

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-030519-00000-0000
Rec: 2007-03-27 15:02:58 Dep. 2020 NUECREACIONES
TRA 11 PATENTE VII
EVR: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 248

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

① ☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BONHAUS, Douglas, William; MARTIN, Renee, Sharon; SETHOFER, Steven; ZHANG, Li y ZHAO, Shu-Hai. Dirección: 251 Via Sarasan, Encinitas California 92024; 510 N. Castlerock Terrace, Sunnyvale, California 94087; 1401 Red Hawk Circle, Fremont, California 94538; 3354 Brittan Avenue, N° 16, San Carlos, California 94070; 10385 Melissa Court, Cupertino, California 95014. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/010238 Fecha: 22/09/05

Publicación Internacional No. WO 2006/037481 A1 Fecha: 13/04/06

⑥ **Título (54) "DERIVADOS Y USOS DE LA BENZOXAZINA Y LA QUINOXALINA"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 265/36; D61K 31/536; D61P 1/00, D5/00

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US US	(32) Fecha 30-09-04 24-11-04	(31) Número de Solicitud 60/614,705 60/630,608
---	---	--	--

⑨ **Comprobante de Pago No.** 07-21,320 **Fecha:** 13-03-07

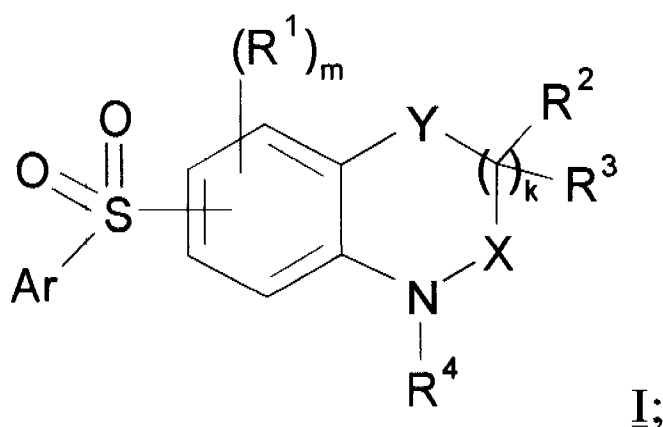
10

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 al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ 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 ILLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-030519- -00000-0000
Fec: 2007-03-27 16:02:58 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE(Y)
Evo: 3/9 FASENACIONAL(I)
Act 411 PRESENTACION Folios: 24H

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 21.320
FECHA : MARZO 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

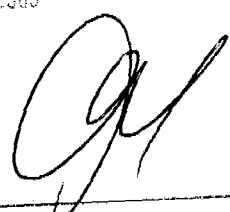
DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
LORESCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55735182	13/03/2007	3,070,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	50005-01-01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	402,000.00
	TOTAL :	402,000.00

CON: CUATRODIENTOS CIENTO Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3)

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

3

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

10. Firma

Cancillería de Estado

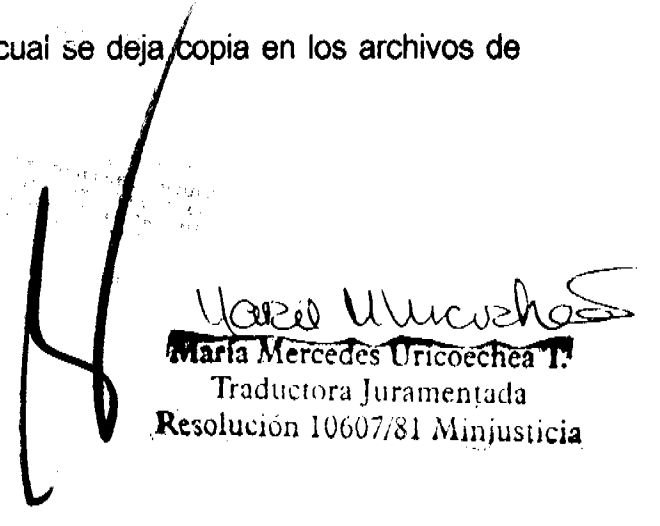
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004


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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
Hang Uncochea
COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 SET -3 P 12:12

MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Handwritten signature
22 FEB 2004
COMO NOTARIO SE
DE BUENAS FAMILIAS
FOTOCOPIA CONFECCIONADA
DUE ME 1990 AL 7-02

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

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

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

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

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

Dado y firmado

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

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

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

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

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

Given and signed this *17th day of August 2008*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, ambos ciudadanos y residentes suizos, a quien me consta que firmó el anterior documento, y quien deudamente 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 August, two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

17.08.2004

2 Fr.

DR. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

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

[Handwritten signature and stamp]

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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document
2. is signed by *P. Kuster*
3. in his/her function as *Att. Noller*
4. and certified by the seal of the *Gmüdy*

Certified **18. Aug. 2004**

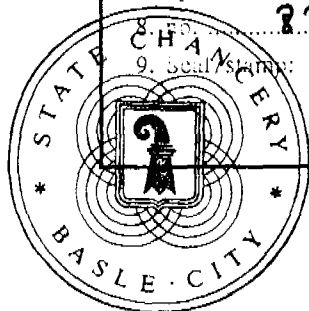
5. in Basel (Bâle) 6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

2835 / 10 976

9. Seal/stamp:

10. Signature:

[Signature]



[Handwritten signature]

[Faint, illegible text]

100-443887-100

USE OF BLOOD OF CO

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010238

A. CLASIFICACION DE MATERIA C07D265/36 C07D413/04 C07D413/06 A61K31/536 A61P1/00 A61P25/00 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) 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		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 03/095434 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 de Noviembre de 2003 (2003-11-20) el documento completo	1, 56, 58, 59, 61, 62
A	WO 03/029238 A (WYETH) 10 de Abril de 2003 (2003-04-10) el documento completo	1, 56, 58, 59, 61, 62
A	WO 00/35922 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 22 de Junio de 2000 (2000-06-22) el documento completo	1, 56, 58, 59, 61, 62
☐ 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 29 de Noviembre de 2005		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 20/12/2005
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Megido, B

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010238

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 03095434	A	20-11-2003	AU	2003233231 A1	11-11-2003
			BR	0310032 A	15-02-2005
			CA	2485136 A1	20-11-2003
			CN	1653054 A	10-08-2005
			EP	1506179 A1	16-02-2005
			HR	20041030 A2	30-06-2005
			JP	2005530774 T	13-10-2005
			MA	27118 A1	20-12-2004
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 0035922	A	22-06-2000	AU	3123400 A	03-07-2000
			BR	9916326 A	02-10-2001
			CA	2351385 A1	22-06-2000
			CN	1330652 A	09-01-2002
			CZ	20012193 A3	12-12-2001
			EP	1140940 A1	10-10-2001
			HU	0104773 A2	29-04-2002
			JP	2002532504 T	02-10-2002
			NO	20013001 A	15-06-2001
			NZ	512765 A	31-10-2003
			PL	348815 A1	17-06-2002
			SK	8192001 A3	03-12-2001
			ZA	200104598 A	05-09-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/010238

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D265/36 C07D413/04 C07D413/06 A61K31/536 A61P1/00
A61P25/00

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/095434 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 November 2003 (2003-11-20) the whole document	1,56,58, 59,61,62
A	WO 03/029238 A (WYETH) 10 April 2003 (2003-04-10) the whole document	1,56,58, 59,61,62
A	WO 00/35922 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 22 June 2000 (2000-06-22) the whole document	1,56,58, 59,61,62

☐ 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2005

Date of mailing of the international search report

20/12/2005

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

Megido, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/010238

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03095434	A	20-11-2003	AU 2003233231 A1	11-11-2003
			BR 0310032 A	15-02-2005
			CA 2485136 A1	20-11-2003
			CN 1653054 A	10-08-2005
			EP 1506179 A1	16-02-2005
			HR 20041030 A2	30-06-2005
			JP 2005530774 T	13-10-2005
			MA 27118 A1	20-12-2004
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 0035922	A	22-06-2000	AU 3123400 A	03-07-2000
			BR 9916326 A	02-10-2001
			CA 2351385 A1	22-06-2000
			CN 1330652 A	09-01-2002
			CZ 20012193 A3	12-12-2001
			EP 1140940 A1	10-10-2001
			HU 0104773 A2	29-04-2002
			JP 2002532504 T	02-10-2002
			NO 20013001 A	15-06-2001
			NZ 512765 A	31-10-2003
			PL 348815 A1	17-06-2002
			SK 8192001 A3	03-12-2001
			ZA 200104598 A	05-09-2002

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
13 de Abril de 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/037481 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 265/36 (2006.01) **A61K 31/536** (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

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

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2005/010238

(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, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

(22) Fecha de Registro Internacional: 22 de Septiembre de 2005 (22.09.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/614,705	30 de Septiembre de 2004 (30.09.2004)	US
60/630,608	24 de Noviembre de 2004 (24.11.2004)	US

(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), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

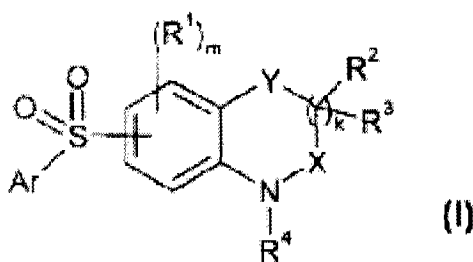
Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; c

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) **BONHAUS, Douglas, William** [US/US]; 516 Spruce Street, Half Moon Bay, CA 94019 (US). **MARTIN, Renee, Sharon** [TT/US]; 510 N. Castlerock Terrace, Sunnyvale, CA 94087 (US). **SETHOFER, Steven** [US/US]; 265 Union Avenue, N° C-1057, Campbell, CA 95008 (US). **ZHANG, Li** [US/US]; 3354 Brittan Avenue, N° 16, San Carlos, CA 94070 (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 Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS Y USOS DE LA BENZOXAZINA Y LA QUINOXALINA"



(57) Resumen: Compuestos de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde k, m, n, p, q, X, Y, Z, Ar, R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha definido aquí, así como métodos para la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que los contengan y el uso de los mismos para la preparación de un medicamento.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 April 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/037481 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 265/36 (2006.01) **A61K 31/536** (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

CA 94070 (US). **ZHAO, Shu-Hai** [US/US]; 426 Ositos Avenue, Sunnyvale, CA 94086 (US).

