (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
etil-amina,
- 15 metil-[7-(tolueno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-
ilmetil]-amina;
- metil-[7-(tolueno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-
ilmetil]-amina;
- 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
- 20 piperazina;
- N-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
guanidina,
- 7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2,2'-espiro-3-
pirrolidina,
- 25 N-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
N-metil-hidroksilamina;
- 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
1H-imidazol;

- N-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-(3-metilaminometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfonil)-benzonitrilo;
- 5 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol;
- 3-(3-metilaminometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfonil)-benzonitrilo;
- (7-bencenosulfonil-2-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amina;
- 10 (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-urea;
- {2-(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-etil}-metil-amina; y
- 15 [2-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-etil]-metil-amina.

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

- 20 28. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 27 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado patológico del sistema nervioso central en un sujeto.

29. El uso de la reivindicación 28, en el que el estado
- 25 patológico se elige entre psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno por déficit de atención, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad

27

- 102 -

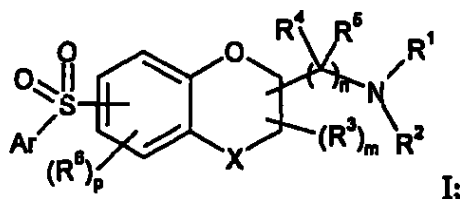
de Alzheimer, los trastornos de ingestión de comida y la enfermedad de Huntington.

30. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 para la fabricación de un
5 medicamento destinado a tratar un trastorno del tracto gastrointestinal en un sujeto.

31. La invención tal como se ha descrito y reivindicado anteriormente.

CLAIMS

1. A compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

5 wherein:

m is from 0 to 3;

n is from 1 to 3;

p is from 0 to 3;

Ar is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

10 X is -O-, -S- or -NR⁴- wherein R⁴ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl or C₁₋₆alkylsulfonyl;

R¹ and R² each independently is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyl, or hydroxy-C₁₋₆alkyl;

15 or one of R¹ and R² is hydrogen or C₁₋₆alkyl and the other is C₁₋₆alkylcarbonyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl-C₁₋₆alkyl, hydroxy, or a five- or six-membered heteroaryl or heterocyclyl that contains one or two nitrogens;

or R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached may form a three- to seven-membered ring that optionally contains an additional heteroatom selected from N, O and S;

20 or R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached may form a guanidinyll group, an amidinyll group, a carbamyl group, or a urea group;

each R³ is independently C₁₋₆alkyl, hydroxy-C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyl;

or two of R³ together with the atoms to which they are attached may form a C₄₋₆carbocyclic ring;

25 or one of R³ together with one of R¹ and R² and the atoms to which they are attached may form a five or six-membered ring;

R⁴ and R⁵ each independently is hydrogen or C₁₋₆alkyl;

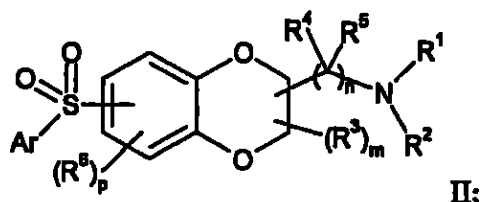
or one of R⁴ and R⁵ together with one of R¹ and R² and the atoms to which they are attached may form a five or six-membered ring;

30 or R⁴ and R⁵ together may form =NR^f wherein R^f is hydrogen or C₁₋₆alkyl;

and

each R^6 is independently halo, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, hetero- C_{1-6} alkyl, cyano, $-SO_2R^b$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SR^c$, $-C(=O)-R^c$, where each of R^b , R^c and R^d is independently hydrogen or C_{1-6} alkyl.

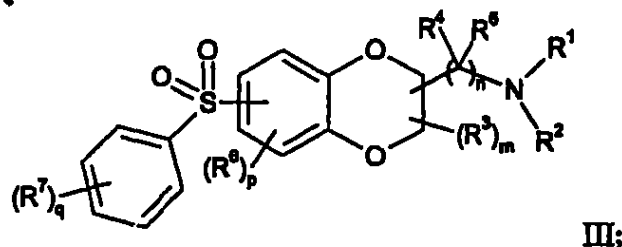
- 5 2. The compound of claim 1, wherein X is -O-.
3. The compound of claim 1, wherein R^4 and R^5 are hydrogen.
4. The compound of claim 1, wherein m is 0.
- 10 5. The compound of claim 1, wherein n is 1 or 2.
6. The compound of claim 1, wherein R^1 and R^2 each independently is hydrogen or C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a
- 15 three, four, five or six-membered ring.
7. The compound of claim 1, wherein Ar is optionally substituted phenyl.
8. The compound of claim 1, wherein p is 0.
- 20 9. The compound of claim 1, wherein said compound is of formula II:



and wherein m, n, p, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as recited in claim 1.

- 25 10. The compound of claim 9, wherein R^4 and R^5 are hydrogen.
11. The compound of claim 10, wherein n is 1.
12. The compound of claim 11, wherein m is 0.
- 30 13. The compound of claim 1, wherein p is 0.

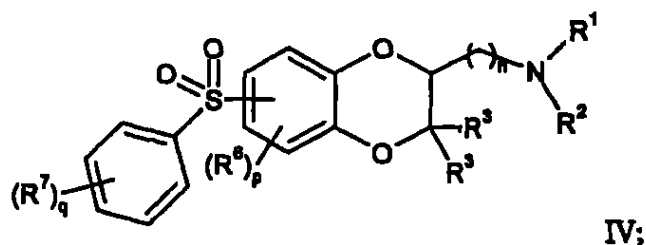
14. The compound of claim 13, wherein R^1 and R^2 each independently is hydrogen or C_{1-6} alkyl.
15. The compound of claim 14, wherein Ar is optionally substituted phenyl.
16. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula III:



wherein:

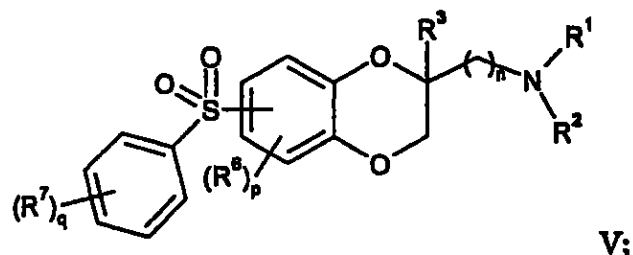
- n is 1 or 2;
- q is from 0 to 4;
- each R^7 is independently halo, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, hetero- C_{1-6} alkyl, cyano, $-SO_2R^b$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SR^c$, $-C(=O)-R^c$, where each of R^b , R^c and R^d is independently hydrogen or C_{1-6} alkyl; and
- m, p, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as recited in claim 1.

17. The compound of claim 16, wherein q is 0.
18. The compound of claim 16, wherein q is 1 and R^7 is halo.
19. The compound of claim 16, wherein said compound is of the formula IV:



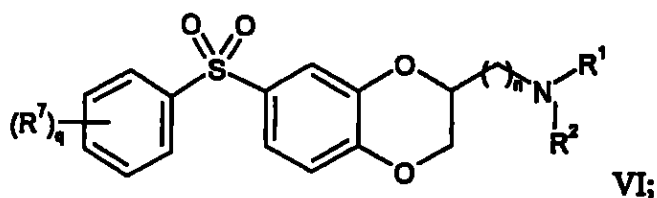
wherein n, p, q, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 and R^7 are as recited in claim 16.

20. The compound of claim 16, wherein said compound is of the formula V:



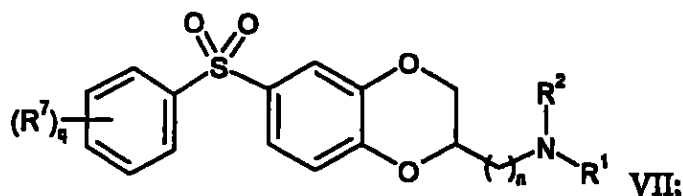
wherein n, p, q, R¹, R², R³, R⁶ and R⁷ are as recited in claim 16.

21. The compound of claim 16, wherein said compound is of the formula VI:



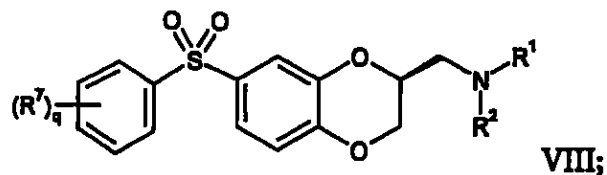
wherein n, q, R¹, R² and R⁷ are as recited in claim 16.

22. The compound of claim 16, wherein said compound is of the formula VII:

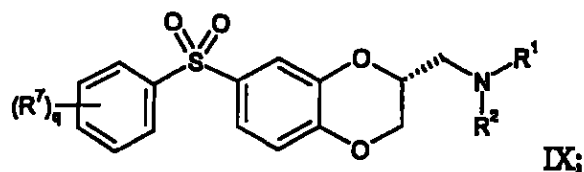


wherein n, q, R¹, R² and R⁷ are as recited in claim 16.

23. The compound of claim 21, wherein said compound is of formula VIIIa or formula VIIIb:



24. The compound of claim 21, wherein said compound is of formula VIIIa or formula IX:



wherein q, R¹, R² and R⁷ are as recited in claim 21.

25. The compound of claim 23, wherein:
 q is 0 or 1;
 R⁷ is halo; and
 one of R¹ and R² is C₁₋₆ alkyl and the other is hydrogen;
- 5 26. The compound of claim 9, wherein said compound is selected from:
 (+-)-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-methyl-
 amine;
 (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ylmethyl)-methyl-
 10 amine;
 (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ylmethyl)-methyl-
 amine;
 (6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ylmethyl)-methyl-
 amine;
 15 (6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ylmethyl)-methyl-
 amine;
 (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-methylaniline;
 [7-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-
 ylmethyl]-methyl-amine;
 20 [7-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-
 ylmethyl]-methyl-amine;
 C-[7-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-yl]-
 methylaniline;
 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ylmethyl)-
 25 pyrrolidine;
 Benzyl-[7-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-
 ylmethyl]-amine;
 Methyl-[7-(toluene-4-sulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-
 amine;
 30 Ethyl-[7-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-
 ylmethyl]-amine;
 [7-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-
 dimethyl-amine;
 [7-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-
 35 isopropyl-amine;
 1-[7-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-
 azetidine;

- [7-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-(2-methoxy-ethyl)-amine;
- 4-[7-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-morpholine;
- 5 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-azetidine;
- 1-[7-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-aziridine;
- (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-benzyl-amine;
- 10 C-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-methylamine;
- (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-dimethyl-amine;
- (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-isopropyl-amine;
- 15 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-aziridine;
- (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-amine;
- (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-ethyl-amine;
- Methyl-[7-(toluene-3-sulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-amine;
- 20 Methyl-[7-(toluene-2-sulfonyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-amine;
- 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-piperazine;
- N-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-guanidine;
- 25 7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2,2'-spiro-3-pyrrolidine;
- N-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-methyl-hydroxylamine;
- 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-1H-imidazole;
- 30 N-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-acetamide;
- 2-(3-Methylaminomethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-sulfonyl)-benzonitrile;
- 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol;
- 35 3-(3-Methylaminomethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-sulfonyl)-benzonitrile;

(7-Benzenesulfonyl-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-methyl-amine;

(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-urea;

[2-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-ethyl]-methyl-amine; and

[2-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-ethyl]-methyl-amine.

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

28 Use of a compound according to any one of claims 1 to 27 for the preparation of a medicament for treating a central nervous system disease state in a subject.

29. The use of Claim 28, wherein the disease state is selected from psychoses, schizophrenia, manic depressions, neurological disorders, memory disorders, attention deficit disorder, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, food uptake disorders, and Huntington's disease.

30. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for the preparation of a medicament for treating a disorder of the gastrointestinal tract in a subject.

31. The invention as described and claimed hereinbefore.

35

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

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22568	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/004479	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.04.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.05.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV C07D319/20 A61K31/357 A61P25/00 C07D405/06																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36 2. Este REPORTE consta de un total de 4 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue. ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 04.11.2005	Fecha de terminación de este reporte 27.03.2006																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Gregoire, A Teléfono No. +49 89 2399-																									

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/004479

Casilla No. I Bases del reporte

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

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

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))

☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)

☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-60 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-31 como se presentaron originalmente

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

3 ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ listado de secuencia (especificar)

☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

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

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ secuencia que enumera (especificar)

☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

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

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-31
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-31
	No. Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-31
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Re ítem V

Declaración razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; referencias y explicaciones que sustentan dicha declaración

1) Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 03/029238 A (WYETH) Abril 10 de 2003 (2003-04-10)

D2: WO 03/095434 (F. HOFFMAN-LA ROCHE AG) Noviembre 20 de 2003 (2003-11-20)

2) Novedad (Art. 33(1) y (2) del PCT) :

Los presentes compuestos difieren de aquellos de D1 principalmente en la presencia de un heteroátomo X adicional en el anillo bicclico central y en la presencia del sustituyente ArSO_2 en dicho anillo central en lugar del grupo Y, reportado en D1.

Los presentes compuestos difieren de aquellos de D2 principalmente en la definición del grupo alquilamino ($-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{N}-$) como sustituyente y en la ausencia de un anillo piperidinil o piperazinil en el anillo central benzoxazinil.

La presente solicitud cumple con el Art. 33(2) del PCT.

3) Nivel Inventivo (Art. 33(1) y (3) del PCT):

D1 y D2 revelan moduladores 5-HT₆ las cuales son, como se indicó arriba, estructuralmente diferentes de los compuestos reivindicados.

El problema técnico contemplado en la presente aplicación es la provisión de compuestos adicionales útiles como moduladores 5-HT₆ y/o 5-HT_{2A}.

La persona versada en la materia que busque compuestos que tengan la actividad deseada no podría predecir con algún grado de certeza que los presentes compuestos tengan la actividad deseada. Los datos biológicos enseñados en la página 59 muestran que los compuestos de acuerdo con la presente reivindicación 1 resuelven el problema técnico mencionado. La presente solicitud cumple entonces con el Art. 33(3) del PCT.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CASE 22568	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA416
International application No PCT/EP2005/004479	International filing date (day/month/year) 27 04 2005	Priority date (day/month/year) 05.05.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV C07D319/20 A61K31/357 A61P25/00 C07D405/06		
Applicant F HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet 3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No I and the Supplemental Box b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)		
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No I Basis of the report ☐ Box No II Priority ☐ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No IV Lack of unity of invention ☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No VI Certain documents cited ☐ Box No VII Certain defects in the international application ☐ Box No VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 04.11.2005	Date of completion of this report 27 03 2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Gregoire, A Telephone No +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2005/004479

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report).*

Description, Pages

1-60 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

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

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No
PCT/EP2005/004479

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1	Statement			
	Novelty (N)	Yes	Claims	1-31
		No:	Claims	
	Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-31
		No:	Claims	
	Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-31
		No:	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)
see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1) Reference is made to the following documents :

D1: WO 03/029238 A (WYETH) 10 April 2003 (2003-04-10)

D2: WO 03/095434 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 November 2003 (2003-11-20)

2) Novelty (Art. 33 (1) and (2) PCT) :

The present compounds mainly differ from those of D1 in the presence of an additional heteroatom X in the central bicyclic ring and in the presence of the substituent ArSO_2 on said central ring instead of the group Y reported in D1.

The present compounds differ from those of D2 mainly in the definition of the alkylamino group ($-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{N}-$) as substituent and in the absence of a piperidiny1 or piperaziny1 ring on the benzoxaziny1 central ring.

The present application thus complies with Art. 33(2) PCT.

3) Inventive Step (Art. 33 (1) and (3) PCT) :

D1 and D2 disclose 5-HT6 modulators which are as indicated above structurally different from the compounds presently claimed

The technical problem underlying the present application is the provision of further compounds useful as 5-HT6 or/and 5-HT2A modulators.

The skilled person looking for compounds having the desired activity would not have predicted with any degree of certainty that the present compounds have the desired activity. The biological data furnished on page 59 show that compounds according to present claim 1 solve the technical problem raised. The present application does thus comply with Art. 33 (3) PCT.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

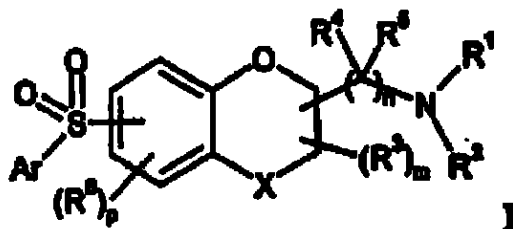
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

ARILSULFONILBENZODIOXANOS UTILES PARA MODULAR EL RECEPTOR
5HT6, EL RECEPTOR 5-HT2A O AMBOS

Resumen-Objeto Y Finalidad de la Invención

Compuestos de la fórmula (I):



o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que m, n, p, Ar, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la descripción así como composiciones que contienen estos compuestos y usos de los compuestos en cuestión para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos en la ingestión de comida, enfermedad de Huntington y trastornos del tracto gastrointestinal.

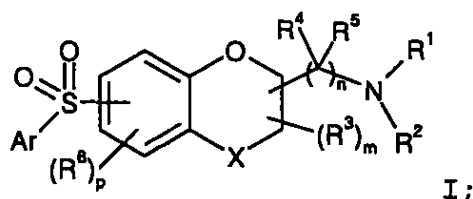
Esta invención se refiere a compuestos benzodioxano y benzoxazina, a composiciones farmacéuticas que los contienen, al uso de los mismos para la fabricación de un medicamento y a métodos de obtención de los mismos.