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/010238

(22) International Filing Date:

22 September 2005 (22.09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/614,705 30 September 2004 (30.09.2004) US
60/630,608 24 November 2004 (24.11.2004) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BONHAUS, Douglas, William** [US/US]; 516 Spruce Street, Half Moon Bay, CA 94019 (US). **MARTIN, Renee, Sharon** [US/US]; 510 N. Castlerock Terrace, Sunnyvale, CA 94087 (US). **SETHOFER, Steven** [US/US]; 265 Union Avenue, N° C-1057, Campbell, CA 95008 (US). **ZHANG, Li** [US/US]; 3354 Brittan Avenue, N° 16, San Carlos,

(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, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

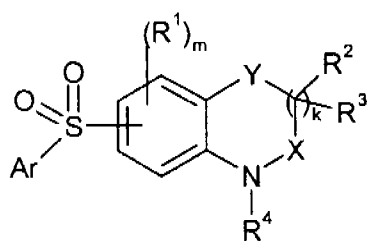
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

(54) Title: BENZOXAZINE AND QUINOXALINE DERIVATIVES AND USES



(I)

(57) Abstract: Compounds of the formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt, thereof, wherein k, m, n, p, q, X, Y, Z, Ar, R¹, R², R³ and R⁴ are as defined herein as well as methods for the preparation thereof, pharmaceutical compositions containing them and the use thereof for the preparation of a medicament.

WO 2006/037481 A1

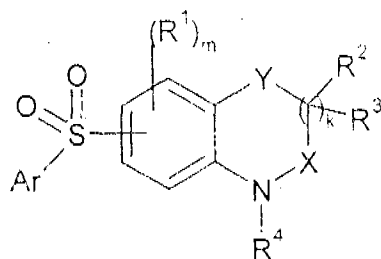
CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION

16

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la formula fórmula I:

5



I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde:

10

Ar es arilo;

X es -CH₂- o C=O;

Y es O ó NR^a, donde R^a es hidrógeno o alquilo;

k es 1 ó 2;

m es de 0 a 3;

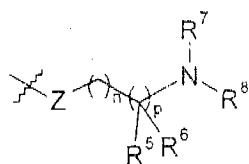
15

cada R¹ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, -S(O)_q-R^b, -C(=O)-NR^cR^d, -SO₂-NR^cR^d, -N(R^e)-C(=O)-R^f, o -C(=O)-R^f, donde q es de 0 a 2, R^b, R^c, R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^f es hidrógeno, alquilo, alcoxi o hidroxilo;

20

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R² y R³, junto con el átomo de carbono al que van unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de cuatro a seis miembros;

25



R^4 es un grupo de fórmula;

Z es un enlace, $-(C=O)-$, o $-SO_2-$;

n es de 0 a 4;

p es 0 ó 1;

5 R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y

R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, $-(C=NR^g)-NR^hR^i$, o $-(CH_2)_2-NR^hR^i$ donde R^g , R^h y R^i son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que van unidos pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros, que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado del grupo O, N y S, o uno de R^5 y R^6 , junto con uno de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que van unidos, pueden formar un anillo de
10 cuatro a seis miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde k es 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde X es $-CH_2-$.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R^2 y R^3
20 are hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 3, donde Y es O.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde Ar es anillo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde Ar es
25 fenilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 5, donde Z es $-C(=O)-$.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde n es 0 y p es 0.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^7 es hidrógeno y R^8 es $-(C=NR^d)-NR^eR^f$.

5 11. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^7 es hidrógeno y R^8 es $-(CH_2)_2-NR^gR^h$.

12. El compuesto de la reivindicación 8, donde n es 0 y p es 1.

10 13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

15 15. El compuesto de la reivindicación 12, donde uno de R^5 y R^6 , y uno de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cuatro a seis miembros.

16. El compuesto de la reivindicación 8, donde n es 1 y p es 1.

17. El compuesto de la reivindicación 16, donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

20 18. El compuesto de la reivindicación 17, donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

19. El compuesto de la reivindicación 18, donde uno de R^5 y R^6 y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cuatro a seis miembros.

25 20. El compuesto de la reivindicación 19, donde uno de R^5 y R^6 , y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo imidazolinilo.

21. El compuesto de la reivindicación 5, donde Z es un enlace.

22. El compuesto de la reivindicación 21, donde n es 0, y p es 1.

5 23. El compuesto de la reivindicación 22, donde uno de R^5 y R^6 , y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cuatro a seis miembros.

24. El compuesto de la reivindicación 21, donde n es 1 y p es 1.

10 25. El compuesto de la reivindicación 24, donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

26. El compuesto de la reivindicación 25, donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

15 27. El compuesto de la reivindicación 24, donde uno de R^5 y R^6 , y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cuatro a seis miembros.

28. El compuesto de la reivindicación 27, donde uno de R^5 y R^6 , y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo imidazolinilo.

20 29. El compuesto de la reivindicación 21, donde n es 2 y p es 1.

30. El compuesto de la reivindicación 29, donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

25 31. El compuesto de la reivindicación 25, donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

32. El compuesto de la reivindicación 21, donde n es 3 y p es 1.

33. El compuesto de la reivindicación 32, donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

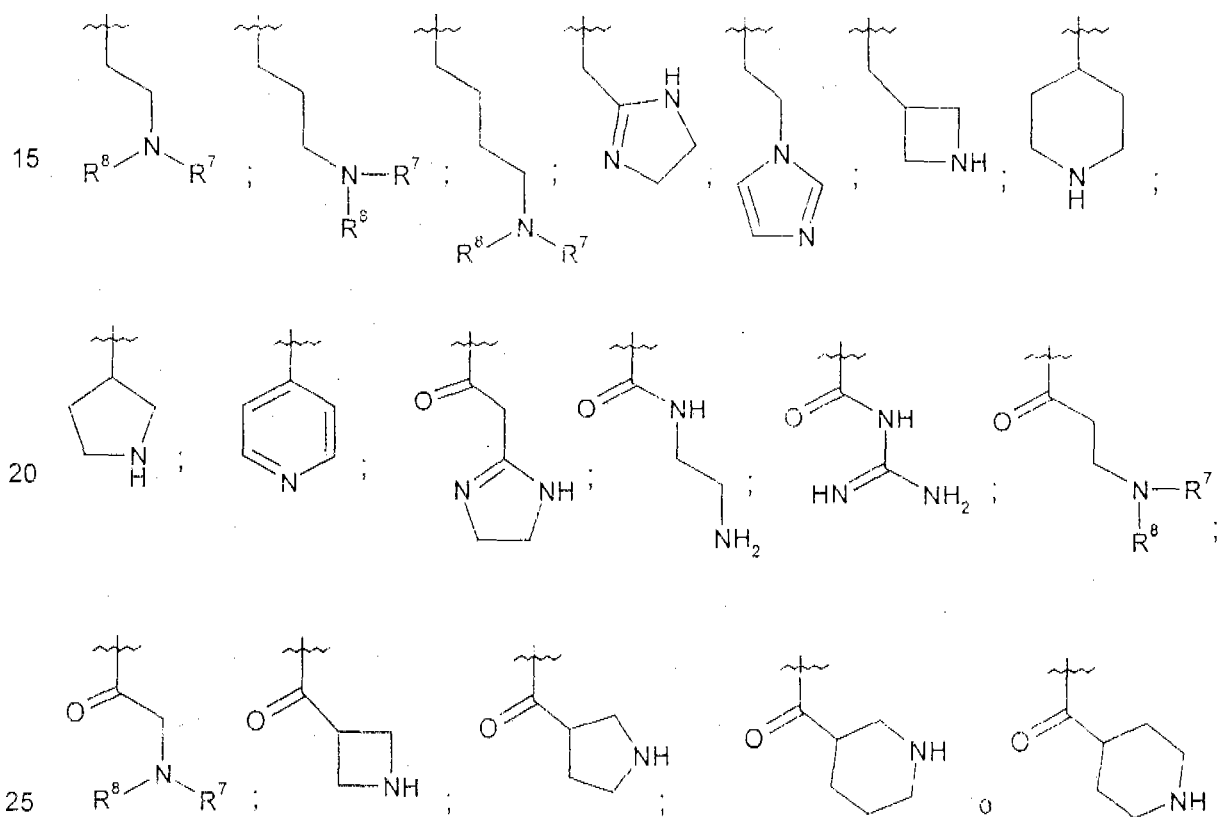
34. El compuesto de la reivindicación 33, donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