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

además para el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI), por ejemplo trastornos funcionales intestinales. Véase, por ejemplo, B.L. Roth y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, páginas 1403-1412, D. R. Sibley y col., Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320-327, A.J. Sleight y col., Neurotransmission, 1995, 11, 1-5 y A. J. Sleight y col., Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115-8.

Ya se han descrito algunos moduladores 5-HT₆ y 5-HT_{2A}, pero continúa habiendo necesidad de compuestos que sean útiles para modular el receptor 5-HT₆, el receptor 5-HT_{2A} o ambos.

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



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

m es un número de 0 a 3;

n es un número de 1 a 3;

p es un número de 0 a 3;

Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

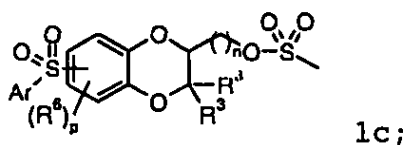
X es -O-, -S- o -NR^a-, en el que R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo o alquilsulfonilo C₁₋₆;

R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

- o uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro es (alquil C_{1-6})-carbonilo, cicloalquilo C_{3-6} , aril-alquilo C_{1-6} o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno;
- 5 o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S;
- o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
- 10 pueden formar un resto guanidinilo, un resto amidinilo, un resto carbamilo o un resto urea;
- cada R^3 con independencia de su aparición es alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ;
- o dos de R^3 junto con los átomos a los que están unidos
- 15 pueden formar un anillo carbocíclico C_{4-6} ;
- o uno de R^3 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;
- R^4 y R^5 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo
- 20 C_{1-6} ;
- o uno de R^4 y R^5 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;
- o R^4 y R^5 juntos pueden formar $=NR^f$, en el que R^f es hidrógeno
- 25 o alquilo C_{1-6} ; y
- cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , ciano, $-SO_2R^b$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SR^c$, $-C(=O)-R^c$, en los que cada uno de

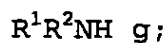
R^b , R^c y R^d con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

La invención proporciona además métodos para la obtención de los compuestos recién mencionados. Los métodos en cuestión pueden comprender métodos, en ciertas formas de ejecución, la reacción de un compuesto de la fórmula 1c:



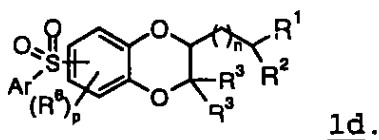
en la que n , p , Ar , R^3 y R^6 tienen los significados definidos en la descripción,

10 con una amina de la fórmula g:



en la que R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la descripción,

para formar un compuesto de la fórmula 1d:



15

La invención proporciona además composiciones que contienen los compuestos recién mencionados de la invención y usos de los mismos para la fabricación de medicamentos útiles para tratar o prevenir las enfermedades mencionadas anteriormente.

20 mente.

La invención proporciona compuestos de quinolinona sustituida, composiciones asociadas, métodos para el uso de los mismos como agentes terapéuticos y métodos de obtención de los mismos. En formas de ejecución específicas, la inven-

ción proporciona compuestos de quinolinona sustituida por piperazinilo y composiciones farmacéuticas asociadas y métodos para el uso de los mismos en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y trastornos
5 del tracto gastrointestinal.

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

A menos que se diga lo contrario, los siguientes términos empleados en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se indican seguidamente. Hay que resaltar que las formas singulares "uno", "una", "el" o "la", empleados en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, abarcan también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte explícita-
10 mente lo contrario.
15

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

"Alquilo" significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, formado exclusivamente por
20 átomos de carbono e hidrógeno, que posee de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" significa un grupo alquilo provisto de uno a seis átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo
25 y similares.

"Alquilenos" significa un resto hidrocarburo divalente, saturado, lineal, que tiene de uno a seis átomos de carbono o

un resto hidrocarburo divalente saturado, ramificado, que tiene de tres a seis átomos de carbono, p.ej. metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

- 5 "Alquenileno" significa un resto hidrocarburo divalente insaturado lineal, de dos a seis átomos de carbono, o un resto hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, p.ej. etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 2,2-dimetiletetileno, propenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, 10 pentenileno y similares.

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

- 15 "Alcoxialquilo" significa un resto de la fórmula $-\text{R}'-\text{R}''$, en la que R' es alquileno y R'' es alcoxi, ya definidos antes. Los ejemplos de restos alcoxialquilo incluyen, a título ilustrativo, el 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietilo)-3-metoxipropilo y 1- 20 (2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

"Alquilcarbonilo" significa un resto de la fórmula $-\text{R}'-\text{R}''$, en la que R' es oxo y R'' es alquilo, definidos en la descripción.

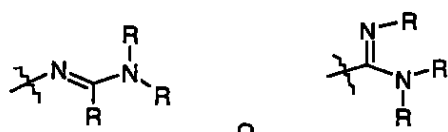
- "Alquilsulfonilo" significa un resto de la fórmula $-\text{R}'-\text{R}''$, en la que R' es $-\text{SO}_2-$ y R'' es alquilo, definidos en esta 25 descripción.

"Alquilsulfonilalquilo" significa un resto de la fórmula $\text{R}^a-\text{SO}_2-\text{R}^b-$, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileno,

definidos en esta descripción. Los ejemplos de alquilsulfo-
nilalquilo incluyen, a título ilustrativo, el 3-metanosulfo-
nilpropilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-metanosulfonilpropilo y
similares.

5 "Aminoalquilo" significa un resto -R-R', en el que R'
es amino y R es alquilenos, definidos en esta descripción.
"Aminoalquilo" incluye al aminometilo, aminoetilo, 1-amino-
propilo, 2-aminopropilo y similares. El resto amino del "ami-
noalquilo" puede sustituirse una o dos veces por alquilo para
10 dar lugar a "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo",
respectivamente. "Alquilaminoalquilo" incluye al metilamino-
metilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y
similares. "Dialquilaminoalquilo" incluye al dimetilaminome-
tilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etil-
15 aminoetilo y similares.

"Amidinilo" significa un resto de la fórmula:



En las que cada R con independencia de su aparición es hidró-
geno o alquilo, definido en esta descripción.

20 "Amidinilalquilo" significa un resto -R-R', en el que
R' es amidinilo definido en esta descripción y R es alqui-
leno.

"Amido" significa un resto -C(O)-NRR', en el que R y R'
con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

25 "Antagonista" significa un compuesto que disminuye o
impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.

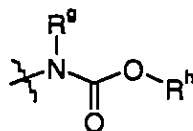
"Arilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, que contiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar eventualmente sustituido del modo indicado en la descripción. Los ejemplos
 5 de restos arilo incluyen pero no se limitan a: fenilo, nafti-
 lo, naftalenilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pen-
 talenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo,
 aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenil-
 isopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxi-
 10 lilo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzo-
 piperidinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzo-
 morfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo y simi-
 lares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de
 los mismos.

15 "Ariloxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la
 que R es un resto arilo, ya definido.

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

"Aralcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto aralquilo, ya definido antes.

"Carbamilo" significa un resto de la fórmula:



25

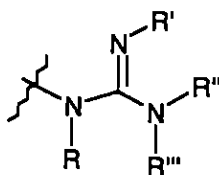
en la que R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

"Cianoalquilo" significa un resto de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquilenos, definido en esta descripción y R'' es ciano o nitrilo.

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente, que consta de anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar eventualmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada sustituyente con independencia de su aparición puede ser hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

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

"Guanidinilo" tal como se utiliza en esta descripción significa un resto de la fórmula:



en la que R , R' , R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

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

"Heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático provisto de uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo estará situado en el anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar eventualmente sustituido del modo ya definido. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen pero no

se limitan a: imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, piridinilo, piridacilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, 5 quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizininilo, naftiridinilo, pteridinilo, 10 carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

"Heteroariloxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto heteroarilo, ya definido en esta 15 descripción.

"Heteroarilalquilo" y "heteroaralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto $-R^aR^b$ en el que R^a es grupo alquileo y R^b es un grupo heteroarilo, ya definidos en esta descripción.

20 "Heteroaralcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto heteroaralquilo ya definido en esta descripción.

Los términos "halo" y "halógeno", que pueden utilizarse indistintamente, significan un sustituyente flúor, cloro, 25 bromo o yodo.

"Haloalquilo" significa alquilo ya definido antes, en el que uno o más hidrógenos se han sustituido por halógenos iguales o distintos. Los ejemplos de haloalquilos incluyen

-CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, perfluoralquilo (p.ej. -CF₃) y similares.

"Haloalcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto haloalquilo ya definido en esta descripción. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

"Hidroxialquilo" constituye un subgrupo de heteroalquilo y se refiere en particular a un resto alquilo ya definido en esta descripción que está sustituido por uno o más grupos hidroxilo, con preferencia uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que un mismo átomo de carbono no lleva más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

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

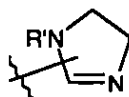
"Heterociclilo" significa un resto saturado monovalente, formado por uno, dos o tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo puede estar eventualmente sustituido del modo definido anteriormente. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen pero no se limitan a: piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo,

57

pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidi-
nilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo,
isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidi-
nilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimi-
5 dazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazoli-
dinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo,
tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfoli-
nilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroiso-
quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo
10 y similares.

"Heterocicliclilalquilo" significa un resto -R-R', en el
que R' es heterocicliclilo definido en esta descripción y R es
alquileno.

"Imidazolinilo" tal como se emplea en esta descripción
15 significa un resto de la fórmula:



en la que R' es hidrógeno o alquilo. Los grupos imidazolinilo
pueden estar opcionalmente sustituidos del modo definido en
esta descripción.

20 "Imidazolinilalquilo" significa un resto -R-R' en el
que R' es imidazolinilo recién definido y R es alquileno.

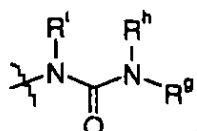
"Imidazolinilaminoalquilo" significa un resto -R-R'-R"
en el que R" es imidazolinilo definido en esta descripción,
R' es amino y R es alquileno. El resto amino del "imidazoli-
25 nilminoalquilo" puede estar opcionalmente sustituido por
alquilo.

"Pirimidinilaminoalquilo" significa un resto -R-R'-R" en el que R" es pirimidinilo (con preferencia pirimidin-2-ilo), R' es amino y R es alquileo. El resto pirimidinilo del "pirimidinilaminoalquilo" puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en esta descripción y el resto amino del "pirimidinilaminoalquilo" puede estar opcionalmente sustituido por alquilo.

"Tetrahidropirimidinilo" significa 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, con preferencia 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo y puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en esta descripción. El "tetrahidropirimidinilo" incluye al 5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo.

"Tetrahidropirimidinilaminoalquilo" significa un resto -R-R'-R" en el que R" es tetrahidropirimidinilo, R' es amino y R es alquileo. El resto amino del "tetrahidropirimidinilaminoalquilo" puede estar opcionalmente sustituido por alquilo.

"Urea" significa un resto de la fórmula:



en la que R^g, R^h y Rⁱ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

"Ureaalquilo" significa un resto R-R' en el que R' es urea y R es alquileo.

"Eventualmente sustituido", cuando se usa en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo" o "heterociclilo", significa un resto arilo, fenilo, heteroarilo o heterociclilo

que está eventualmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halógeno, 5 nitro, ciano, hidroxí, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquil-amino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o 10 alquilo y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). 15 alquilo, fenilo o fenilalquilo).

"Grupo saliente" significa el grupo que tiene este significado asociado convencionalmente en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en las condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupo 20 saliente incluyen pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi eventualmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi y similares.

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

67

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

"Enfermedad" o "estado patológico" significa cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.

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

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

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

sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,

ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares;
o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético,
ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, alcanforsulfónico,
ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido
5 glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido
glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietano-
sulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido
malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido
mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido
10 salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-to-
luenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o las
sales formadas cuando un protón ácido existente en el com-
puesto original se desplaza con un ion metálico, p.ej. un ion
de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de alu-
15 minio; o se coordina con una base inorgánica u orgánica. Las
bases orgánicas aceptables incluyen la dietanolamina,
etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y
similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen el
hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico,
20 carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son
las sales formadas por el ácido acético, ácido clorhídrico,
ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido
fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio,
25 calcio, cinc y magnesio.

Se da por supuesto que todas las referencias a las
sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de
adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas

(polimorfos), definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

El término "profármaco" (prodrug) denota cualquier compuesto que libera el principio activo original de la fórmula I "in vivo" cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la fórmula I se obtienen modificando uno o más grupos funcionales existentes en el compuesto de fórmula I de tal manera que las modificaciones puedan eliminarse "in vivo" para liberar el compuesto original. Los profármacos incluyen los compuestos de la fórmula I, en la que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo de un compuesto de la fórmula I se une a cualquier grupo que pueda eliminarse "in vivo" para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen pero no se limitan a: ésteres (p.ej. derivados acetato, formiato y benzoato), carbamatos (p.ej. N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo de los compuestos de la fórmula I, derivados N-acilo (p.ej. N-acetilo), bases N de Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de grupos funcionales cetona y aldehído de compuestos de la fórmula I y similares, véase Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" pp. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985) y similares.

"Grupo protector" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional de modo que la reacción química puede llevarse a cabo de modo selectivo en otro sitio reactivo no protegido, en el

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

"Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a retener una proporción molar fija de moléculas de disolvente dentro de su estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es un alcohol, entonces el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular de H_2O , tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos.

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

El "tratamiento" de un estado patológico incluye.

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

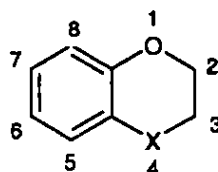
(ii) la inhibición del estado patológico, es decir, la interrupción del desarrollo del estado patológico o de sus
20 síntomas clínicos, o

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

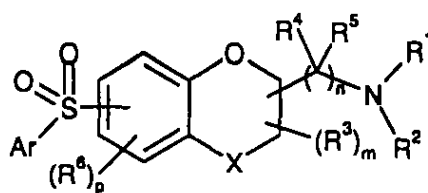
Los términos "tratamiento", "contacto" y "reacción"
25 referidos a una reacción química significan la adición o mezcla de dos o más reactivos en condiciones adecuadas para obtener el producto indicado y/o deseado. Cabe señalar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede

no resultar directamente de la combinación de dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede ser necesaria la obtención de uno o más productos intermedios en la mezcla reaccionante, que posteriormente conducen a la formación del
5 producto indicado y/o deseado.

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se base en el programa informático AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las
10 estructuras químicas representadas en esta descripción se obtienen empleando el programa informático ISIS[®] versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras representadas indica la presencia de un hidrógeno. La numeración de las
15 posiciones del anillo de los compuestos benzodioxano, benzoxazina y benzotiazina de la invención se realiza con arreglo a la fórmula:



La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



I;

o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que:

m es un número de 0 a 3;

n es un número de 1 a 3;

p es un número de 0 a 3;

Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 X es -O-, -S- o -NR^a-, en el que R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo o alquilsulfonilo C₁₋₆;

R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es
10 (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que con-
15 tiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un resto guanidinilo, un resto amidinilo, un resto carbamilo o un resto urea;

20 cada R³ con independencia de su aparición es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆;

o dos de R³ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₄₋₆;

o uno de R³ junto con uno de R¹ y R² y los átomos a los que
25 están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;

R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o uno de R^4 y R^5 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;

o R^4 y R^5 juntos pueden formar $=NR^f$, en el que R^f es hidrógeno

5 o alquilo C_{1-6} ; y

cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , ciano, $-SO_2R^b$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SR^c$, $-C(=O)-R^c$, en los que cada uno de R^b , R^c y R^d con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo

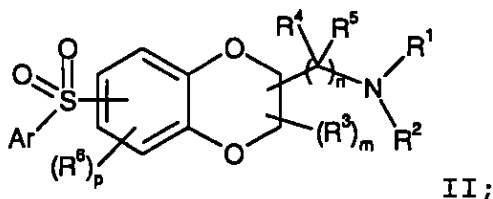
10 C_{1-6} .

Se da por supuesto que el alcance de esta invención abarca no solo los distintos isómeros que puedan existir, sino también las distintas mezclas de isómeros que puedan formarse. El alcance de la invención abarca además los

15 solvatos, sales y profármacos de los compuestos en cuestión.

En muchas formas de ejecución de la fórmula I, X es $-O-$.