5 35. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es:
aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo;
imidazolinilalquilo; imidazolilalquilo; piperidinilo; pi-
rrolidinilo; acetidinilo; piridinilo; piperidinilalquilo;
pirrolidinilalquilo; acetidinilalquilo; aminoalquilcarboni-
10 lo; alquilaminoalquilcarbonilo; dialquilaminoalquilcarboni-
lo; imidazolinilalquilcarbonilo; imidazolilalquilcarbonilo;
aminoalquilaminocarbonilo; guanidinilcarbonilo; piperidi-
nilcarbonilo; pirrolidinilcarbonilo; acetidinilcarbonilo;
piridinilcarbonilo; piperidinilalquilcarbonilo; pirrolidi-
15 nilalquilcarbonilo; o acetidinilalquilcarbonilo.

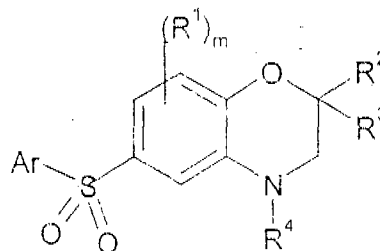
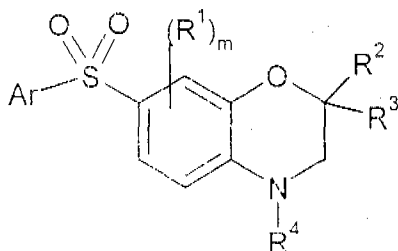
36. El compuesto de la reivindicación 35, donde R^4 es:
aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo;
imidazolinilalquilo; imidazolilalquilo; piperidinilo; pi-
rrolidinilo; piridinilo; acetidinilalquilo; aminoalquilcar-
20 bonilo; alquilaminoalquilcarbonilo; dialquilaminoalquilcar-
bonilo; imidazolinilalquilcarbonilo; aminoalquilaminocarbo-
nilo; guanidinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo; pirrolidi-
nilcarbonilo; o acetidinilcarbonilo.

37. El compuesto de la reivindicación 36, donde R⁴ es:
2-dimetilaminoetilo; 3-dimetilaminopropilo; 4-dimetilaminobutilo; 2-aminoetilo; 3-metilaminopropilo; imidazolin-2-ilmetilo; piperidin-4-ilo; 2-imidazol-1-il-etilo; azetidin-3-ilmetilo; pirrolidin-3-ilo; piridin-4-ilo; imidazolin-2-ilmetilcarbonilo; guanidínilcarbonilo; 2-aminoetilaminocarbonilo; 2-dimetilaminoetilcarbonilo; 2-metilaminoetilcarbonilo; metilaminometilcarbonilo; dimetilaminometilcarbonilo; 2-aminoetilaminocarbonilo; azetidin-3-il-carbonilo; pirrolidin-3-il-carbonilo; piperidin-3-il-carbonilo; o piperidin-4-il-carbonilo.

38. El compuesto de la reivindicación 1, donde R⁴ es:



39. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de la fórmula IIa o IIb:



22

IIa;

IIb; y

m, R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se mencionan en la reivindicación 1.

40. El compuesto de la reivindicación 39, donde R⁴ es:

10 aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; imidazolinilalquilo; imidazolilalquilo; piperidinilo; pirrolidinilo; acetidinilo; piridinilo; piperidinilalquilo; pirrolidinilalquilo; azetidínalquilo; aminoalquilcarbonilo; alquilaminoalquilcarbonilo; dialquilaminoalquilcarbonilo;
15 lo; imidazolinilalquilcarbonilo; imidazolilalquilcarbonilo; aminoalquilaminocarbonilo; guanidinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo; pirrolidinilcarbonilo; acetidinilcarbonilo; piridinilcarbonilo; piperidinilalquilcarbonilo; pirrolidinilalquilcarbonilo; o acetidinilalquilcarbonilo.

41. El compuesto de la reivindicación 40, donde R⁴ es:

20 aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; imidazolinilalquilo; imidazolilalquilo; piperidinilo; pirrolidinilo; piridinilo; azetidínalquilo; aminoalquilcarbonilo; alquilaminoalquilcarbonilo; dialquilaminoalquilcarbonilo;
25 bonilo; imidazolinilalquilcarbonilo; aminoalquilaminocarbonilo; guanidinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo; pirrolidinilcarbonilo; o acetidinilcarbonilo.

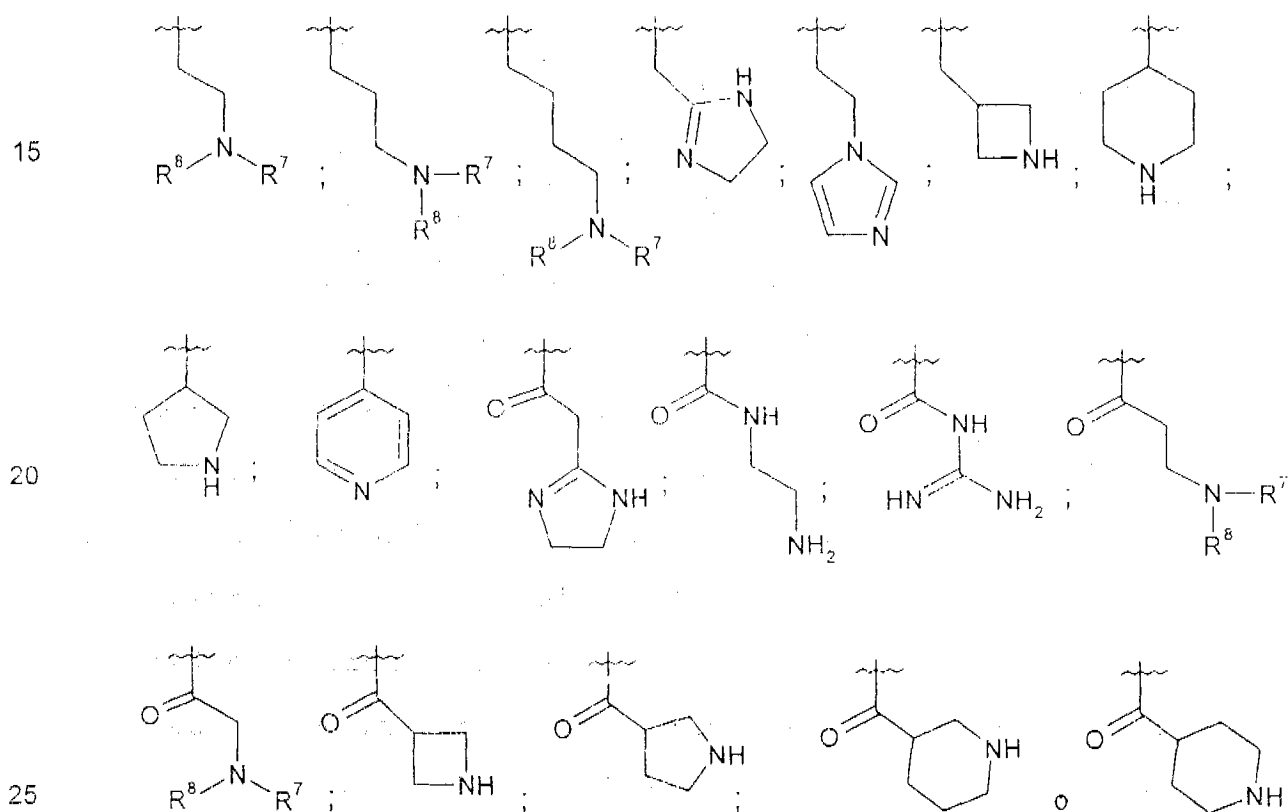
42. El compuesto de la reivindicación 41, donde R^4 es:

2-dimetilaminoetilo; 3-dimetilaminopropilo; 4-dimetilaminobutilo; 2-aminoetilo; 3-metilaminopropilo; imidazolin-2-ilmetilo; piperidín-4-ilo; 2-imidazol-1-il-etilo;

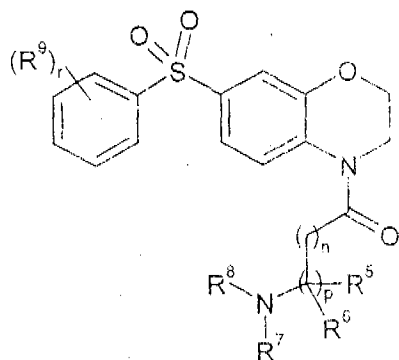
5 azetidín-3-ilmetilo; pirrolidín-3-ilo; piridin-4-ilo; imidazolin-2-ilmetilcarbonilo; guanidinilcarbonilo; 2-aminoetilaminocarbonilo; 2-dimetilaminoetilcarbonilo; 2-metilaminoetilcarbonilo; metilaminometilcarbonilo; dimetilaminometilcarbonilo; 2-aminoetilaminocarbonilo; acetidín-

10 3-il-carbonilo; pirrolidín-3-il-carbonilo; piperidín-3-il-carbonilo; o piperidín-4-il-carbonilo.

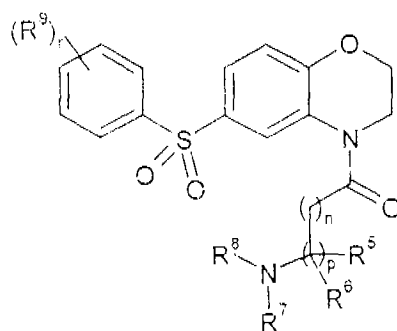
43. El compuesto de la reivindicación 39, donde R^4 es:



44. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de fórmula IIIa o IIIb:



IIIa;



IIIb;

donde:

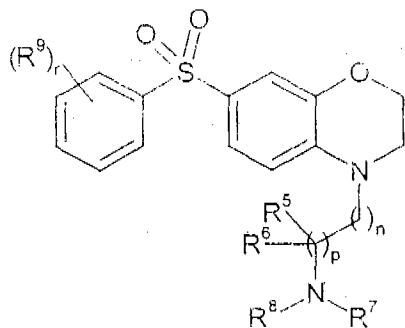
r es de 0 a 4;

cada R^9 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, $-S(O)_s-R^j$, $-C(=O)-NR^kR^m$, $-SO_2-NR^kR^m$, $-N(R^n)-C(=O)-R^p$, o $-C(=O)-R^p$, donde s va de 0 a 2, R^j , R^k , R^m y R^n son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^p es hidrógeno, alquilo, alcoxi o hidroxilo; y

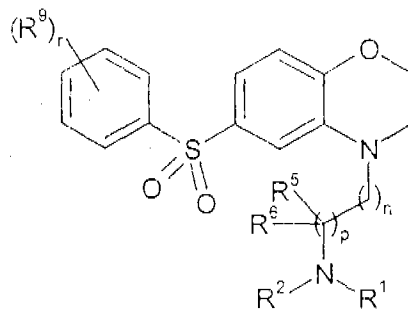
n, p, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son tal y como se ha descrito en la reivindicación 1.

45. El compuesto de la reivindicación 44, donde r es 0 ó 1 y R^9 es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

46. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de la fórmula IVa o IVb:



IVa;



IVb;

donde:

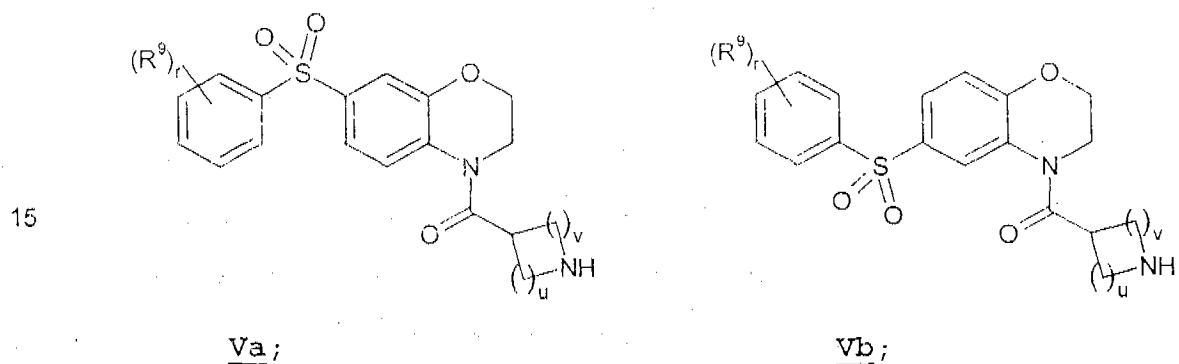
r va de 0 a 4;

25
cada R^9 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, $-S(O)_s-R^j$, $-C(=O)-NR^kR^m$, $-SO_2-NR^kR^m$, $-N(R^n)-C(=O)-R^p$, o $-C(=O)-R^p$, donde s va de 0 a 2, R^j , R^k , R^m y R^n son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^p es hidrógeno, alquilo, alcoxi o hidroxilo; y

n, p, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son tal y como se ha descrito en la reivindicación 1.

47. El compuesto de la reivindicación 46, donde r es 0 ó 1 y R^9 es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

10 48. El compuesto de la reivindicación 44, donde dicho compuesto es de la fórmula Va o Vb:



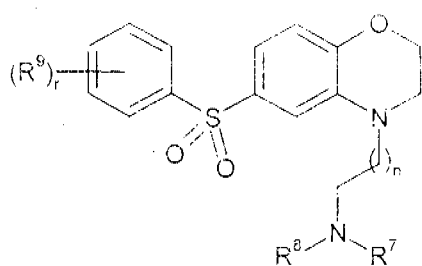
donde:

u y v son independientemente 1 ó 2; y

20 r y R^9 tal y como se ha descrito en la reivindicación 45.

49. El compuesto de la reivindicación 48, donde r es 0 ó 1 y R^9 es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

50. El compuesto de la reivindicación 46, donde dicho
25 compuesto es de fórmula Via o Vib:



5

VIIa;

VIIb; y

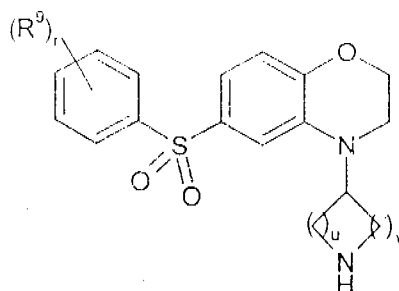
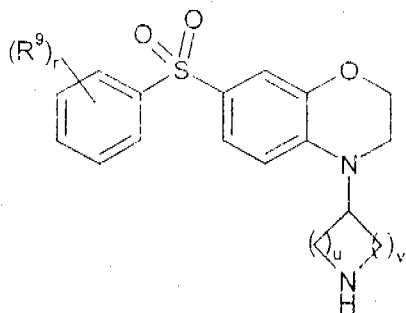
n, r, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se han descrito en la reivindicación 47.

10

51. El compuesto de la reivindicación 50, donde r es 0 ó 1 y R⁹ es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

52. El compuesto de la reivindicación 46, donde dicho compuesto es de la fórmula VIIa o VIIb:

15



20

VIIa;

VIIb;

donde:

u y v son cada uno independientemente 1 ó 2; y

r y R⁹ son como se ha descrito en la reivindicación 47.

25

53. El compuesto de la reivindicación 52, donde r es 0 ó 1 y R⁹ es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

54. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es seleccionado del grupo compuesto por:

- 7-Bencenosulfonil-4-(2-dimetilamino-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 7-Bencenosulfonil-4-(3-dimetilamino-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 4-(2-Amino-etil)-7-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 7-Bencenosulfonil-4-(4-dimetilamino-butil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 7-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 6-Bencenosulfonil-4-(2-dimetilamino-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 15 2-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina;
- 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etanona;
- 6-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 20 N-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carbonil)-guanidina;
- 6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-(2-amino-etil)-carboxamida;
- 25 6-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-dimetilamino-propan-1-ona;

- 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona;
- 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metilamino-etanona;
- 5 [3-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil]-metil-amina;
- 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-dimetilamino-etanona;
- 7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4- (2-amino-etil)-carboxamida;
- 10 1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etanona;
- N-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carbonil)-guanidina;
- 15 7-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 2-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina;
- 1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metilamino-etanona;
- 20 1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona;
- [3-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil]-metil-amina;
- 25 7-Bencenosulfonil-4-(2-imidazol-1-il-etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- Azetidin-3-il-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-metanona;

4-Azetidin-3-ilmetil-7-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;

(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-pirrolidin-3-il-metanona;

5 (7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-3-il-metanona;

(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-4-il-metanona;

7-Bencenosulfonil-4-pirrolidin-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;

7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-piridin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; y

7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina.

15 55. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es seleccionado del grupo compuesto por:

2-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina;

6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4 (2-amino-etil)-carboxamida;

6-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;

1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-dimetilamino-propan-1-ona;

25 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona;

1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metilamino-etanona;

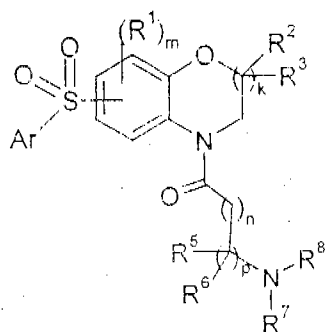
- [3-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil]-metil-amina;
- 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-dimetilamino-etanona;
- 5 7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4 (2-amino-etil)-carboxamida;
- 7-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 2-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina;
- 10 1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metilamino-etanona;
- 1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona;
- 15 [3-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil]-metil-amina;
- 7-Bencenosulfonil-4-(2-imidazol-1-il-etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- Azetidin-3-il-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-metanona;
- 20 4-Azetidin-3-ilmetil-7-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- (7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-pirrolidin-3-il-metanona;
- 25 (7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-3-il-metanona;
- (7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-4-il-metanona; y

7-Bencenosulfonil-4-pirrolidin-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina.