En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos en cuestión se ajustan a la fórmula II:



20

en la que m, n, p, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la descripción.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 y R^5 son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, m es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1 ó 2. n es con preferencia 1.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, p es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que
10 están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la
20 fórmula II, Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁴ y R⁵ juntos forman =NR^f, en el que R^f es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la
25 fórmula II, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆, hidroxí o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, uno de R^4 y R^5 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto guanidinilo, un resto amidinilo, un resto carbamilo o un resto urea. En tales formas de ejecución, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están
10 unidos forman con preferencia un grupo guanidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre
15 N, O y S.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la
20 fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cuatro eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco eslabones.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, m es 1 y R^3 es alquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, m es 1 y uno de R^1 y R^2 junto con R^3 y los átomos
5 a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0 y R^4 y R^5 son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la
10 fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0, R^4 y R^5 son hidrógeno y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0, R^4 y R^5 son hidrógeno, Ar es fenilo opcionalmente sustituido y R^1 y R^2 con indepen-
15 dencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0, R^4 y R^5 son hidrógeno, Ar es fenilo opcionalmente sustituido y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de
20 tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, elegido entre N, O y S.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0, R^4 y R^5 son hidrógeno, Ar es fenilo opcionalmente sustituido y R^1 y R^2 junto con el
25 átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo, un grupo amidinilo o un grupo urea. En tales formas de ejecución, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno

al que están unidos forman con preferencia un grupo guanidilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆ o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Los restos heteroarilo preferidos incluyen el imidazolilo, pirazolilo, piridilo y pirimidilo. Los restos heterociclilo preferidos incluyen el imidazolinilo y tetrahidropirimidinilo.

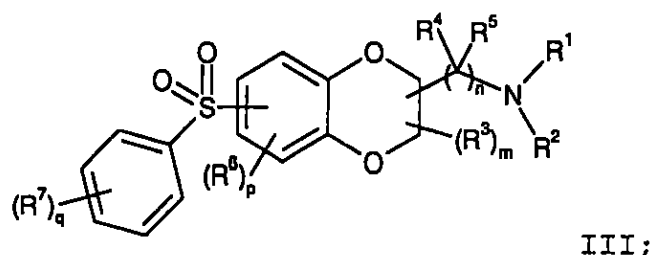
En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo. En tales formas de ejecución, R¹ es con preferencia hidrógeno y R² es acetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es cicloalquilo C₃₋₈.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es aril-alquilo C₁₋₆. En tales formas de ejecución, R¹ es con preferencia hidrógeno y R² es bencilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R¹ y R² es alquilo C₁₋₆ y el otro es hidroxilo.

5 En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos en cuestión son de la fórmula III:



en la que:

n es 1 ó 2;

10 q es un número de 0 a 4;

cada R⁷ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, ciano, -SO₂R^b, -C(=O)-NR^cR^d, -SR^c, -C(=O)-R^c, en los que cada uno de R^b, R^c y R^d con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

15 m, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la descripción.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, m es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1 ó 2. n es con preferencia 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, p es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^4 y R^5 juntos forman $=NR^f$, en el que R^f es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro es (alquil
15 C_{1-6})-carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} , aril-alquilo C_{1-6} , hidroxilo o un heteroarilo o heterociclicilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, uno de R^4 y R^5 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que
20 están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto guanidinilo, un resto amidinilo, un resto carbamilo o un resto urea. En tales formas de ejecución, R^1 y R^2 junto
25 con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman con preferencia un grupo guanidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman

un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman
5 un anillo de tres eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cuatro eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y
10 R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de seis eslabones.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, m es 1 y R^3 es alquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, m es 1 y uno de R^1 y R^2 junto con R^3 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1, m es 0, p es 0 y R^4 y R^5 son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1, m es 0, p es 0, R^4 y R^5 son hidrógeno, q es un número de 0 a 2 y R^7 es alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi
25 C_{1-6} o ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, n es 1, m es 0, p es 0, R^4 y R^5 son hidrógeno, q es un número de 0 a 2, R^7 es alquilo C_{1-6} , halógeno,

haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano y R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano y R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano y R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo, un grupo amidinilo
15 o un grupo urea. En tales formas de ejecución, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman con preferencia un grupo guanidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆ o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Los restos
25 heteroarilo preferidos incluyen imidazolilo, pirazolilo, piridilo y pirimidilo. Los restos heterociclilo preferidos incluyen el imidazolinilo y tetrahidropirimidinilo.

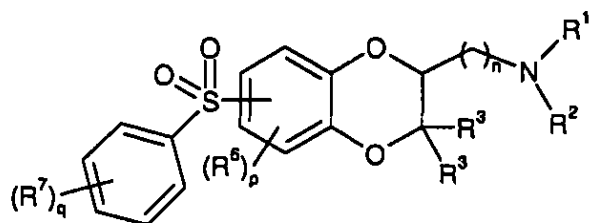
En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo. En tales formas de ejecución, R¹ es con preferencia hidrógeno y R² es acetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es cicloalquilo C₃₋₈.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es aril-alquilo C₁₋₆. En tales formas de ejecución, R¹ es con preferencia hidrógeno y R² es bencilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, n es 1, m es 0, p es 0, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es alquilo C₁₋₆ y el otro es hidroxilo.

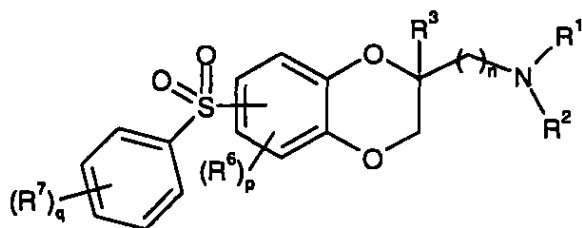
En ciertas formas de ejecución, los compuestos de la fórmula III pueden ajustarse de manera más específica a la fórmula IV:



IV;

en la que n, p, q, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la descripción.

En ciertas formas de ejecución, los compuestos de la fórmula III pueden ajustarse de manera más específica a la
5 fórmula V:



V;

en la que n, p, q, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la descripción.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la
10 fórmula V, n es 1 ó 2. n es con preferencia 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, p es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o
15 alquilo C₁₋₆ o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o
20 alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro es (alquil C_{1-6})-carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} , aril-alquilo C_{1-6} , hidroxí o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis
5 eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto guanidinilo, un resto amidinilo, un resto carbamilo o un resto urea. En tales formas de
10 ejecución, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman con preferencia un grupo guanidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que
15 contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres eslabones.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cuatro eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que
25 están unidos forman un anillo de cinco eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, n es 1 y p es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, n es 1, p es 0, q es un número de 0 a 2 y R⁷ es
5 alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, n es 1, p es 0, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano y R¹ y R² con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, n es 1, p es 0, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano y R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que contiene op-
15 cionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, n es 1, p es 0, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano y R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
20 forman un grupo guanidinilo, un grupo amidinilo o un grupo urea. En tales formas de ejecución, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman con preferencia un grupo guanidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la
25 fórmula V, n es 1, p es 0, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆ o un hete-

roarilo o heterocicclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Los restos heteroarilo preferidos incluyen imidazolilo, pirazolilo, piridilo y pirimidilo. Los restos heterocicclilo preferidos incluyen el
5 imidazolinilo y tetrahidropirimidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, n es 1, p es 0, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil
10 C₁₋₆)-carbonilo. En tales formas de ejecución, R¹ es con preferencia hidrógeno y R² es acetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, n es 1, p es 0, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano,
15 uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es cicloalquilo C₃₋₈.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, n es 1, p es 0, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano,
20 uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es arilalquilo C₁₋₆. En tales formas de ejecución, R¹ es con preferencia hidrógeno y R² es bencilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la fórmula V, n es 1, p es 0, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano,
25 uno de R¹ y R² es alquilo C₁₋₆ y el otro es hidroxil.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, uno de R³ es alquilo C₁₋₆ y el otro es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, ambos R^3 son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, ambos R^3 son alquilo C_{1-6} .

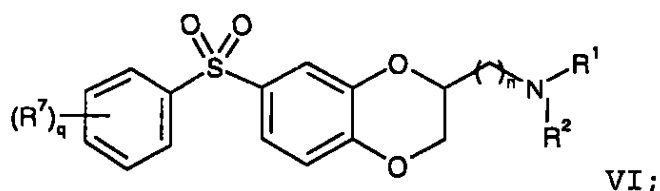
5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, ambos R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C_{4-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, R^3 es alquilo C_{1-6} .

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, R^3 es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula V, R^3 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones. En tales formas
15 de ejecución R^3 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman con preferencia un anillo de cinco eslabones.

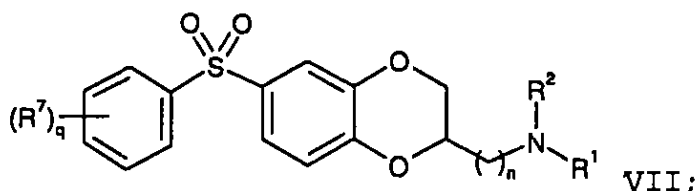
En ciertas formas de ejecución, los compuestos en cuestión pueden ajustarse a la fórmula VI:



20

en la que n , q , R^1 , R^2 y R^7 tienen los significados definidos en la descripción.

En ciertas formas de ejecución, los compuestos en cuestión pueden ajustarse a la fórmula VII:



en la que n , q , R^1 , R^2 y R^7 tienen los significados definidos en la descripción.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la
5 fórmula VII, n es 1 ó 2. n es con preferencia 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la
fórmula VII, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno
o alquilo C_{1-6} o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que
están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis
10 eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la
fórmula VII, R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno
o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la
15 fórmula VII, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que
están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis
eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la
fórmula VII, uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el
20 otro es (alquil C_{1-6})-carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} , aril-
alquilo C_{1-6} , hidroxí o un heteroarilo o heterociclilo de cin-
co o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitró-
geno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV o de la
25 fórmula V, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que
están unidos forman un resto guanidinilo, un resto amidinilo,

un resto carbamilo o un resto urea. En tales formas de ejecución, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman con preferencia un grupo guanidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la
5 fórmula VII, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la
10 fórmula VII, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cuatro eslabones.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que
20 están unidos forman un anillo de seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, n es 1, q es un número de 0 a 2 y R^7 es alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la
25 fórmula VII, n es 1, q es un número de 0 a 2, R^7 es alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o ciano y R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, n es 1, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano y R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, n es 1, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano y R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo, un grupo amidinilo o un grupo urea. En tales formas de ejecución, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman con preferencia un grupo guanidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, n es 1, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆ o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Los restos heteroarilo preferidos incluyen imidazolilo, pirazolilo, piridilo y pirimidilo. Los restos heterociclilo preferidos incluyen el imidazolinilo y tetrahidropirimidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, n es 1, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-

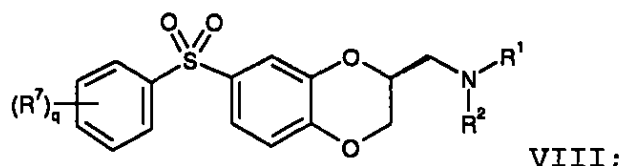
carbonilo. En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia hidrógeno y R^2 es acetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, n es 1, q es un número de 0 a 2, R^7 es alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o ciano, uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro es cicloalquilo C_{3-8} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, n es 1, q es un número de 0 a 2, R^7 es alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o ciano, uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro es aril-alquilo C_{1-6} . En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia hidrógeno y R^2 es bencilo.

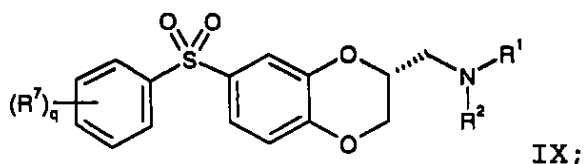
En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI o de la fórmula VII, n es 1, q es un número de 0 a 2, R^7 es alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o ciano, uno de R^1 y R^2 es alquilo C_{1-6} y el otro es hidroxilo.

En ciertas formas de ejecución, los compuestos en cuestión pueden ajustarse a la fórmula VIII:



en la que q , R^1 , R^2 y R^7 tienen los significados definidos en la descripción.

En ciertas formas de ejecución, los compuestos en cuestión pueden ajustarse a la fórmula IX:



en la que q, R¹, R² y R⁷ tienen los significados definidos en la descripción.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o C₁₋₆alquilo o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o C₁₋₆alquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilalquilo C₁₋₆, hidroxilo o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto guanidinilo, un resto amidinilo, un resto carbamilo o un resto urea. En tales formas de

ejecución, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman con preferencia un grupo guanidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que
5 están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que
10 están unidos forman un anillo de tres eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cuatro eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que
15 están unidos forman un anillo de cinco eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de seis eslabones.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, q es un número de 0 a 2 y R^7 es alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, q es un número de 0 a 2, R^7 es alquilo C_{1-6} ,
25 halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o ciano y R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, q es un número de 0 a 2, R^7 es alquilo C_{1-6} ,

halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano y R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano y R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo guanidinilo, un grupo amidinilo o un grupo urea. En tales
10 formas de ejecución, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman con preferencia un grupo guanidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, p es 0, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo
15 C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆ o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Los restos heteroarilo
20 preferidos incluyen el imidazolilo, pirazolilo, piridilo y pirimidilo. Los restos heterociclilo preferidos incluyen el imidazolinilo y tetrahidropirimidinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆,
25 halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo. En tales formas de ejecución, R¹ es con preferencia hidrógeno y R² es acetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, n es 1, p es 0, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es ciclo-
5 alquilo C₃₋₈.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es aril-alquilo C₁₋₆. En
10 tales formas de ejecución, R¹ es con preferencia hidrógeno y R² es bencilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII o de la fórmula IX, q es un número de 0 a 2, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano, uno de R¹ y R²
15 es alquilo C₁₋₆ y el otro es hidroxil.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII, q es 0 ó 1, R⁷ es halógeno, uno de R¹ y R² es alquilo C₁₋₆ y el otro es hidrógeno.

Cuando uno cualquiera de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ es
20 alquilo o contiene un resto alquilo, dicho alquilo es con preferencia un alquilo inferior, es decir alquilo C₁₋₆ y con preferencia especial alquilo C₁₋₄.

Los compuestos representativos con arreglo a los métodos de la invención se recogen en la tabla 1. Los puntos de
25 fusión (p.f.) que se recogen en la tabla 1 se refieren a las correspondientes sales clorhidrato, a menos que se indique lo contrario.

Tabla 1

nº	Nombre (Autonom™)	p.f. °C	pKi 5HT6	pKi 5HT2A
1	(+)-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-ilmetil)-metil-amina	198,0- 199,4	9,16	7
2	(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetil)-metil-amina	240,0- 243,6	9,06	6,87
3	(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina	247,1- 249,9	9,78	7,33
4	(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina	219,7- 225,4	8,83	7,57
5	(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetil)-metil-amina	218,2- 220,5	7,79	6,14
6	(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina	107,8- 111,9	8,94	7,18
7	[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetil]-metil-amina	245,8- 246,4	9,67	7,74
8	[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil]-metil-amina	250,1- 254,3		
9	C-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-il]-metilamina	224,9- 227,9		
10	1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-pirrolidina	75,8- 112,7		
11	bencil-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-amina	195,1- 197,1		
12	metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-amina	213,0- 214,1		

n°	Nombre (Autonom™)	p.f °C	pK ₁ 5HT6	pK ₁ 5HT2A
13	etil-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-amina	247,5- 251,3		
14	[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-dimetil-amina	228,7- 231,3		
15	[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-isopropil-amina	242,4- 243,8		
16	1-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-azetidina	100,8- 108,3		
17	[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-(2-metoksi-etil)-amina	193,0- 196,9		
18	4-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-morfolina			
19	1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-azetidina	132,3- 135,5		
20	1-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-aziridina	215,4- 217,2		
21	(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-bencil-amina	220,9- 224,9		
22	C-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina			
23	(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-dimetil-amina	232,0- 233,5		
24	(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isopropil-amina	224,9- 228,8		
25	1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-aziridina	203,9- 206,6		

n°	Nombre (Autonom™)	p f. °C	pK ₁ 5HT6	pK ₁ 5HT2A
26	(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxin-2-ilmetil)-(2-metoxi-etil)-amina	169,3- 171,9		
27	(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxin-2-ilmetil)-etil-amina	242,2- 246,7		
28	metil-[7-(tolueno-3-sulfonil)-2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-amina	99,9- 106,1		
29	metil-[7-(tolueno-2-sulfonil)-2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-amina	169,0- 170,8		
30	1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxin-2-ilmetil)-piperazina	279,2- 279,4		
31	N-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxin-2-ilmetil)-guanidina	126,5- 128,3		
32	7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxin-2,2'-espiro-3-pirrolidina			
33	N-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxin-2-ilmetil)-N-metil-hidroksilamina	199,2- 200,8		
34	1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxin-2-ilmetil)-1H-imidazol	88,0-90,0		
35	N-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxin-2-ilmetil)-acetamida			
36	2-(3-metilaminometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxina-6-sulfonil)-benzonitrilo			
37	1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol	94,7-96,4		
38	3-(3-metilaminometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]- dioxina-6-sulfonil)-benzonitrilo	190,6- 192,1		

n°	Nombre (Autonom™)	p.f °C	pK _i 5HT6	pK _i 5HT2A
39	(7-bencenosulfonil-2-metil-2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amina			
40	(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-ilmetil)-urea	104,9- 105,7		
41	[2-(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-il)-etil]-metil-amina y [2-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-2-il)-etil]-metil-amina		8,41	6,4

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por un gran número de métodos descritos en los esquemas ilustrativos de reacciones de síntesis que se presentan y exponen a continuación.

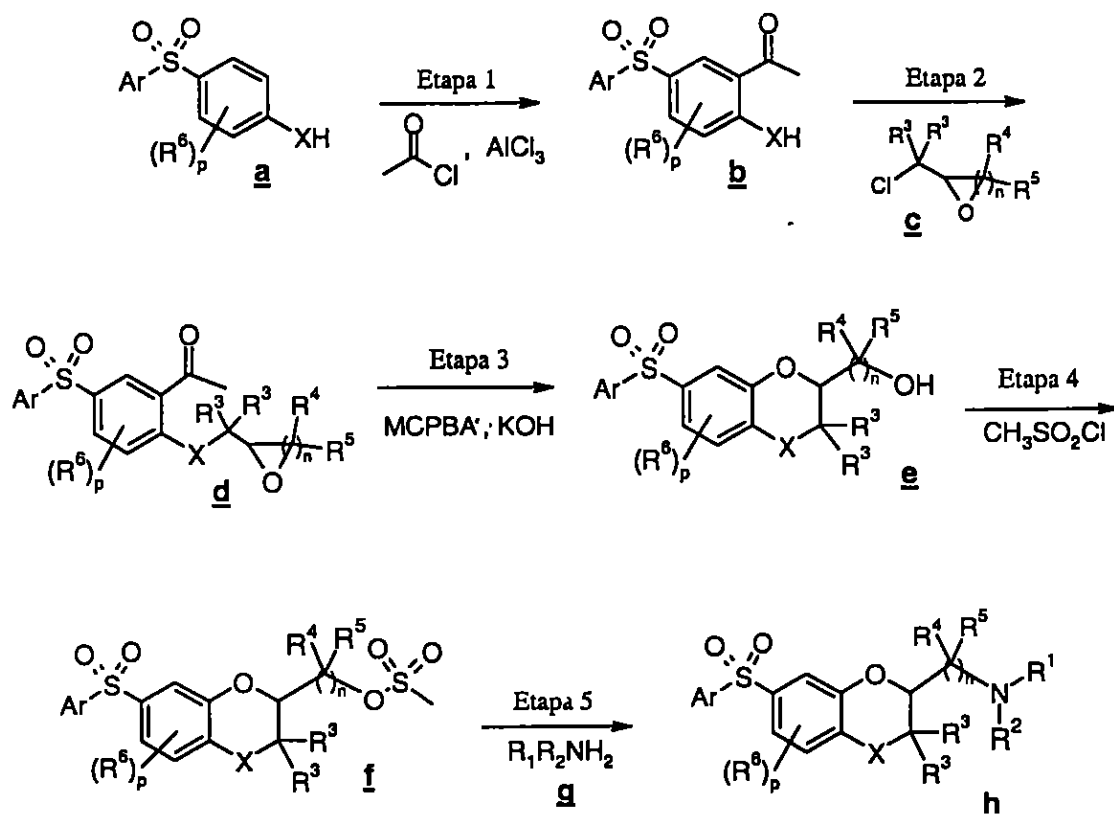
- 5 Los materiales y reactivos de partida utilizados para obtener estos compuestos son por lo general productos suministrados por proveedores comerciales, por ejemplo la empresa Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia, acordes con los
- 10 procedimientos publicados en obras de referencia como son los manuales Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic
- 15 Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten obtener los compuestos de la presente invención y los expertos en la

materia podrán intuir varias modificaciones de dichos esquemas de reacción de síntesis que sugiere la misma descripción contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios
5 de los esquemas de reacción de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, aplicando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas: la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse mediante técnicas
10 convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo con preferencia en atmósfera inerte y presión atmosférica, a una temperatura comprendida
15 entre -78 °C y 150 °C, con mayor preferencia entre 0 °C y 125 °C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. en torno a 20 °C.

El siguiente esquema A ilustra un procedimiento sintético que puede utilizarse para obtener los compuestos de
20 la invención, en los que n, X, Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la descripción.



ESQUEMA A

En la etapa 1 del esquema A se trata el compuesto arilsulfonilo **a** con cloruro de acetilo o con otro haluro de acilo similar, en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo el tricloruro de aluminio, para obtener un compuesto acilo arilsulfonilo **b**. Tal como se ha señalado anteriormente, X puede ser O, S o NR^a , de modo que el compuesto arilsulfonilo **a** puede ser un compuesto fenol, ciofenol o anilina. En las formas de ejecución, en las que X es NR^a y R^a es hidrógeno, pueden utilizarse las técnicas convencionales de grupo protector de amina. El compuesto arilsulfonilo **a** puede obtenerse por reacción de un haluro de arilsulfonilo o un haluro de heteroarilsulfonilo con un fenol (en el que X es O), tiofenol (en el que X es S) o anilina (en la que X es NR^a) debidamente protegidos y posterior desprotección. Una

obtención de este tipo de un compuesto arilsulfonilo a se describe en Sung-Eun y col., en EP 0 514 935 B1.

En la etapa 2 se somete el compuesto acilo arilsulfonilo b a una reacción de alquilación reacción con un óxido de haloalquilo cíclico, por ejemplo un halometil-oxirano c, obteniéndose un compuesto éter de arilsulfonil-metil-oxirano d. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base débil, en un disolvente polar.

En la etapa 3 se efectúa una oxidación de Baeyer-Villiger tratando el compuesto d con un perácido, por ejemplo el ácido meta-cloro-perbenzoico (MCPBA) u otro perácido, para obtener un compuesto intermedio acetato de aril-sulfonilo (no presentado), que se trata con una base, por ejemplo el hidróxido potásico, para efectuar la ciclación y obtener el compuesto alcohol e. El compuesto e puede ser un benzodioxano en el que X es O, una benzotiazina en la que X es S o una benzoxazina en la que X es NR^a.

En la etapa 4 se forma un compuesto mesilato f por tratamiento del alcohol e con cloruro de metanosulfonilo. La reacción de la etapa 5 puede realizarse en un disolvente aprótico polar, en presencia de un catalizador trialkilamina.

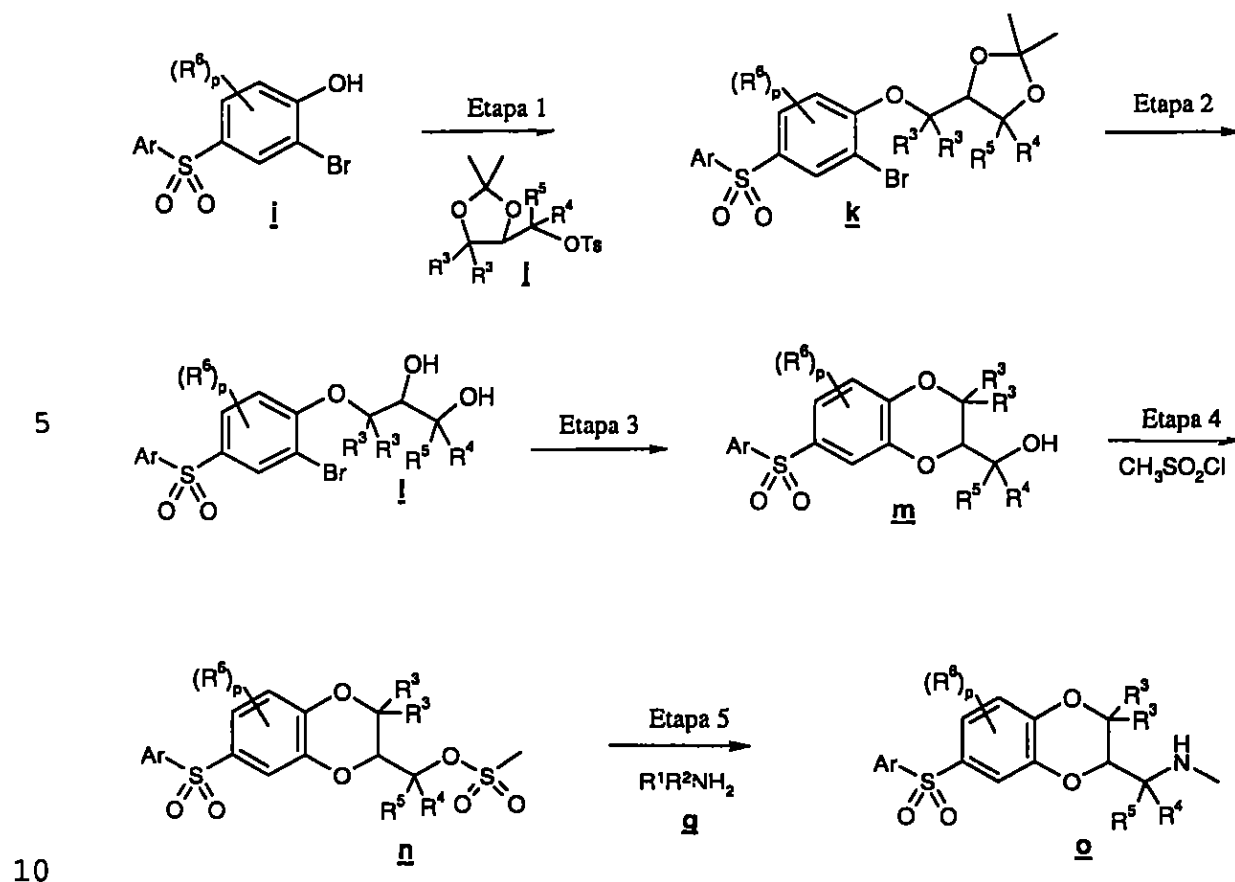
En la etapa 5 se hace reaccionar el compuesto mesilato f con una amina g, obteniéndose el compuesto h. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente prótico polar con calentamiento. El compuesto h es un compuesto de la fórmula I acorde con la invención.

El procedimiento del esquema A proporciona compuestos según la invención en los que un grupo arilsulfonilo y un grupo aminoalquilo se colocan en posición "meta" con respecto al núcleo del sistema cíclico del benzodioxano (o benzoxazina o benzotiazina). Dicho de otra manera, un grupo arilsulfonilo se coloca en posición 7 y un grupo aminoalquilo se coloca en posición 2 del sistema cíclico del núcleo. Tal como se ha señalado anteriormente, el compuesto h puede ser enantioméricamente puro con respecto a la estereoquímica de la posición 2 del sistema de anillo, cuando se obtiene por el procedimiento recién descrito.

Son posibles muchas variaciones del procedimiento del esquema A. Por ejemplo, la amina g de la etapa 5 puede ser una amina cíclica en la que R^1 y R^2 forman un anillo. En lugar de la amina g puede utilizarse un cianato para que reaccione con el mesilato f y, después de la reducción del grupo ciano y de la necesaria alquilación, obtener compuestos de la fórmula I en la que $n = 2$. Otras variaciones resultarán obvias por sí mismas a los que son expertos en la materia.

El procedimiento del anterior esquema A permite obtener un compuesto h que tiene la misma estereoquímica con respecto al halometil-oxirano c.

El siguiente esquema B ilustra otro procedimiento sintético que puede utilizarse para la obtención de los compuestos de la invención, en el que la estereoquímica de los materiales de partida se conserva en el producto final. En el esquema B, p, Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen de nuevo los significados definidos en la descripción.



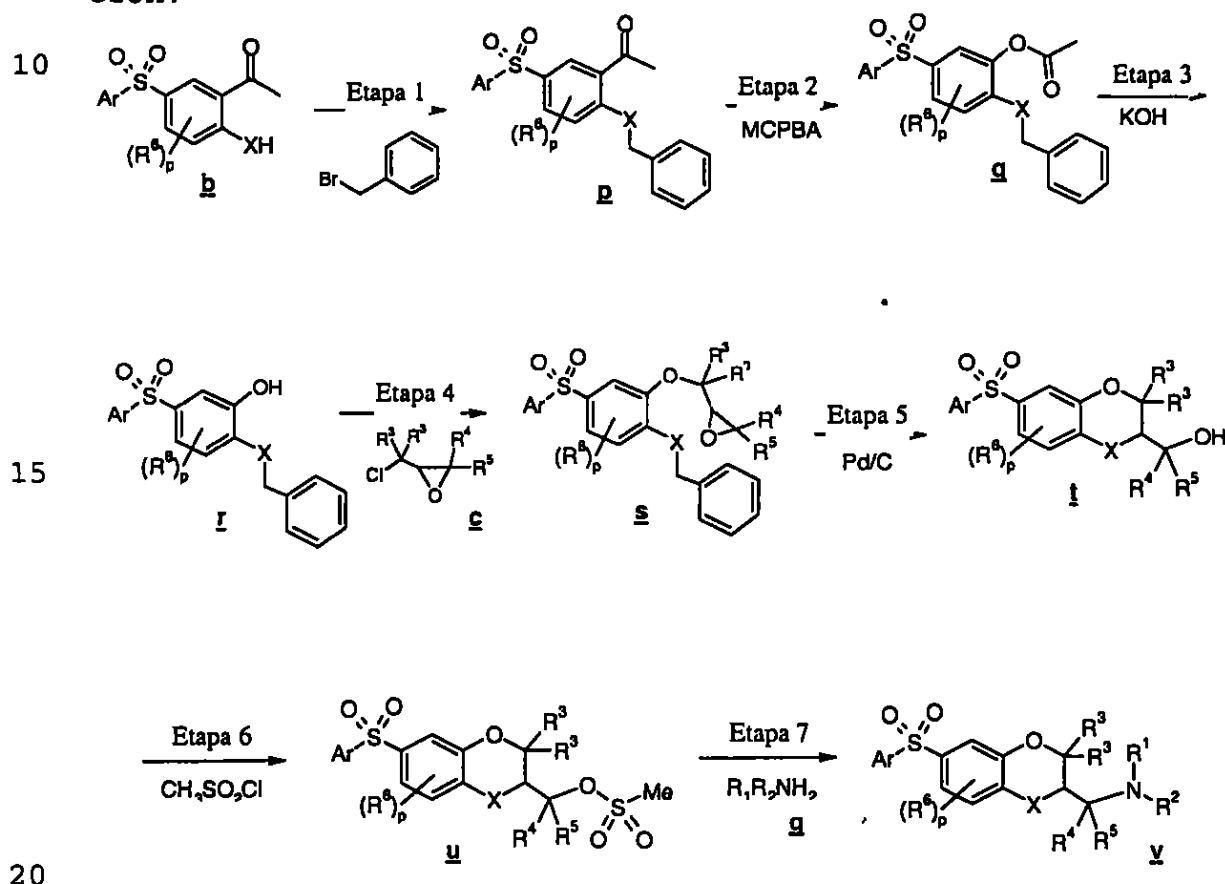
En la etapa 1 del esquema B se hace reaccionar el arilsulfonilfenol i con el dioxolano-tosilato j para formar el compuesto éter k. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de carbonato potásico o una base débil en un disolvente aprótico polar.

Se hidroliza el compuesto éter k en la etapa 2, obteniéndose el compuesto diol l.

Empleando el procedimiento de S. L. Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 12202-12206, se somete el diol l a una ciclación en la etapa 3 para obtener el compuesto alcohol m. En la etapa 4 se convierte el compuesto alcohol m en el correspondiente mesilato n, que a su vez se hace reaccionar

con la amina g en la etapa 5 de la misma manera que se ha descrito en el anterior esquema A, obteniéndose un compuesto aminoalquil-benzodioxano o, que es un compuesto de la fórmula I según la invención.

5 En el siguiente esquema C se ilustra otro procedimiento de síntesis que puede utilizarse para la obtención de compuestos de la invención, en los que p, Ar, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la descripción.



ESQUEMA C

En la etapa 1 del esquema B se alquila el compuesto arilsulfonilo b con bromuro de bencilo para obtener un compuesto éter de bencilo p. Tal como se ha indicado antes, 25 en las formas de ejecución en las que X es NR^a, en esta etapa

y en otras etapas pueden emplearse técnicas idóneas de grupo protector de amina.

En la etapa 2 se efectúa una oxidación de Baeyer-Villiger por tratamiento del compuesto p con un perácido del modo descrito en la etapa 3 del esquema A, para formar el compuesto acetato q.

El compuesto acetato q se somete a una hidrólisis catalizada por base en la etapa 3 para eliminar el grupo acetato del compuesto q y obtener un compuesto fenólico r.

10 En la etapa 4 se realiza la alquilación del compuesto r con un óxido de haloalquilo cíclico, por ejemplo un halometil-oxirano c, de la manera descrita en la etapa 2 del anterior esquema A, obteniéndose un éter de metil-oxirano s.

En la etapa se efectúa una ciclación por desbencilación de s para formar un compuesto intermedio fenol (no representado), que seguidamente se somete a ciclación, obteniéndose el compuesto alcohol t. El compuesto t puede ser un benzodioxano en el que X es O, una benzotiazina en la que X es S o una benzoxazina en la que X es NR^a. Al igual que en 15 el caso del anterior esquema A, la reacción de ciclación de la etapa 5 del esquema B conserva la estereoquímica (no representada) asociada al halometil-oxirano c, de modo que se obtiene un producto enantioméricamente puro con respecto a la posición 2 del compuesto de sistema de anillo t.

25 En la etapa 6 se forma un compuesto mesilato u por reacción del compuesto alcohol t con cloruro de metanosulfonilo, del modo descrito antes en la etapa 5 del esquema A.