31

56. Un método para preparar un compuesto de fórmula g;

5

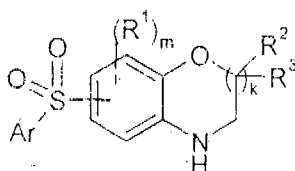


g,

donde k, m, n, p, Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal y como se ha descrito en la reivindicación 1, dicho método incluye:

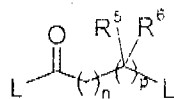
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula d

15



d,

con un agente alquilante de fórmula e

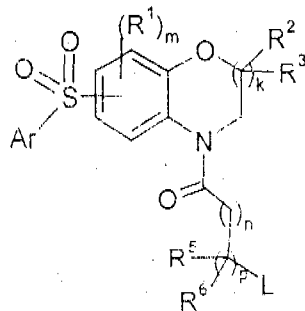


e,

20

para proporcionar un compuesto de fórmula f

25

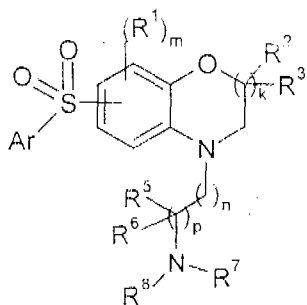


f; y

hacer reaccionar el compuesto de fórmula f con una amina HNR^7R^8 , donde R^7 y R^8 son tal y como se describe en la reivindicación 1, para proporcionar dicho compuesto de fórmula g.

- 5 57. El método de la reivindicación 56, comprendiendo también la reducción del compuesto g para proporcionar un compuesto de fórmula h:

10



h.

58. Una composición farmacéutica que comprenda una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 en mezcla
20 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

59. El uso de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad del sistema nervioso central en un sujeto.

- 25 60. El uso de lo expuesto en la reivindicación 59, donde el estado de enfermedad es seleccionado entre psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno de déficit de

atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amio-
trófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos alimentarios,
y enfermedad de Huntington.

61. El uso de un compuesto de fórmula I, de acuerdo
5 con la reivindicación 1, para la preparación de un medica-
mento para tratar un trastorno del tracto intestinal en un
sujeto.

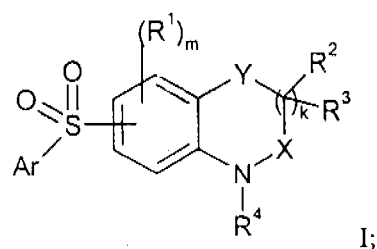
62. La invención tal y como se ha descrito hasta aquí.

33

Claims

34

1. A compound of the formula I:



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

Ar is aryl;

X is -CH₂- or C=O;

Y is O or NR^a wherein R^a is hydrogen or alkyl;

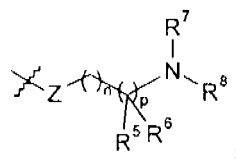
- 10 k is 1 or 2;

m is from 0 to 3;

each R¹ is independently halo, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, alkoxy, cyano, -S(O)_q-R^b, -C(=O)-NR^cR^d, -SO₂-NR^cR^d, -N(R^e)-C(=O)-R^f, or -C(=O)-R^f, where q is from 0 to 2, R^b, R^c, R^d and R^e each independently is hydrogen or alkyl, and R^f is hydrogen,

- 15 alkyl, alkoxy or hydroxy;

R² and R³ each independently is hydrogen or alkyl, or R² and R³ together with the carbon atom to which they are attached may form a carbocyclic ring of four to six members;



R⁴ is a group of formula

- 20 Z is a bond, -(C=O)-, or -SO₂-;

n is from 0 to 4;

p is 0 or 1;

R⁵ and R⁶ each independently is hydrogen or alkyl; and

- 25 R⁷ and R⁸ each independently is hydrogen, alkyl, -(C=NR⁸)-NR^hRⁱ, or -(CH₂)₂-NR^hRⁱ wherein R⁸, R^h and Rⁱ each independently is hydrogen or alkyl, or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen to which they are attached may form a four, five or six-membered ring that optionally includes an additional heteroatom selected from O, N and S, or one of R⁵ and R⁶ together with one of R⁷ and R⁸ together with the atoms to which they are attached may form a ring of four to six members.

2. The compound of claim 1, wherein k is 1.
3. The compound of claim 2, wherein X is $-\text{CH}_2-$.
- 5 4. The compound of claim 3, wherein R^2 and R^3 are hydrogen.
5. The compound of claim 3, wherein Y is O.
- 10 6. The compound of claim 5, wherein Ar is aryl.
7. The compound of claim 6, wherein Ar is optionally substituted phenyl.
8. The compound of claim 5, wherein Z is $-\text{C}(=\text{O})-$.
- 15 9. The compound of claim 8, wherein n is 0 and p is 0.
10. The compound of claim 9, wherein R^7 is hydrogen and R^8 is $-(\text{C}=\text{NR}^d)-\text{NR}^e\text{R}^f$.
- 20 11. The compound of claim 9, wherein R^7 is hydrogen and R^8 is $-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}^g\text{R}^h$.
12. The compound of claim 8, wherein n is 0 and p is 1.
- 25 13. The compound of claim 12, wherein R^5 and R^6 are hydrogen.
14. The compound of claim 13, wherein R^7 and R^8 each independently is hydrogen or alkyl.
- 30 15. The compound of claim 12, wherein one of R^5 and R^6 and one of R^7 and R^8 together with the atoms to which they are attached form a ring of four to six members.
16. The compound of claim 8, wherein n is 1 and p is 1.
- 35 17. The compound of claim 16, wherein R^5 and R^6 are hydrogen.

18. The compound of claim 17, wherein R⁷ and R⁸ each independently is hydrogen or alkyl.
19. The compound of claim 18, wherein one of R⁵ and R⁶ and of R⁷ and R⁸
5 together with the atoms to which they are attached form a ring of four to six members.
20. The compound of claim 19, wherein one of R⁵ and R⁶ and of R⁷ and R⁸
together with the atoms to which they are attached form an imidazoliny ring.
- 10 21. The compound of claim 5, wherein Z is a bond.
22. The compound of claim 21, wherein n is 0, and p is 1.
23. The compound of claim 22, wherein one of R⁵ and R⁶ and of R⁷ and R⁸
15 together with the atoms to which they are attached form a ring of four to six members.
24. The compound of claim 21, wherein n is 1 and p is 1.
25. The compound of claim 24, wherein R⁵ and R⁶ are hydrogen.
- 20 26. The compound of claim 25, wherein R⁷ and R⁸ each independently is hydrogen or alkyl.
27. The compound of claim 24, wherein one of R⁵ and R⁶ and of R⁷ and R⁸
25 together with the atoms to which they are attached form a ring of four to six members.
28. The compound of claim 27, wherein one of R⁵ and R⁶ and of R⁷ and R⁸
together with the atoms to which they are attached form an imidazoliny ring.
- 30 29. The compound of claim 21, wherein n is 2 and p is 1.
30. The compound of claim 29, wherein R⁵ and R⁶ are hydrogen.
31. The compound of claim 25, wherein R⁷ and R⁸ each independently is
35 hydrogen or alkyl.

32

32. The compound of claim 21, wherein n is 3 and p is 1.

33. The compound of claim 32, wherein R⁵ and R⁶ are hydrogen.

5 34. The compound of claim 33, wherein R⁷ and R⁸ each independently is hydrogen or alkyl.

10 35. The compound of claim 1, wherein R⁴ is: aminoalkyl; alkylaminoalkyl; dialkylaminoalkyl; imidazolinyllalkyl; imidazolylalkyl; piperidinyll; pyrrolidinyl; azetidinyll; pyridinyll; piperidinylalkyl; pyrrolidinylalkyl; azetidinyllalkyl; aminoalkylcarbonyl; alkylaminoalkylcarbonyl; dialkylaminoalkylcarbonyl; imidazolinyllalkylcarbonyl; imidazolylalkylcarbonyl; aminoalkylaminocarbonyl; guanidinylcarbonyl; piperidinylcarbonyl; pyrrolidinylcarbonyl; azetidinyllcarbonyl; pyridinyllcarbonyl; piperidinylalkylcarbonyl; pyrrolidinylalkylcarbonyl; or azetidinyllalkylcarbonyl.