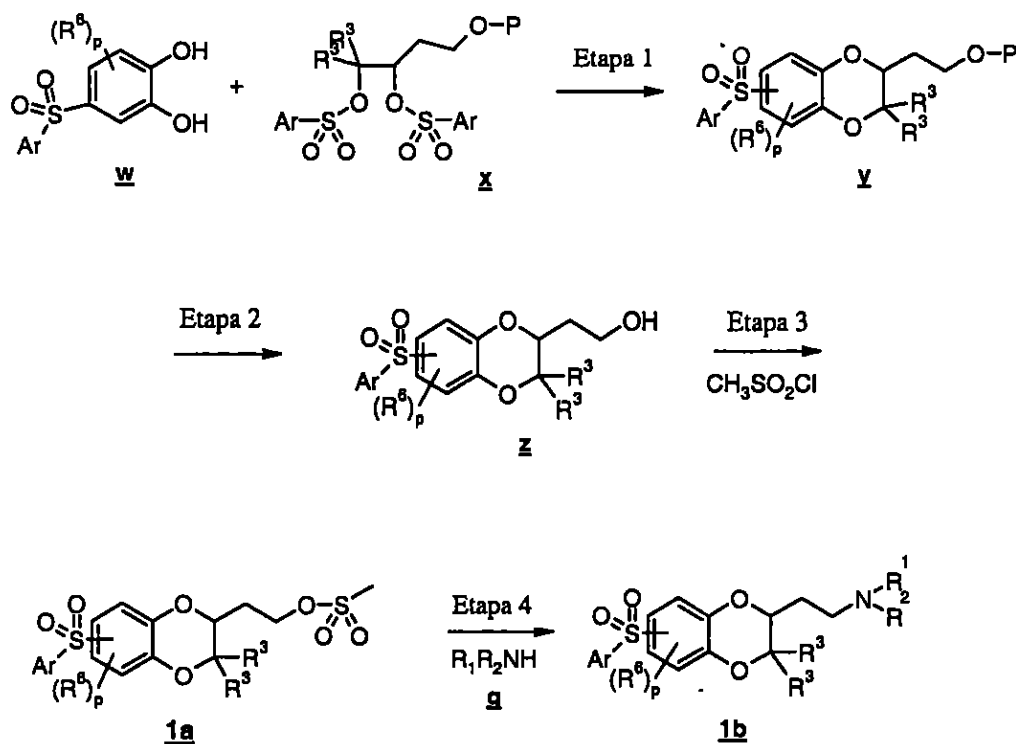
101

En la etapa 7 del esquema B se hace reaccionar el compuesto mesilato u con la amina g, obteniéndose el compuesto y del modo descrito en la etapa 5 del anterior esquema A. El compuesto y es un compuesto de la fórmula I acorde con la invención y puede ser enantioméricamente puro en lo que respecta a la estereoquímica de la posición 2 del sistema de anillo, tal como se ha señalado antes. Como alternativa puede hacerse reaccionar el compuesto mesilato u con un cianato para obtener, después de la consiguiente reducción y alquilación, compuestos de la fórmula I en la que $n = 2$.

En el procedimiento del esquema C son posibles muchas variaciones que los expertos en la materia podrán hallar con facilidad.

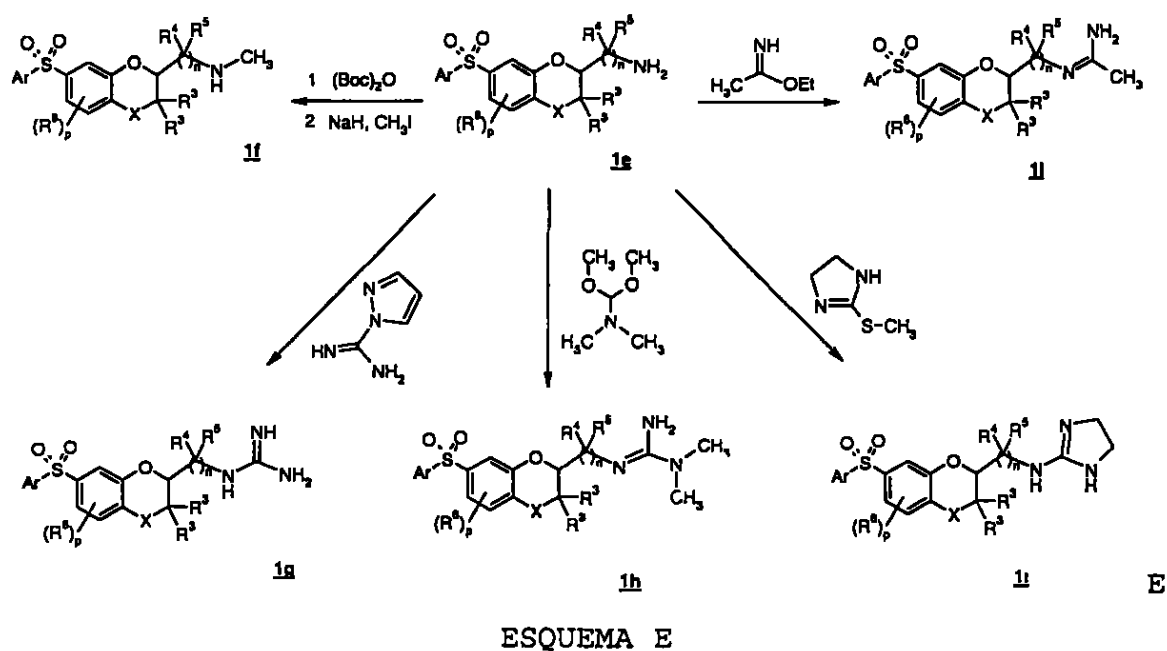
15 En el siguiente esquema D se ilustra un procedimiento sintético adicional que puede aplicarse para obtener los compuestos de la invención, en los que p, Ar, X, R¹, R², R³ y R⁶ tienen los significados definidos en la descripción. En este esquema, Ar puede ser el mismo o diferente en cada
20 aparición.

- 59 -

ESQUEMA D

En la etapa 1 del esquema D se alquila un compuesto arilsulfonilcatecol **w** con un sulfonato de diarilo **x**, por ejemplo un ditosilato, obteniéndose un benzodioxano **y**. El benzodioxano **y** puede ser una mezcla de regioisómeros que pueden separarse en esta etapa o en una etapa posterior o utilizarse juntos sin separación. En la etapa 2 se elimina el grupo protector P del benzodioxano **y**, obteniéndose el alcohol **z**. En la etapa 3 se convierte el compuesto alcohol **z** en el correspondiente mesilato **1a** por reacción con cloruro de metanosulfonilo u otro haluro de alquilsulfonilo similar del modo descrito anteriormente. El mesilato **1a** se hace reaccionar a su vez con la amina **g** en la etapa 4 de la misma manera que se ha descrito en el anterior esquema A, obteniéndose un compuesto aminoalkil-benzodioxano **1b**, que es un compuesto de la fórmula I acorde con la invención.

Los compuestos de la invención, en los que R¹ y R² son hidrógeno, pueden someterse a una reacción ulterior, obteniéndose grupos monoalquilamino, dialquilamino, amidinilo, guanidinilo, imidazolinilo, imidazolinilamino y otros 5 grupos funcionales, tal como se indica en el esquema E.



En el esquema E puede protegerse el compuesto arilsul-
 10 fonil-amina **1e**, someterse a metilación en condiciones reduc-
 toras y finalmente desprotegerse para obtener el compuesto
 metilamino **1f**. El compuesto **1f** puede someterse seguidamente a
 otra alquilación (no representada) para obtener el corres-
 pondiente compuesto dimetilamino u otro compuesto dialquil-
 15 amino.

Se puede también hacer reaccionar el compuesto **1e** con
 el clorhidrato de la 1H-pirazol-1-carboxamidina en presencia
 de un catalizador amínico en un disolvente aprótico polar,
 obteniéndose el compuesto urea **1g**. Como alternativa puede
 20 hacerse reaccionar el compuesto **1e** con el dimetil-acetal de

la dimetilformamida, obteniéndose el compuesto urea 1h. Otra alternativa consiste en tratar el compuesto 1e con el 2-metilsulfanil-4,5-dihidro-1H-imidazol, obteniéndose el compuesto imidazolinilamino 1i. En otra alternativa más se puede
5 hacer reaccionar el compuesto 1e con imidato de etilo (éster etílico del ácido acetimídico) para obtener el compuesto acetamidina 1j.

En el procedimiento del esquema D son posibles muchas variaciones que los expertos en la materia encontrarán fácil-
10 mente por sí mismos.

Los detalles concretos para la obtención de los compuestos de la invención se describen en la siguiente sección de los ejemplos.

Los compuestos de la invención tienen afinidad
15 selectiva con los receptores 5-HT, incluido el receptor 5-HT₆ y el 5-HT_{2A} o ambos, por lo que se espera que sean útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, las manías depresivas,
20 las psicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, los trastornos de humor, la migraña, la enfermedad de Alzheimer (intensificación de la memoria cognitiva), los trastornos de sueño, los trastornos de alimentación, por ejemplo anorexia, bulimia y obesidad, los ataques de pánico,
25 la acatisia, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), el trastorno por déficit de atención (ADD), abstinencia del abuso de drogas o fármacos, por ejemplo cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia

y también los trastornos asociados con traumas de columna vertebral y/o lesiones craneales, por ejemplo la hidrocefalia. Se espera además que dichos compuestos sean útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del tracto
5 gastrointestinal (GI), por ejemplo el trastorno intestinal funcional y el síndrome del intestino irritable.

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

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

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos
25 idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la

106

salud relativa del sujeto. la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una
5 persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta soli-
10 citud.

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

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéu-
25 ticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad

108

eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (obleas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente

dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para
5 adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por cien de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón,
10 gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, etcétera. El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el
15 principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

20 Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma
25 líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsio- nantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia.

109

Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente
5 dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden
10 den contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, etcétera.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección,
15 por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar
20 también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites
25 vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o disper-

MM

110
santes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, 5 p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas 10 pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o 15 colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por 20 ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En 25 primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación

112

se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, 5 pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios 10 convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado 15 adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial 20 para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por 25 micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodi-

113

112

fluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluor-
etano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo
conveniente, el aerosol puede contener además un tensio-
activo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede
5 controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa,
los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo
seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el
compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa,
almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilme-
10 tilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pul-
verulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición
en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por
ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en enva-
ses tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el
15 polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un
recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o
controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos
de la presente invención pueden formularse en dispositivos de
20 entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sis-
temas de entrega son ventajosos en el caso de que sea nece-
saria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión
o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del
paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos
25 se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la
piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un
mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazaciclo-
heptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación conti-

114

nua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lípida soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

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

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E. W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

EJEMPLOS

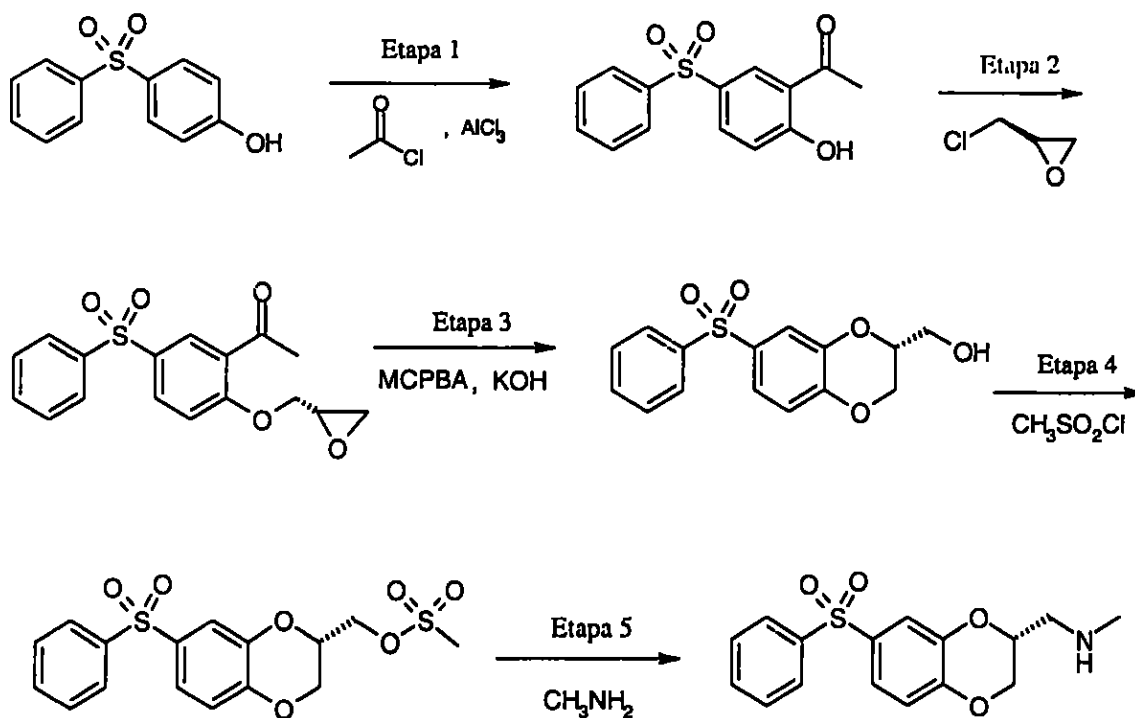
Las preparaciones y ejemplos que siguen se presentan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención. No deben tomarse como limitaciones del alcance de la presente invención,

sino como meramente ilustrativas y representativas de la misma.

Ejemplo 1

5 (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina

El procedimiento de síntesis del ejemplo 1 se describe en el siguiente esquema F.

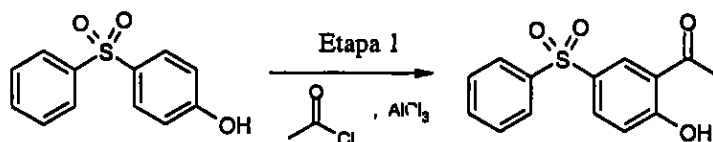


ESQUEMA F

10

Etapa 1

1-(5-bencenosulfonil-2-hidroxi-fenil)-etanona



Se obtiene el 4-bencenosulfonil-fenol empleado en la etapa 1 con arreglo al procedimiento descrito por Sung-Eun y col. en EP 0 514 935 B1, por tratamiento del anisol con

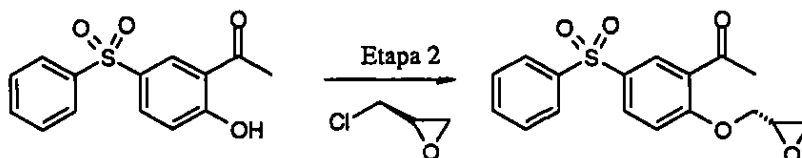
cloruro de bencenosulfonilo en presencia de AlCl_3 y por tratamiento del compuesto resultante con HBr en ácido acético a reflujo, obteniéndose el 4-bencenosulfonil-fenol.

Se añade el cloruro de cloroacetilo (2,35 g; 0,030 moles) a 0°C a una solución de 4-bencenosulfonil-fenol (2,34 g; 0,010 moles) en disulfuro de carbono (50 ml). Después de 10 minutos a temperatura ambiente se añade en pequeñas porciones el tricloruro de aluminio. Se calienta la mezcla reaccionante a 130°C con reflujo y se destila el disulfuro de carbono, después de lo cual se calienta la mezcla reaccionante a 180°C durante 45 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente se trata la mezcla con HCl al 10 % en agua (25 ml), se extrae con acetato de etilo (100 ml x 2), se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo sólido por cromatografía de columna a través de gel de sílice (hexano-acetato de etilo; 7:3), obteniéndose la 1-(5-bencenosulfonil-2-hidroxi-fenil)-etanona en forma de sólido blanco (1,924 g; 70 %). Se recrystaliza una muestra en acetato de etilo-hexano: $\text{EM (M)}^+ = 276$, p.f. $155,5-157,3^\circ \text{C}$.

De modo similar se obtiene la 1-[5-(3-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]-etanona: p.f. $164,5-165,1^\circ \text{C}$.

Etapas 2

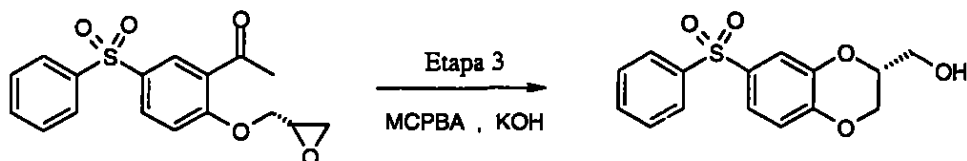
1-(5-bencenosulfonil-2-(S)-oxiranilmetoxi-fenil)-etanona



116

Se añade la (R)-(-)-epiclorhidrina (1,93 g; 0,021 moles) a una suspensión de 1-(5-bencenosulfonil-2-hidroxifenil)-etanona (1,92 g; 0,007 moles) y carbonato potásico (1,44 g; 0,011 moles) en acetonitrilo (5 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla con acetato de etilo, se filtra, se lava con agua y una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (hexano-acetato de etilo; 7:3), obteniéndose la 1-(5-benceno sulfonil-2-(S)-oxiranilmetoxifenil)-etanona en forma de sólido blanco (1,456 g; 63 %). Se recrystaliza una muestra en éter de dietilo-hexano: p.f. 115,1-116,8 °C. De manera similar, pero sustituyendo la (R)-(-)-epiclorhidrina por la (S)-(+)-epiclorhidrina, se obtiene la 1-(5-benceno sulfonil-2-(R)-oxiranilmetoxifenil)-etanona, p.f. 111,9-113,5 °C. De manera similar, pero sustituyendo la 1-(5-bencenosulfonil-2-hidroxifenil)-etanona por la 1-[5-(3-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroxifenil]-etanona, el procedimiento anterior permite obtener la 1-[5-(3-fluor-bencenosulfonil)-2-(S)-oxiranilmetoxifenil]-etanona: p.f. 112,7-114,9 °C. Sustituyendo la 1-(5-bencenosulfonil-2-hidroxifenil)-etanona por la 1-[5-(3-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroxifenil]-etanona y sustituyendo la (R)-(-)-epiclorhidrina por la (S)-(+)-epiclorhidrina se obtiene la 1-[5-(3-fluor-bencenosulfonil)-2-(R)-oxiranilmetoxifenil]-etanona, de p.f. 118,3 - 120,5 °C.

118

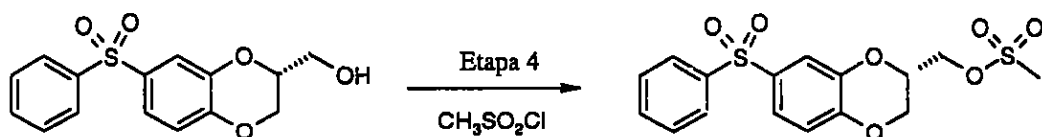
Etapas 3(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-il)-metanol

- 5 Se calienta a reflujo durante 18 horas una solución de la 1-(5-bencenosulfonil-2-(S)-oxiranilmetoxi-fenil)-etanona (2,04 g; 0,059 moles) y el ácido meta-cloroperoxibenzoico (4,13 g; 0,018 moles, máx. del 77 %) en cloroformo (20 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla
- 10 con cloroformo, se filtra, se lava con agua y una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se disuelve este residuo en bruto (0,85 g; 0,0024 moles) en metanol (5 ml) y se añade a una solución de hidróxido potásico al 10 % en agua (4 ml) a 0° C. Se agita
- 15 la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se elimina el disolvente con vacío y se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico al 10 % en agua y después con salmuera saturada, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío, obteniéndose el (7-bencenosulfonil-2,3-
- 20 dihidro-benzo[1,4]dioxin-2(R)-il)-metanol en forma de aceite (1,44 g; 77 %); EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 307$.

Etapas 4

metanosulfonato de 7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo-
[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetilo

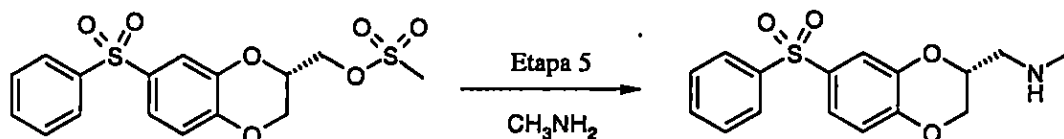
- 75 -



Se añade por goteo a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (0,550 g; 0,0048 moles) a una solución del (7-bencenosulfo-
nil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2(R)-il)-metanol (0,73 g;
5 0,00238 moles) y trietil-amina (0,48 g; 0,0048 moles) en
diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla a 0° C durante 45
minutos y después se diluye con diclorometano (20 ml), se
lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se
purifica el material en bruto por cromatografía flash a
10 través de gel de sílice (hexano-acetato de etilo; 1:1),
obteniéndose el metanosulfonato de 7-bencenosulfonyl-2,3-
dihidro-benzo[1,4]dioxin-2(S)-il-metilo en forma de espuma
(0,67 g; 73 %); EM (M+H)⁺ = 385.

Etapa 5

15 (7-bencenosulfonyl-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-
ilmetil)-metil-amina



En un microondas se calienta a 100°C durante 3 horas
una solución 2M metilamina en metanol (10 ml) y metanosul-
20 fonato de 7-bencenosulfonyl-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-
2(S)-il-metilo (0,87 g, 2,26 mmoles). Se elimina el disol-
vente a presión reducida y se purifica el material en bruto
por cromatografía flash a través de gel de sílice (eluyendo
con diclorometano - metanol; 98:2, v/v), de este modo se

obtiene la (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2(R)-ilmetil)-metil-amina en forma de sólido blanco (0,557 g; 77 %), que se convierte en la sal clorhidrato; EM (M)⁺ = 319; p.f. 240,0-243,6 °C, [α] = +40,5° (metanol; c = 1).

5 De manera similar se obtienen:

la (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2(S)-ilmetil)-metil-amina, sal clorhidrato; EM (M)⁺ = 319; p.f. 247,1-249,9° C, [α] = -40° (metanol; c = 1);

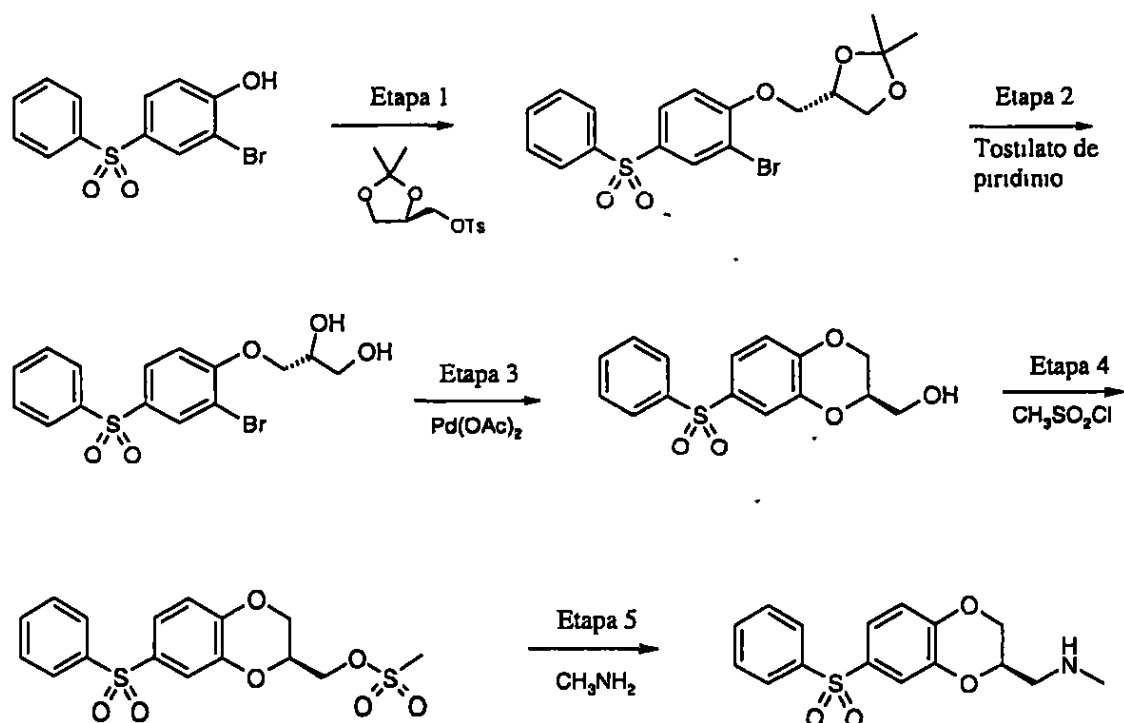
la [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]-
10 dioxin-2(R)-ilmetil]-metil-amina, sal clorhidrato; EM (M+H)⁺ = 338; p.f. 245,8-246,4° C, [α] = +40° (metanol; c = 0,5); y

la [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2(S)-ilmetil]-metil-amina, sal clorhidrato; EM (M+H)⁺ = 338; p.f. 249,0 - 250,9 °C, [α] = -40° (metanol; c = 0,5).

15 Ejemplo 2

(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina

En el ejemplo 2 se proporciona un procedimiento alternativo para la obtención de la (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina, que se describe en el siguiente esquema G.

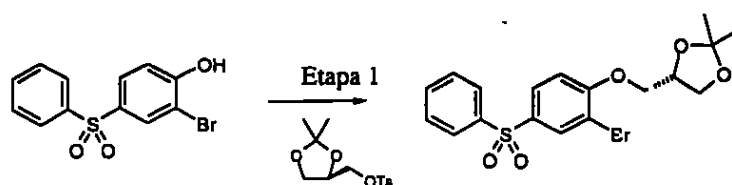


ESQUEMA G

Etapa 1

4-(S)-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenoximetil)-2,2-

5 dimetil-[3,3]dioxolano



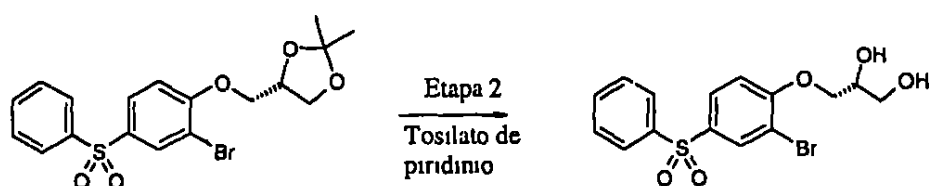
Se añade el tolueno-4-(R)-sulfonato de 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metilo (0,99 g; 0,003 moles) a una suspensión de 4-bencenosulfonil-2-bromo-fenol (0,91 g; 0,003 moles, obtenido por el procedimiento de Sung-Eun y col., ya descrito en el ejemplo 1) y carbonato potásico (0,88 g; 0,0006 moles) en acetonitrilo (4 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 72 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla con acetato de etilo, se filtra,

se lava con agua y una solución saturada de bicarbonato
sódico, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se
purifica el material en bruto por cristalización en éter de
dietilo-hexano, obteniéndose el 4-(S)-(4-bencenosulfonil-2-
5 bromo-fenoximetil)-2,2-dimetil-[3,3]dioxolano en forma de
sólido cristalino blanco (1,41 g; 84 %); p.f. 115,8-118,5° C,
[α] = +20,2° (metanol; c = 1).

Etapas 2

3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenoxi)-propano-1-2-(R)-

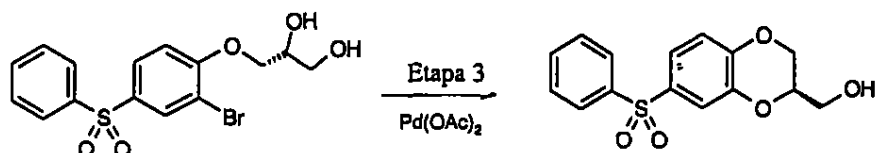
10 diol



Se calienta a reflujo durante 12 horas una solución de
4-(S)-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenoximetil)-2,2-dimetil-
[3,3]dioxolano (1,07 g, 0,0025 moles) y tolueno-4-sulfonato
15 de piridinio (0,38 g, 0,0015 moles) en acetona (20 ml) y agua
(5 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida. Se
disuelve el residuo aceitoso en acetato de etilo (100 ml), se
lava con ácido clorhídrico al 10 % en agua frío, una solución
saturada de bicarbonato sódico, se seca (Na_2SO_4) y se concen-
20 tra con vacío. Por recrystalización del residuo (éter de
dietilo-hexano) se obtiene el 3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-
fenoxi)-propano-1-2-(R)-diol en forma de cristales blancos;
p.f. 104,6-105,9 °C.

Etapla 3

(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-il)-metanol

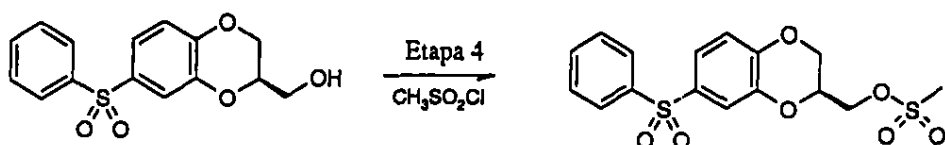


5 En atmósfera de argón se calienta a 80° C durante 5 horas una suspensión de 3-(4-bencenosulfonil-2-bromo-fenoxi)-propano-1-2-(R)-diol (0,390 g, 0,001 moles), Pd(OAc)₂ (0,007 g, 0,00003 moles, 3 % molar), 2-(di-t-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,012 g, 0,00003, 3 % molar) y K₃PO₄ 10 (0,320 g, 0,0015, 1,5 equiv.) en tolueno (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla con acetato de etilo (1 ml), se lava con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se seca (Na₂SO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía 15 flash a través de gel de sílice (eluyendo con hexano-acetato de etilo; 1:1, v/v), de este modo se obtiene el (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2(R)-il)-metanol en forma de aceite que solidifica en reposo (0,160 g; 52 %); p.f. 112,0-113,5° C, [α] = +36,7° (CHCl₃, c = 1).

20

Etapla 4

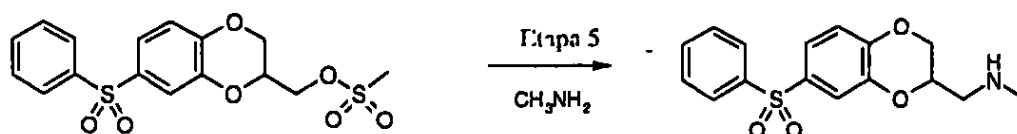
metanosulfonato de 7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetilo



Aplicando el procedimiento de la etapa 4 del ejemplo 1 se obtiene el metanosulfonato de 7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetilo; EM (M+H)⁺ = 385.

Etapas 5

5 (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina



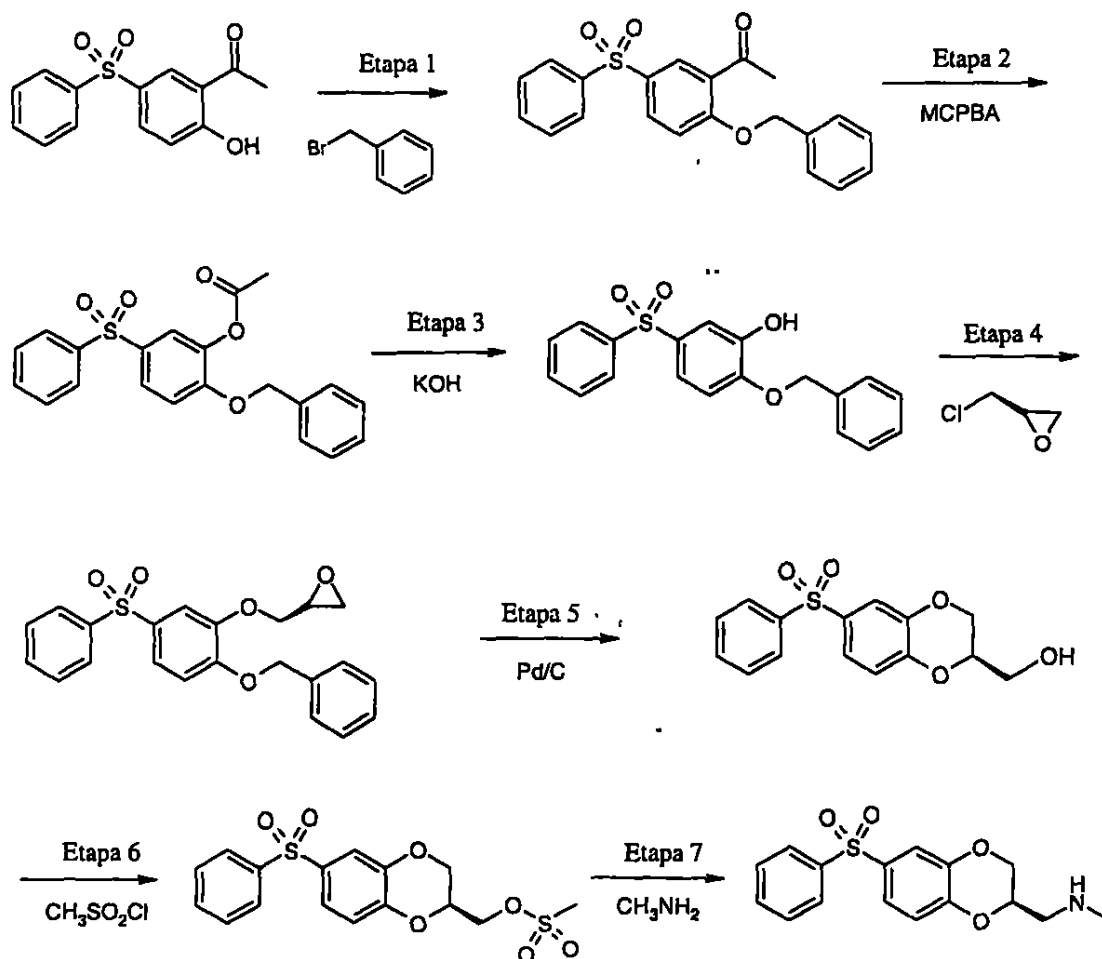
Aplicando el procedimiento de la etapa 5 del ejemplo 1 se obtiene la (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina en forma de sal clorhidrato:
10 EM (M+H)⁺ = 320, p.f. 218,2-220,5° C, [α] = +49° (metanol; c = 1).

Ejemplo 3

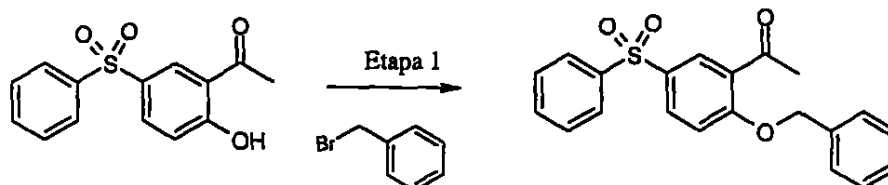
15 (6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetil)-metil-amina

El procedimiento sintético del ejemplo 3 se describe en el siguiente esquema H.