NATALIA RESTREPO BERNAL

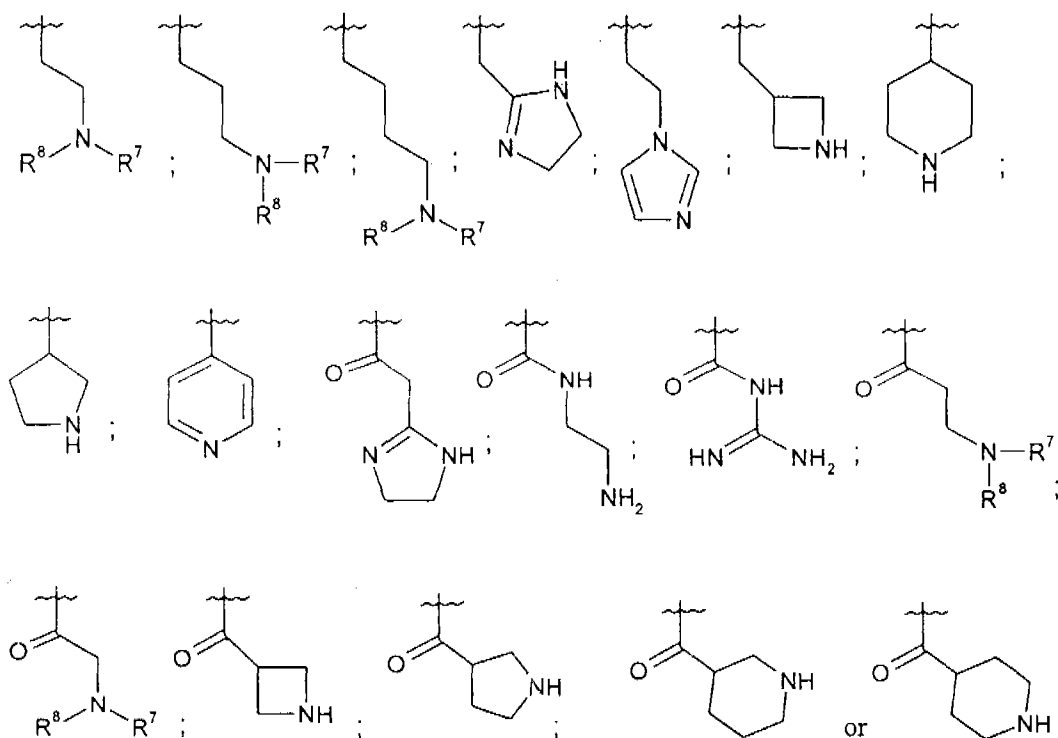
36. The compound of claim 35, wherein R⁴ is: aminoalkyl; alkylaminoalkyl; dialkylaminoalkyl; imidazolinyllalkyl; imidazolylalkyl; piperidinyll; pyrrolidinyl; pyridinyll; azetidinyllalkyl; aminoalkylcarbonyl; alkylaminoalkylcarbonyl; dialkylaminoalkylcarbonyl; imidazolinyllalkylcarbonyl; aminoalkylaminocarbonyl; guanidinylcarbonyl; piperidinylcarbonyl; pyrrolidinylcarbonyl; or azetidinyllcarbonyl.

40

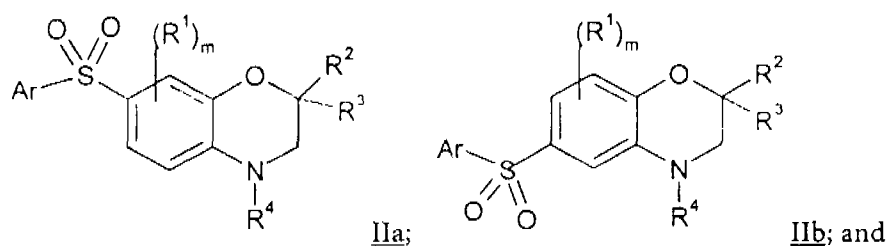
33

37. The compound of claim 36, wherein R^4 is: 2-dimethylaminoethyl; 3-dimethylaminopropyl; 4-dimethylaminobutyl; 2-aminoethyl; 3-methylaminopropyl; imidazolin-2-ylmethyl; piperidin-4-yl; 2-imidazol-1-yl-ethyl; azetidin-3-ylmethyl; pyrrolidin-3-yl; pyridin-4-yl; imidazolin-2-ylmethylcarbonyl; guanidinylcarbonyl; 2-aminoethylaminocarbonyl; 2-dimethylaminoethylcarbonyl; 2-methylaminoethylcarbonyl; methylaminomethylcarbonyl; dimethylaminomethylcarbonyl; 2-aminoethylaminocarbonyl; azetidin-3-yl-carbonyl; pyrrolidin-3-yl-carbonyl; piperidin-3-yl-carbonyl; or piperidin-4-yl-carbonyl.

38. The compound of claim 1, wherein R^4 is:



39. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula IIa or IIb:



m , R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as recited in claim 1.

41

31

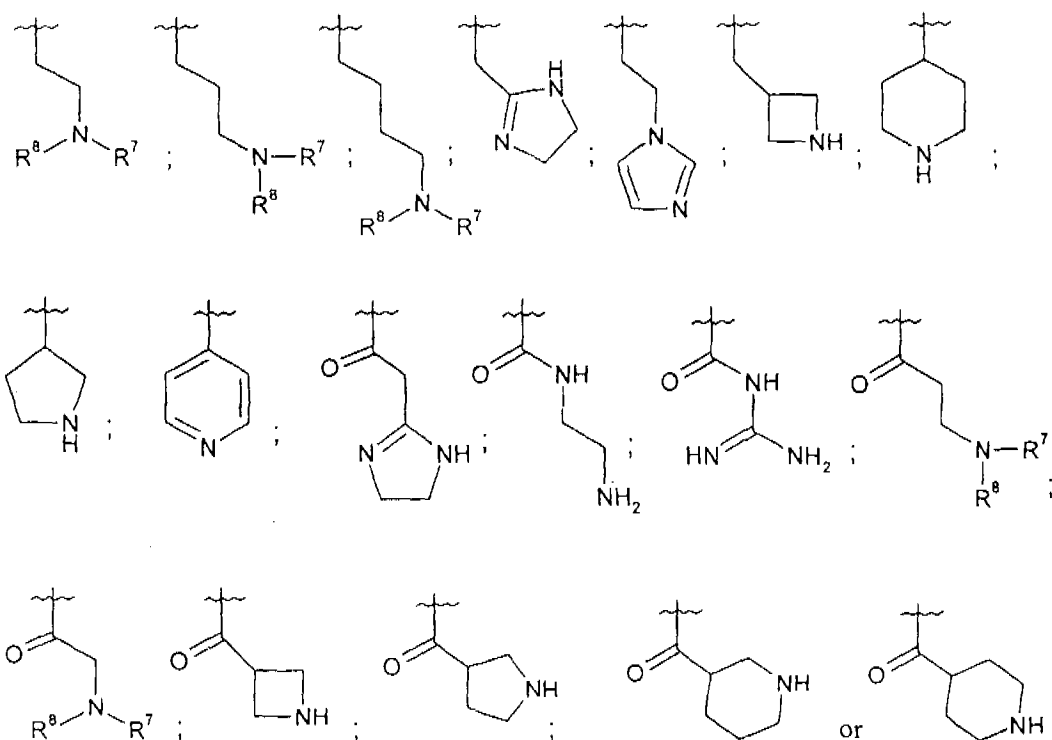
40. The compound of claim 39, wherein R⁴ is: aminoalkyl; alkylaminoalkyl; dialkylaminoalkyl; imidazolinyalkyl; imidazolylalkyl; piperidiny; pyrrolidiny; azetidiny; pyridiny; piperidinyalkyl; pyrrolidinyalkyl; azetidinyalkyl; aminoalkylcarbonyl; alkylaminoalkylcarbonyl; dialkylaminoalkylcarbonyl; imidazolinyalkylcarbonyl; imidazolylalkylcarbonyl; aminoalkylaminocarbonyl; guanidinyalkylcarbonyl; piperidinyalkylcarbonyl; pyrrolidinyalkylcarbonyl; azetidinyalkylcarbonyl; pyridinyalkylcarbonyl; piperidinyalkylcarbonyl; pyrrolidinyalkylcarbonyl; or azetidinyalkylcarbonyl.

41. The compound of claim 40, wherein R⁴ is: aminoalkyl; alkylaminoalkyl; dialkylaminoalkyl; imidazolinyalkyl; imidazolylalkyl; piperidiny; pyrrolidiny; pyridiny; azetidinyalkyl; aminoalkylcarbonyl; alkylaminoalkylcarbonyl; dialkylaminoalkylcarbonyl; imidazolinyalkylcarbonyl; aminoalkylaminocarbonyl; guanidinyalkylcarbonyl; piperidinyalkylcarbonyl; pyrrolidinyalkylcarbonyl; or azetidinyalkylcarbonyl.