- 81 -

ESQUEMA HEtapa 11-(5-bencenosulfonil-2-benciloxi-fenil)-etanona

5

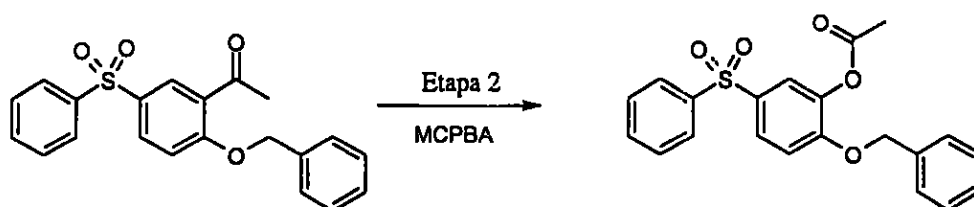


Se añade el bromuro de bencilo (1,443 g; 0,0087 moles)
 10 a una suspensión de 1-(5-bencenosulfonil-2-hidroxi-fenil)-
 etanona (2,01 g, 0,0073 moles) y carbonato potásico (2,01 g;
 0,015 moles) en acetonitrilo (5,0 ml). Se calienta la mezcla
 a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura

ambiente, se diluye la mezcla con acetato de etilo, se filtra, se lava con agua y una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (hexano-acetato de etilo; 7:3), obteniéndose la 1-(5-bencenosulfonil-2-benciloxi-fenil)-etanona en forma de sólido blanco (2,17 g; 81 %). Se recristaliza una muestra en éter de dietilo-hexano: p.f. 80,5-82,4°C.

Etapas 2

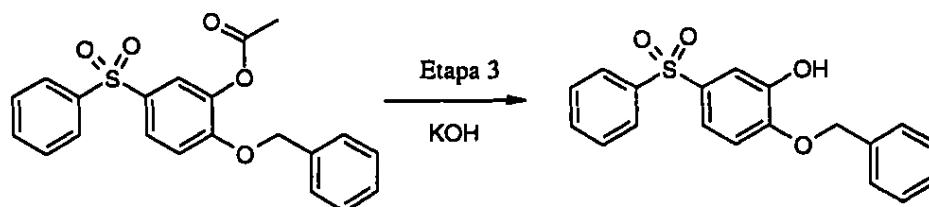
10 acetato de 5-bencenosulfonil-2-benciloxi-fenilo



Se calienta a reflujo durante 18 horas una solución de la 1-(5-bencenosulfonil-2-benciloxi-fenil)-etanona (2,16 g; 0,059 moles) y ácido meta-cloroperoxibenzoico (3,98 g; 0,018 moles, máx. del 77 %) en cloroformo (20 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla con cloroformo, se filtra, se lava con agua y una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (hexano-acetato de etilo; 1:1), obteniéndose acetato de 5-bencenosulfonil-2-benciloxi-fenilo (2,1 g; 93 %); p.f. 106,9-111,1 °C.

Etapas 3

5-bencenosulfonil-2-benciloxi-fenol

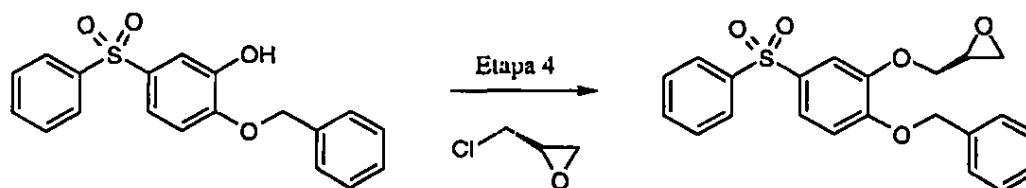


Se añade a 0°C una solución de hidróxido potásico al 10 % en agua (4 ml) a una solución del acetato de 5-bencenosulfonil-2-benciloxi-fenilo (1,18 g; 0,0031 moles) en 5 metanol (5 ml) y se agita la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente con vacío y se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico al 10 % en agua, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra con vacío, obteniéndose el 5-bencenosulfonil-2-benciloxi-fenol en forma de sólido blanco (0,865 g; 82,4 %). Se recrystaliza una muestra en éter de dietilo: EM (M-H)⁻ = 339; p.f. 144,5-147,8 °C.

Etapa 4

2-(S)-(5-bencenosulfonil-2-benciloximetil)-oxirano

15



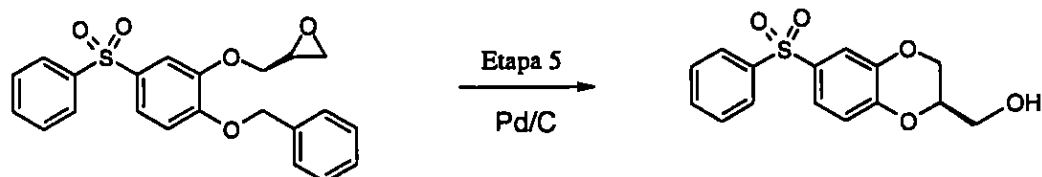
Siguiendo el procedimiento de la etapa 2 del anterior ejemplo 1 se obtiene el 2-(S)-(5-bencenosulfonil-2-benciloxi-20 metil)-oxirano; EM (M+H)⁺ = 397.

De manera similar se obtiene el 2-(R)-(5-bencenosulfonil-2-benciloximetil)-oxirano; EM (M+H)⁺ = 397.

127

Etapa 5

(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-(R)-2-il)-metanol



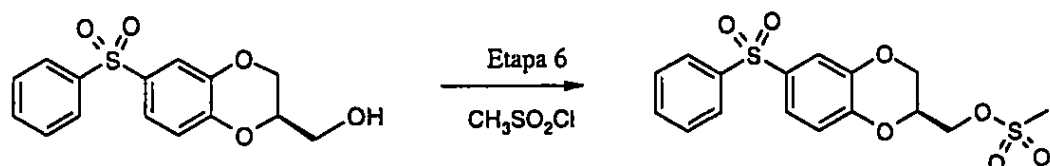
5 Se calienta a reflujo durante 30 min una mezcla del 2-(S)-(5-bencenosulfonil-2-benciloximetil)-oxirano (0,29 g; 0,73 mmoles), formiato potásico (0,307 g; 0,0036 moles) y paladio al 10 % sobre carbón (0,002 g) en etanol (5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla
10 con acetato de etilo y se filtra a través de Celite. Se lava el líquido filtrado con agua, una solución saturada de cloruro sódico, se seca (Na₂SO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (eluyendo con hexano-acetato de
15 etilo; 1:1, v/v), de este modo se obtiene el (6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-il)-metanol en forma de aceite que solidifica en reposo (0,155 g; 59 %); EM (M+H)⁺ = 307.

De manera similar se obtiene el (6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-il)-metanol.
20

Etapa 6

metanosulfonato de 6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetilo

129

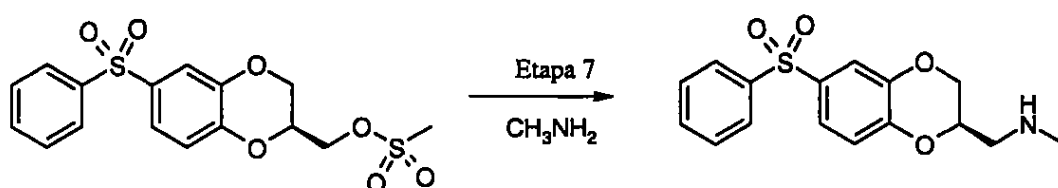


Aplicando el procedimiento de la etapa 4 del ejemplo 1 se obtiene el metanosulfonato de 6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetilo; EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 385$.

5 De manera similar se obtiene el metanosulfonato de 6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetilo.

Etapas 7

(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina



10

Aplicando el procedimiento de la etapa 5 del ejemplo 1 se obtiene la (6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina en forma de sal clorhidrato; EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 320$, p.f. $218,2-220,5^\circ \text{C}$, $[\alpha] = +45^\circ$ (metanol; $c =$
15 1).

Aplicando el mismo procedimiento se obtiene la sal clorhidrato de la (6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-(S)-il-metil)-metilo amina; EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 320$, p.f. $209,0-212,0^\circ \text{C}$, $[\alpha] = -44^\circ$ (metanol; $c = 0,5$).

20

Ejemplo 4

Formulaciones

Los preparados farmacéuticos para la administración por diversas vías se formulan del modo indicado en las tablas. El

término "ingrediente activo" o "principio activo" empleado en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I.

Composición para la administración oral

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

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen unos 100 mg cada una; una cápsula equivale aproximadamente la dosis diaria total.

Composición para la administración oral

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

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

Composición para la administración oral

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g

metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, cantidad suficiente	.. hasta 100 ml

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

Formulación parenteral

Ingrediente	% p/p
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suficiente	hasta isotonía
agua para inyección	100 ml

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

Formulación de supositorio

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

polietilenglicol 4000	24,5%
-----------------------	-------

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

Formulación tópica

Ingrediente	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

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

10 Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan diversas suspensiones acuosas que contengan aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo como formulaciones de nebulizador nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, etcétera. Puede añadirse ácido clorhídrico para

ajustar el pH. Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de nebulización nasal, que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4
5 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 5

Estudios de fijación de radioligando

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

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

Para la estimación de la afinidad del receptor 5-HT₆, todas las determinaciones se hacen en un tampón de ensayo que

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

Se incuban los tubos de ensayo que contienen LSD-[H³] o cetanserina-[H³] (5 nM), ligando competidor, y la membrana en
 10 un baño de agua en agitación durante 75 min. a 37°C (para el 5-HT₆) o durante 60 min. a 32°C (para el 5-HT_{2A}), se filtran sobre placas Packard GF-B (pre-impregnadas con un 0,3 % de PEI) empleando un recolector celular Packard de 96 hoyos y se lavan 3 veces en 50 mM Tris-HCl enfriado con hielo. Se
 15 determina el LSD-[H³] o la cetanserina-[H³] fijados mediante recuento radiactivo por minuto, empleando un aparato Packard TopCount.

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

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

en la que Hill es la pendiente de Hill, [ligand] es la
 25 concentración de radioligando competidor e IC₅₀ es la concentración de radioligando que provoca una fijación

específica semi-máxima de radioligando. El intervalo o ventana de fijación específica es la diferencia entre la Bmax y los parámetros basales.

Aplicando los procedimientos de este ejemplo se ensayan los compuestos de la fórmula I y se constata que son antagonistas del 5-HT₆ y/o del 5-HT_{2A}. Por ejemplo, el compuesto (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina presenta un pKi de aproximadamente 9,78 para el receptor 5-HT₆ y la [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-(S)-ilmetil]-metil-amina presenta un pKi de aproximadamente 7,74 para el receptor 5-HT_{2A}.

Ejemplo 6

Intensificación cognitiva

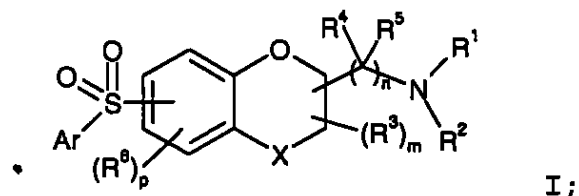
Las propiedades de intensificación cognitiva de los compuestos de la invención se ponen a prueba en un modelo cognitivo animal: el modelo del trabajo de reconocimiento de objetos. Se utilizan para ello ratas Wistar macho de 4 meses de edad (Charles River, Holanda). Se preparan los compuestos a diario, se disuelven en solución salina fisiológica y se ensayan en tres dosis. La administración se ejecuta siempre por vía i.p. (volumen inyectado: 1 ml/kg) 60 minutos antes de T1. Pasados 30 minutos de la inyección del compuesto se inyecta el bromhidrato de escopolamina. Se forman dos grupos de ensayo iguales con 24 ratas y se ensayan a cargo de dos personas experimentadoras. El orden de ensayo de las dosis se determina de modo aleatorio. Los ensayos se efectúan empleando un doble protocolo en blanco. Se tratan todas las ratas una vez con cada una de las dosis previstas. El ensayo

de reconocimiento de un objeto se realiza con arreglo al método propuesto por Ennaceur, A., Delacour, J., A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Datos de conducta, Behav. Brain Res. 31, 47-59.

5 La presente invención se ha descrito con referencia a las formas de ejecución específicas de la misma, los expertos en la materia comprenderán fácilmente que se pueden introducir diversos cambios y se pueden sustituir compuestos equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance
10 de la invención. Además, se pueden introducir modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materias, procesos, etapa o etapas de proceso particulares a una intención y alcance objetivo de la presente invención. Dichas modificaciones están contempladas dentro del alcance
15 de las reivindicaciones anexas.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que:

m es un número de 0 a 3;

n es un número de 1 a 3;

p es un número de 0 a 3;

Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcional-

10 mente sustituido;

X es -O-, -S- o -NR^a-, en el que R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-carbonilo o alquilsulfonilo C₁₋₆;

R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

15 o uno de R¹ y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es (alquil C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₆ o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos átomos de nitrógeno;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos

20 pueden formar un anillo de tres a siete eslabones que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un resto guanidinilo, un resto amidinilo, un

25 resto carbamilo o un resto urea;

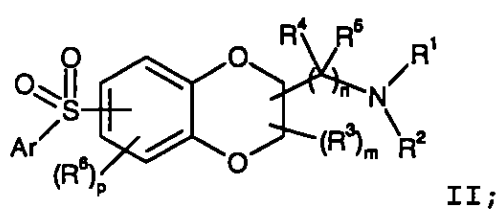
- cada R^3 con independencia de su aparición es alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ;
- o dos de R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico C_{4-6} ;
- 5 o uno de R^3 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;
- R^4 y R^5 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 10 o uno de R^4 y R^5 junto con uno de R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones;
- o R^4 y R^5 juntos pueden formar $=NR^f$, en el que R^f es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y
- 15 cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , ciano, $-SO_2R^b$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SR^c$, $-C(=O)-R^c$, en los que cada uno de R^b , R^c y R^d con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C_{1-6}
- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -O-.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 y R^5 son hidrógeno.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es
- 25 0.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1 ó 2.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres, cuatro, cinco o seis eslabones.

5 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 0

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
10 dicho compuesto es de la fórmula II:



en la que m, n, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R⁴ y
15 R⁵ son hidrógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que n es 1.

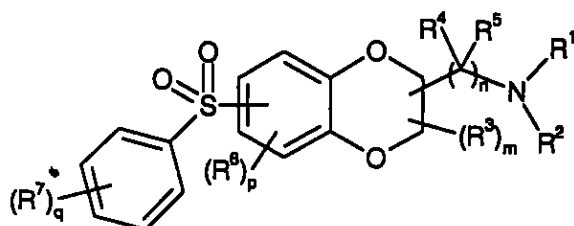
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que m es 0.

20 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 0.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Ar
25 es fenilo opcionalmente sustituido.

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



III;

en la que:

5 n es 1 ó 2;

q es un número de 0 a 4;

cada R⁷ con independencia de su aparición es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, ciano, -SO₂R^b, -C(=O)-NR^cR^d, -SR^c, -C(=O)-R^c, en los que cada uno de R^b, R^c y

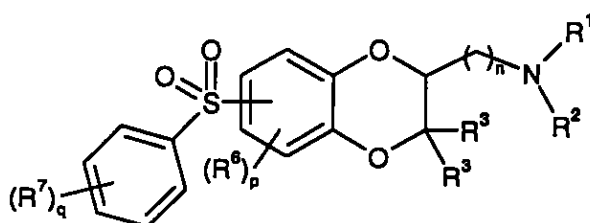
10 R^d con independencia entre sí es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

m, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que q es 0.

15 18. El compuesto de la reivindicación 16, en el que q es 1 y R⁷ es halógeno.

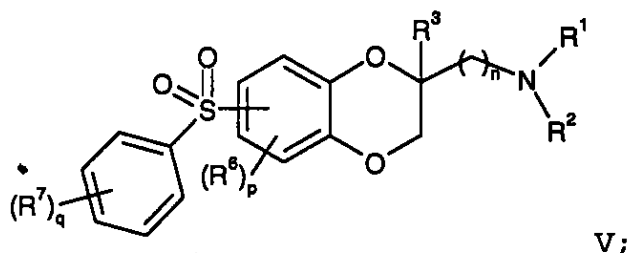
19. El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho compuesto es de la fórmula IV:



IV;

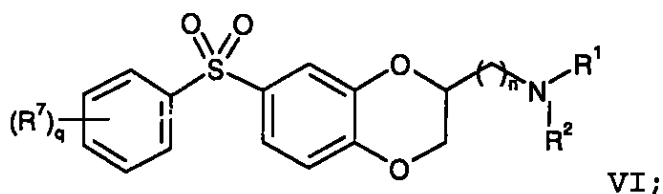
20 en la que n, p, q, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 16.

20. El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho compuesto es de la fórmula V:



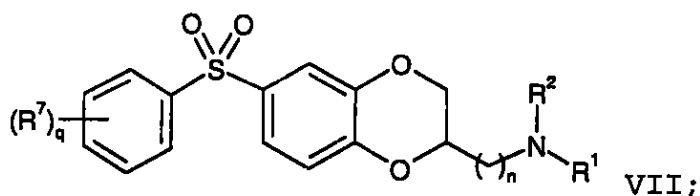
en la que n, p, q, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 16.

21. El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho compuesto es de la fórmula VI:



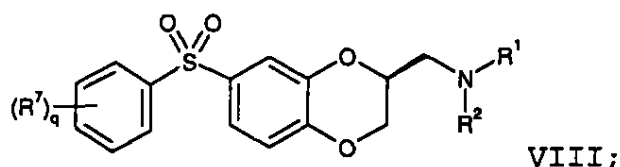
en la que n, q, R¹, R² y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 16.

22. El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho compuesto es de la fórmula VII:

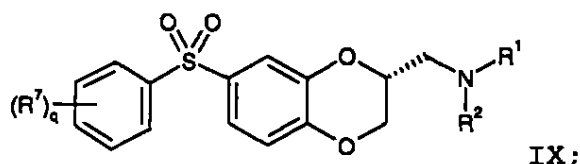


en la que n, q, R¹, R² y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 16.

23. El compuesto de la reivindicación 21, en el que dicho compuesto es de la fórmula VIIIA o de la fórmula VIIIB:



24. El compuesto de la reivindicación 21, en el que dicho compuesto es de la fórmula VIIIA o de la fórmula IX:



5 en la que q, R¹, R² y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 21.

25. El compuesto de la reivindicación 23, en el que:

q es 0 ó 1;

R⁷ es halógeno; y

10 uno de R¹ y R² es alquilo C₁₋₆ y el otro es hidrógeno.

26. El compuesto de la reivindicación 9, en el que dicho compuesto se elige entre:

(+)-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amina;

15 (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2--(S)-ilmetil)-metil-amina;

(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina;

20 (6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina;

(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetil)-metil-amina;

(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metil-amina;

- [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetil]-metil-amina;
- [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil]-metil-amina;
- 5 C-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-il]-metilamina;
- 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-pirrolidina;
- bencil-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]-
- 10 dioxin-2-ilmetil]-amina;
- metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-amina;
- etil-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-amina;
- 15 [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-dimetil-amina;
- [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-isopropil-amina;
- 1-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-
- 20 2-ilmetil]-azetidina;
- [7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-amina;
- 4-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-morfolina;
- 25 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-azetidina;
- 1-[7-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-aziridina;

- (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
bencil-amina;
- C-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-me-
tilamina;
- 5 (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
dimetil-amina;
- (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
isopropil-amina;
- 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
10 aziridina;
- (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
(2-metoxi-etil)-amina;
- (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
etil-amina;
- 15 metil-[7-(tolueno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-
ilmetil]-amina;
- metil-[7-(tolueno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-
ilmetil]-amina;
- 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
16 piperazina;
- N-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
guanidina;
- 7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2,2'-espiro-3-
pirrolidina;
- 25 N-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
N-metil-hidroxilamina;
- 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
1H-imidazol;

- N-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
acetamida;
- 2-(3-metilaminometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfo-
nil)-benzonitrilo;
- 5 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
pirrolidin-3-ol;
- 3-(3-metilaminometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfo-
nil)-benzonitrilo;
- (7-bencenosulfonil-2-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-
10 ilmetil)-metil-amina;
- (7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
urea;
- [2-(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-
etil]-metil-amina; y
- 15 [2-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-
etil]-metil-amina.

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

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-10-10-711
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el 15 de abril de 2005
7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. No. 05016536-9
9. Sello/Estampilla
Departamento de Estado, Estados Unidos de América
10. Firma: (ilegible)
Patrick O. Hatchett

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 OCT 17 A 10:52
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RBB, #177/88 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
504730
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

146

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

23 de marzo de 2005

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 23 de agosto de 2004.**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS
(firma: ilegible)
P. SWAIN
Funcionario que Certifica**

148

147

Forma PTO-1595	
1-3-92	
CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO	
PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1. Nombre de la parte(s) que transfiere: 1. Jacob BERGER 2. Shu-Hai ZHAO	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3. Naturaleza del traspaso: ☒ TRASPASO	
Fecha de Ejecución del Traspaso: 20 de agosto de 2004	
4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente No. R0297A-PRO A. Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) No. Serial EE.UU. 60/568.314, presentada el 5 de mayo de 2004	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304	6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) . . . \$40.00 [] Adjunto [X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito 8. Número de la cuenta de depósito: 18-1700
NO USE ESTE ESPACIO	

149

9. Declaración y firma.

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

Robert C. Hall, Reg. No. 39.209

(firma: ilegible)

23 de agosto de 2004

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: [4]

700109018

PATENTE
REEL: 015078 FRAME: 0820

TRASPASO I

POR CUANTO, NOSOTROS, **Jacob Berger y Shu-Hai Zhao**, ("Cedentes"), con la respectiva dirección indicada a continuación, hemos inventado ciertas materia objeto, llamada

**"ARILSULFONIL BENZODIOXANOS, BENZOXAZINAS Y BENZOTIAZINAS
COMO ANTAGONISTAS T-HT₆" (la "Invención"),**

descrita en la solicitud de patente No. Serial EE.UU. 60/568.314, presentada el 5 de mayo de 2004, para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

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

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, los Cedentes reconocemos el interés de Roche en la invención y por el presente cedemos a Roche para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos todos nuestros derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la invención, según se describe y reivindica en la Solicitud, o en una solicitud de patente subsiguiente presentada bajo 35 U.S.C. §111(a), reivindicando el beneficio de dicha Solicitud bajo 35 U.S.C. §119(e), 35 U.S.C.

§120, o en una continuación, continuación en parte, solicitud de prosecución continuada, divisional, sustituto, reexpedición, re-examen o extensión de la misma y un equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la invención, solicitud y Patente(s) de Invención será propiedad de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dicha Patente(s) de Invención haya sido otorgada.

Los Cedentes por el presente convenimos que tenemos pleno derecho para ceder todo el interés en el presente cedido y no hemos ejecutado ni ejecutaremos ningún acuerdo en conflicto con el presente.

Los Cedentes además convenimos ejecutar y entregar cuando se nos solicite y sin demora indebida, a Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para efectuar esta cesión y perfeccionar el título sobre la invención, Solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes extranjeras que reivindican prioridad sobre ella.

Los Cedentes además convenimos cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables por Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales para obtener, mantener, y ejecutar la protección de patente en la invención en todos los países, siempre y cuando que Roche le rembolse a los Cedentes cualquier gasto incurrido en relación con ello por los Cedentes.

Esta cesión entra en vigencia desde la primera fecha de ejecución de este documento o la fecha de presentación acordada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para la Solicitud, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud.

Hemos leído y entendemos este documento de Cesión para dicha Solicitud, y estamos de acuerdo con él, como se indica con nuestra firma puesta a continuación.

Firma (ilegible) Fecha 08 / 20 / 2004
Jacob Berger
12135 Dawn Lane, Los Altos Hills, California, U.S.A.

Documento No. 125805v1

Caso No R0207A-PRO
No. Serial 60/568.314

PATENTE
REEL: 015078 FRAME: 0822

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de Santa Clara)

El 20 de agosto de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público comparecieron personalmente Jacob Berger y Shu-Hai Zhao, ☐ a quienes conozco personalmente ☒ quienes me demostraron con base en evidencia satisfactoria ser las personas cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto, y reconocieron ante mí que firmaron el mismo como personas autorizadas, y que por medio de su firma en el documento la persona(s) o entidad a nombre de quien la persona(s) actúo, firmaron el documento.

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 26 de marzo de 2007

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Traspaso I (a Roche Palo Alto LLC) R0207A-PRO

Fecha del Documento: 20 de agosto de 2004 Número de Páginas: -2-

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

Competencia Relvindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

☒ Individuo

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

El Signatario es Representante de: _____

**HUELLA PULGAR
DERECHO**

Punta del pulgar acá

REGISTRADO: 08/23/2004

PATENTE

REEL: 015078 FRAME: 0823

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 13 de octubre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

154

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country: United States of America

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the fifteenth of April, 2005

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

8. No. 05016536-9

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Patrick O. Hatchett
Patrick O. Hatchett

152

Case 22568 (R0207)
Colombia
assign I 155

A 1297992

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

March 23, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
August 23, 2004.**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



**P. SWAIN
Certifying Officer**

156

Form PTO 1585
1 3 02RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks, Please record the attached original documents or copy thereof

1. Name and address of conveying party(ies)

1. Jacob BERGER
- 2 Shu-Hai ZHAO

2. Name and address of receiving party(ies)

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3 Nature of conveyance: [X] ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment:

August 20, 2004

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

A. Patent Application No.(s)

U.S. Serial No. 60/568,314 filed May 5, 2004

Attorney Docket No. R0207A-PRO

B. Patent No (s)

5 Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed.

Name: Grant D. Green
ROCHE PALO ALTO LLC
Patent Law Department M/S A2-250
3431 Hillview Avenue
Palo Alto, California 94304

6 Total number of applications and patents involved

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41) .. . \$ 40.00

[] Enclosed

[X] Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document

Robert C. Hall Reg. No. 39,209

Name of Person Signing

Signature

Date

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

CH 540 00 181700 60668314

RETURN FAX (650) 855-5322

125827v1

700109018

PATENT

REEL: 015078 FRAME: 0820

158

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, Jacob Berger and Shu-Hai Zhao("Assignors), having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled,

"ARYLSULFONYL BENZODIOXANES, BENZOXAZINES AND BENZOTHIAZINES AS T-HT₂ ANTAGONISTS" (the "Invention"),

described in patent application U.S. Serial No. 60/568,314, filed May 5, 2004, for Letters Patent of the United States of America (the "Application"),

AND WHEREAS, ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche"), a company of Delaware, having an address at 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304, desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignors acknowledge Roche's interest in the Invention and hereby assign to Roche for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in the Application, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Roche, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignors hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

Assignors further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Roche, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto.

Assignors further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Roche, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the Invention in all countries, provided that Roche reimburses Assignors for any expenses incurred therewith by Assignors.

ASSIGNMENT I

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to the Application, as indicated in the Filing Receipt for said Application.

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below

Signature Jacob Berger Date 08/14/2004
Jacob Berger
12135 Dawn Lane, Los Altos Hills, California 94022, USA

Signature Shu-Hai Zhao Date 08/20/2004
Shu-Hai Zhao
426 Ositos Avenue, Sunnyvale, California 94086, USA

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Santa Clara

SS

On August 20, 2004, before me, Barbara Nolan, Notary Public

Date

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

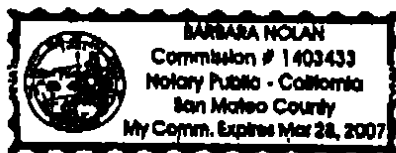
personally appeared

Jacob Berger and Shu-Hai Zhao

Name(s) of Signer(s)

☐ personally known to me☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) ~~is/are~~ subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed the same in ~~his/her/their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his/her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument



WITNESS my hand and official seal

Barbara Nolan
Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on this document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document

Description of Attached Document

Title or Type of Document Assignment 1 (to Roche Palo Alto LLC) R0207A-PRODocument Date August 20, 2004Number of Pages -2-

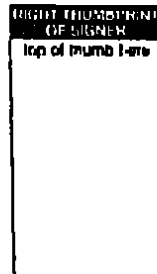
Signer(s) Other Than Named Above. _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☒ Individual☐ Corporate Officer — Title(s): _____☐ Partner — ☐ Limited ☐ General☐ Attorney in Fact☐ Trustee☐ Guardian or Conservator☐ Other _____

Signer Is Representing _____



RECORDED: 08/23/2004

PATENT
REEL: 016078 FRAME: 0823

161

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-10-10-710
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

- 5. en Washington, D.C.
- 6. el 15 de abril de 2005
- 7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos
- 8. No. 05016536-10
- 9. Sello/Estampilla
Departamento de Estado Estados Unidos de América
- 10. Firma: (ilegible)
Patrick O. Hatchett

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 OCT 17 A 10 58
Jefe de Legalizaciones
Bogotá D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/00 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
504740
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES.
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

23 de marzo de 2005

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 21 de septiembre de 2004.

Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS
(firma: ilegible)
P SWAIN
Funcionario que Certifica

162

Forma PTO-1605	
1-3-92	
CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO	
PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1. Nombre de la parte(s) que transfiere: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND
3. Naturaleza del traspaso: [x] TRASPASO II Fecha de Ejecución del Traspaso: 16 de septiembre de 2004	
4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente No. R0207A-PRO Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es A. Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) No. Serial EE.UU. 60/568.314, presentada el 5 de mayo de 2004	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304	6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 [X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito y cobrar cualquier derecho adicional que se requiera a la cuenta de depósito No 18-1700. 8. Número de la cuenta de depósito: 18-1700
NO USE ESTE ESPACIO	

165

9. Declaración y firma.

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

Robert C Hall	Reg. No. 39 209	(firma: ilegible)	20 de septiembre de 2004
Nombre de la Persona que Firma		Firma	Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: [3]

700116353

PATENTE
REEL: 015154 FRAME: 0366

País: _____
Ref de Basilea No. 22568

TRASPASO II

ROCHE PALO ALTO LLC (Cedente), una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial EE.UU. 60/568.314, presentada el 5 de mayo de 2004, llamada

**ARILSULFONIL BENZODIOXANOS, BENZOXAZINAS Y BENZOTIAZINAS
COMO ANTAGONISTAS 5-HT₂**

Por Jacob Berger y Shu-Hai Zhao,

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud subsiguiente que reivindica esta solicitud No. Serial 60/568.314 como prioridad Respecto a la invención y a todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 20 de agosto de 2004 por Jacob Berger y Shu-Hai Zhao (inventores).

La presente cesión es por, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los Estados Unidos cedida por el Cedente en esta Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquier cesión adicional y escritos así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar de todos los derechos de esta Cesión.

Palo Alto, California, EE.UU.

Fecha: 9 / 16 / 04

ROCHE PALO ALTO LLC

Por: (firma: ilegible)

Grant D. Green

Director Legal de Propiedad
Intelectual

166

RECONOCIMIENTO

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

El 16 de septiembre de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público compareció personalmente Grant D. Green, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto, y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 26 de marzo de 2007

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)

Caso No R0207A-PRO

USSN 60/568.314

REGISTRADO: 09/21/2004

PATENTE

REEL: 015154 FRAME: 0368

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de octubre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBARDE TAMAYO

169

167

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D C.

6. the fifteenth of April, 2005

7 by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No 05016536-10

9. Seal/Stamp

10. Signature:

Patrick O. Hatchett
Patrick O. Hatchett

Case 22568 R0207
assign II Colombia

168

A 1297775

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

March 23, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
September 21, 2004.

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



P. SWAIN
Certifying Officer

124

169

Form PTO-1805

1-3-02

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies)

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2. Name and address of receiving party(ies):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASLE, SWITZERLAND

3. Nature of conveyance

☒ ASSIGNMENT II

Execution Date of Assignment

September 16, 2004

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

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

A. Patent Application No. (s)

B. Patent No. (s)

U.S. Serial No. 60/568,314, filed May 5, 2004

Attorney Docket No. R0207A-PRO

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Grant D. Green
Address: ROCHE PALO ALTO LLC
PATENT LAW DEPARTMENT, M/S A2-250
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41)... \$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No 18-17008. Deposit Account Number 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Robert C. Hall Reg. No. 39,209

Name of Person Signing

Signature

Date

Sep 20, 2004Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 3

Notelb:126187v1

700116353

PATENT
REEL: 015154 FRAME: 0366

172

170

Country. _____
Basel Ref No.22568

ASSIGNMENT II

ROCHE PATO ALTO LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/568,314, filed May 5, 2004, entitled

ARYLSULFONYL BENZODIOXANES, BENZOXAZINES AND BENZOTHIAZINES AS 5-HT₆ ANTAGONISTS

by Jacob Berger and Shu-Hai Zhao

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/568,314 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on August 20, 2004 by Jacob Berger and Shu-Hai Zhao (inventors).

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

173

171

Assignment II cont'd Ref. 22568

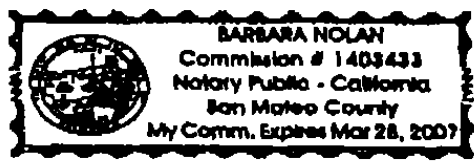
Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment

Palo Alto, California, U.S.A. ROCHE PAT O ALTO LLC
Date: 9/16/04
By: [Signature]
Grant D. Green
Director of Intellectual Property Law

ACKNOWLEDGMENT

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

On September 16, 2004, before me, Barbara Nolan, Notary Public, personally appeared Grant D. Green, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal
Barbara Nolan

174

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 46
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

177
173

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	6 109665
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/004479
	Fecha inicio fase nacional	05/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

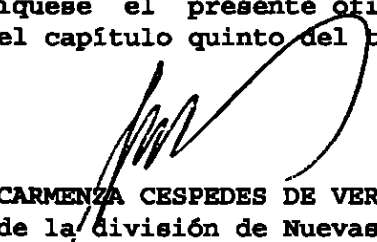
14632

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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.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 22 Dic. 2006 aalvarado