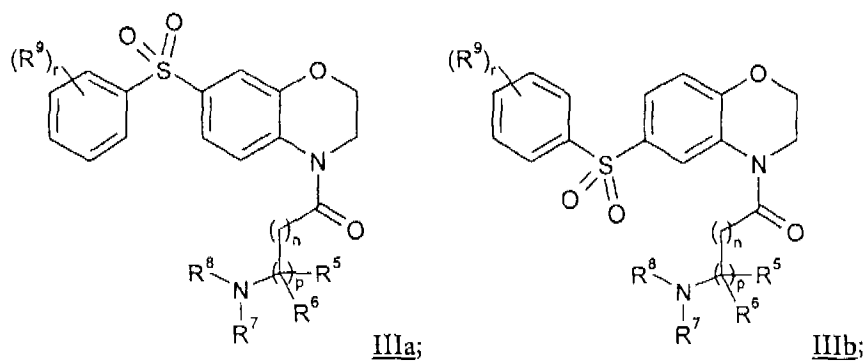
42. The compound of claim 41, wherein R⁴ is: 2-dimethylaminoethyl; 3-dimethylaminopropyl; 4-dimethylaminobutyl; 2-aminoethyl; 3-methylaminopropyl; imidazolin-2-ylmethyl; piperidin-4-yl; 2-imidazol-1-yl-ethyl; azetidin-3-ylmethyl; pyrrolidin-3-yl; pyridin-4-yl; imidazolin-2-ylmethylcarbonyl; guanidinyalkylcarbonyl; 2-aminoethylaminocarbonyl; 2-dimethylaminoethylcarbonyl; 2-methylaminoethylcarbonyl; methylaminomethylcarbonyl; dimethylaminomethylcarbonyl; 2-aminoethylaminocarbonyl; azetidin-3-yl-carbonyl; pyrrolidin-3-yl-carbonyl; piperidin-3-yl-carbonyl; or piperidin-4-yl-carbonyl.

40

43. The compound of claim 39, wherein R^4 is:



5 44. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula IIIa or IIIb:



wherein:

r is from 0 to 4;

10 each R^9 independently is halo, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, alkoxy, cyano, $-S(O)_s-R^j$, $-C(=O)-NR^kR^m$, $-SO_2-NR^kR^m$, $-N(R^n)-C(=O)-R^p$, or $-C(=O)-R^p$, where s is from 0 to 2, R^j , R^k , R^m and R^n each independently is hydrogen or alkyl, and R^p is hydrogen, alkyl, alkoxy or hydroxy; and

n , p , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as recited in claim 1.

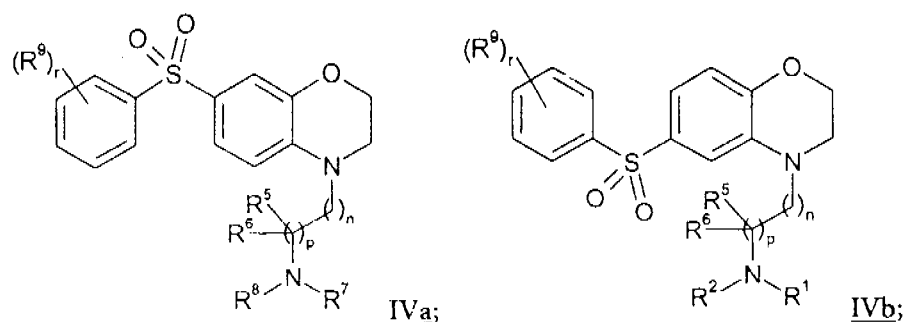
15

43

45. The compound of claim 44, wherein r is 0 or 1 and R^9 is halo, alkyl, alkoxy or haloalkyl.

46. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula IVa or

5 IVb:



wherein:

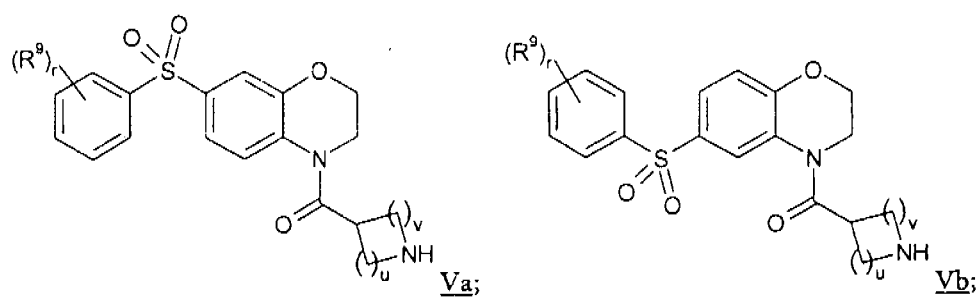
r is from 0 to 4;

each R^9 independently is halo, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, alkoxy, cyano, $-S(O)_s-R^j$, $-C(=O)-NR^kR^m$, $-SO_2-NR^kR^m$, $-N(R^n)-C(=O)-R^p$, or $-C(=O)-R^p$, where s is
 10 from 0 to 2, R^j , R^k , R^m and R^n each independently is hydrogen or alkyl, and R^p is hydrogen, alkyl, alkoxy or hydroxy; and

n , p , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as recited in claim 1.

15 47. The compound of claim 46, wherein r is 0 or 1 and R^9 is halo, alkyl, alkoxy or haloalkyl.

48. The compound of claim 44, wherein said compound is of the formula Va or Vb:



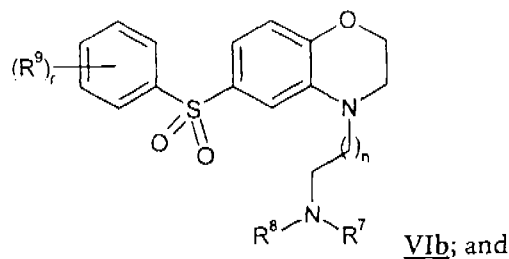
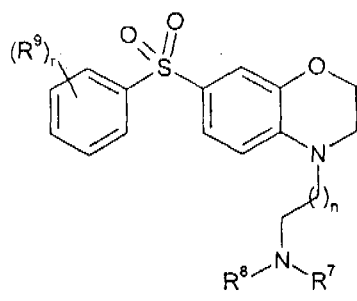
wherein:

u and v each independently is 1 or 2; and

r and R^9 are as recited in claim 45.

49. The compound of claim 48, wherein r is 0 or 1 and R^9 is halo, alkyl, alkoxy or haloalkyl.

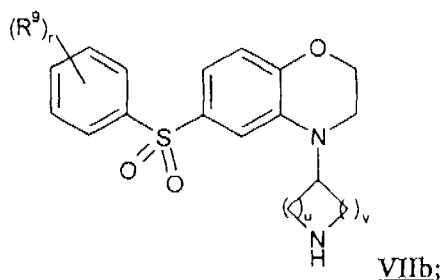
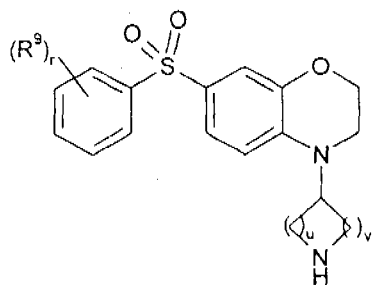
50. The compound of claim 46, wherein said compound is of the formula VIa or VIb:



n , r , R^7 , R^8 and R^9 are as recited in claim 47.

51. The compound of claim 50, wherein r is 0 or 1 and R^9 is halo, alkyl, alkoxy or haloalkyl.

52. The compound of claim 46, wherein said compound is of the formula VIIa or VIIb:



wherein:

u and v each independently is 1 or 2; and
 r and R^9 are as recited in claim 47.

53. The compound of claim 52, wherein r is 0 or 1 and R^9 is halo, alkyl, alkoxy or haloalkyl.

54. The compound of claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of:

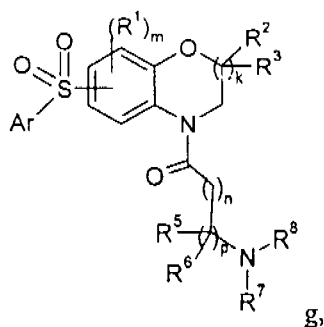
7-Benzenesulfonyl-4-(2-dimethylamino-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

- 7-Benzenesulfonyl-4-(3-dimethylamino-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(2-Amino-ethyl)-7-benzenesulfonyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 7-Benzenesulfonyl-4-(4-dimethylamino-butyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 5 7-Benzenesulfonyl-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 6-Benzenesulfonyl-4-(2-dimethylamino-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 6-Benzenesulfonyl-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 10 2-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethylamine;
- 1-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-ethanone;
- 6-Benzenesulfonyl-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine;
- 15 N-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-guanidine;
- 6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide;
- 6-Benzenesulfonyl-4-piperidin-4-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine;
- 20 1-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-3-dimethylamino-propan-1-one;
- 1-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-3-methylamino-propan-1-one;
- 1-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-methylamino-
- 25 ethanone;
- [3-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-propyl]-methylamine;
- 1-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-dimethylamino-ethanone;
- 30 7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide;
- 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-ethanone;
- N-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-
- 35 guanidine;
- 7-Benzenesulfonyl-4-piperidin-4-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine;
- 2-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethylamine;

- 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-methylamino-ethanone;
- 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-3-methylamino-propan-1-one;
- 5 [3-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-propyl]-methylamine;
- 7-Benzenesulfonyl-4-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine;
- Azetidin-3-yl-(7-benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-methanone;
- 10 4-Azetidin-3-ylmethyl-7-benzenesulfonyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine;
- (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl-methanone;
- 15 (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-piperidin-3-yl-methanone;
- (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-piperidin-4-yl-methanone;
- 7-Benzenesulfonyl-4-pyrrolidin-3-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine;
- 20 7-Benzenesulfonyl-2,2-dimethyl-4-pyridin-4-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine; and
- 7-Benzenesulfonyl-2,2-dimethyl-4-piperidin-4-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine.
- 25 55. The compound of claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of:
- 2-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethylamine;
- 6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide;
- 30 6-Benzenesulfonyl-4-piperidin-4-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine;
- 1-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-3-dimethylamino-propan-1-one;
- 1-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-3-methylamino-propan-1-one;
- 35 1-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-methylamino-ethanone;

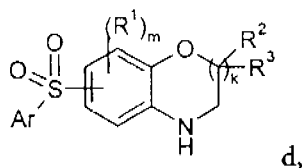
- [3-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-propyl]-methyl-amine;
- 1-(6-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-dimethylamino-ethanone;
- 5 7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide;
- 7-Benzenesulfonyl-4-piperidin-4-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine;
- 2-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethylamine;
- 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-methylamino-
- 10 ethanone;
- 1-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-3-methylamino-propan-1-one;
- [3-(7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-propyl]-methyl-amine;
- 15 7-Benzenesulfonyl-4-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine;
- Azetidin-3-yl-(7-benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-methanone;
- 4-Azetidin-3-ylmethyl-7-benzenesulfonyl-3,4-dihydro-2H-
- 20 benzo[1,4]oxazine;
- (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl-methanone;
- (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-piperidin-3-yl-methanone;
- 25 (7-Benzenesulfonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-piperidin-4-yl-methanone; and
- 7-Benzenesulfonyl-4-pyrrolidin-3-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine.

56. A method for preparing a compound of formula g;

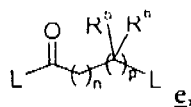


wherein $k, m, n, p, \text{Ar}, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$ and R^6 are as recited in claim 1, said method comprising:

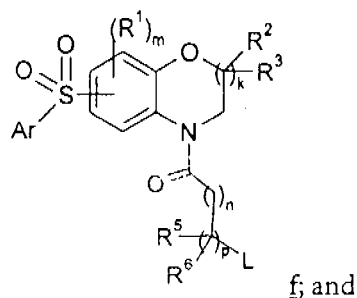
reacting a compound of the formula **d**



with an alkylating agent of formula **e**

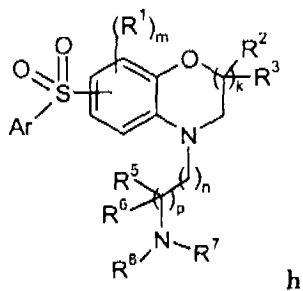


to provide a compound of formula **f**



reacting the compound of formula **f** with an amine HNR^7R^8 wherein R^7 and R^8 are as recited in claim 1, to yield said compound of formula **g**.

57. The method of claim 56, further comprising reducing the compound **g** to provide a compound of formula **h**:



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

5

59. Use of a compound of formula I according to claim 1 for the preparation of a medicament for treating a central nervous system disease state in a subject.

60. The use of Claim 59, 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.

61. Use of a compound of formula I according to claim 1 for the preparation of a medicament for treating a disorder of the gastrointestinal tract in a subject.

62. The invention as described hereinabove.

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 22967	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/010238	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 22.09.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.09.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D265/36 C07D413/04 C07D413/06 A61K31/536 A61P1/00 A61P25/00		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 6 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: ☒ 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 31.03.2006	Fecha de terminación de este reporte 05.09.2006	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE European Patent Office European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 -3016	Funcionario autorizado Megido, B Teléfono No. +31 70 340-	

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/010238

49

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

1-76 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-62 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"

99

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 1-62
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-62
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-62
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada



Re Item V.

1 Novedad (Artículo 33(2) PCT)

1.1 La presente solicitud satisface los criterios del Artículo 33(1) PCT, pues el objeto de las reivindicaciones 1-62 se considera novedoso en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

2 Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

2.1 La presente solicitud satisface los criterios del Artículo 33(1) PCT, pues el objeto de las reivindicaciones 1-62 se considera que involucra nivel inventivo en el sentido del artículo 33(3) PCT.

2.2 Se hace alusión

D1: WO 03/095434 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 Noviembre 2003 (2003-11-20).

2.3 El documento D1, que se considera representa el estado del arte más relevante para el objeto de la reivindicación independiente 1 de la presente solicitud, revela:

2.3.1 Derivado de Benzoxazina con afinidad al receptor 5-HT6 de acuerdo a la fórmula general (I) y composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de preparación de los mismos.

2.3.2 A partir de este, el objeto de la reivindicación independiente 1 difiere en que:

2.3.3 Los derivados de benzoxazina de la presente solicitud tienen afinidad selectiva no solo hacia el receptor 5-HT6, también por el 5-HT2A. La naturaleza de los sustituyentes del núcleo central de benzoxazina es diferente.

En la presente solicitud, el sustituyente en el átomo de nitrógeno puede ser un aminoalquil y la unión al átomo de nitrógeno puede lograrse *via* un residuo
-CH₂-, un -CO- o un -SO₂-.

En el documento del arte previo citado D1 el sustituyente **no** puede ser un aminoalquil y es unido *via* un residuo (amino)sulfonil.

En la presente solicitud, el anillo de fenilo tiene un sustituyente arilsulfonilo y también un sustituyente **opcional** heteroalquilo.

En el documento del arte previo citado D1 El anillo de fenilo tiene un sustituyente heterocíclico y también un sustituyente **opcional** de sulfonilo de (halo)alquilo.

- 2.3.4 El problema a ser resuelto en la presente invención puede ser considerado como:
- 2.3.5 Proveer de derivados de benzoxazina alternativos con afinidad selectiva hacia receptores 5HT asociados a desordenes del sistema nervioso central.
- 2.3.6 La solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud se considera que involucra nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) por las siguientes razones:
- 2.3.7 Partiendo de las enseñanzas del documento del arte previo mas cercano D1, no hay apuntadores o indicaciones que sugerirían a una persona versada en el arte modificar el patrón de sustitución del núcleo estructural de benzoxina en tres posiciones para alcanzar la afinidad deseada hacia los receptores 5-HT6 y 5-HT2A.
- Para una persona versada en el arte, no sería obvio escoger esta modificación de la estructura básica de benzoxazina para llegar a la solución propuesta en la presente solicitud.
- 2.3.8 Por tanto, el objeto de la reivindicación independiente 1 satisface los criterios del Artículo 33(1) PCT, pues este objeto se considera que involucra nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.
- 2.3.9 Las reivindicaciones 2-55 concernientes a realizaciones particulares de los novedosos e inventivos derivados de benzoxazina con afinidad selectiva por los receptores 5-HT6 y 5-HT2A de acuerdo a la fórmula general I de la presente aplicación. Por tanto, el objeto de estas reivindicaciones dependientes satisfacen los criterios del Artículo 33(1) PCT, pues este objeto se considera novedoso en el sentido del Artículo 33(2) PCT, e involucra nivel inventivo en el

sentido del Artículo 33(3) PCT.

- 2.4 La reivindicación independiente 56 y la reivindicación dependiente 57 concernientes a un método para preparar los novedosos e inventivos derivados de benzoxazina con afinidad selectiva por los receptores 5-HT6 y 5-HT2A de acuerdo a la fórmula general I de la presente solicitud.
- 2.5 La reivindicación independiente 58 concerniente a composiciones farmacéuticas que comprenden los novedosos en inventivos derivados de benzoxazina con afinidad selectiva por receptores 5-HT6 y 5-HT2A de acuerdo a la fórmula general I de la presente solicitud.
- 2.6 La reivindicación independiente 59 y la reivindicación dependiente 60 concernientes al uso de los novedosos e inventivos derivados de benzoxazina con afinidad selectiva por receptores 5-HT6 y 5-HT2A de acuerdo a la fórmula general I de la presente solicitud para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.
- 2.7 La reivindicación independiente 61 concerniente al uso de los novedosos e inventivos derivados de benzoxazina con afinidad selectiva por receptores 5-HT6 y 5-HT2A de acuerdo a la fórmula general I de la presente solicitud para la preparación de medicamentos para el tratamiento de desordenes en el tracto gastrointestinal.
- 2.8 La reivindicación independiente 62 concerniente al uso de los novedosos e inventivos derivados de benzoxazina con afinidad selectiva por receptores 5-HT6 y 5-HT2A de acuerdo a la fórmula general I de la presente solicitud y composiciones farmacéuticas, métodos de preparación y usos de los mismos.
- 2.9 Por tanto, el objeto de las reivindicaciones 56-62 satisface los criterios del Artículo 33(1) PCT, pues este objeto se considera novedoso en el sentido del Artículo 33(2) PCT e involucra nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

Serial 229670
F Hoffmann

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

34

Applicant's or agent's file reference Case 22967	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416																								
International application No. PCT/EP2005/010238	International filing date (day/month/year) 22.09.2005	Priority date (day/month/year) 30.09.2004																									
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D265/36 C07D413/04 C07D413/06 A61K31/536 A61P1/00 A61P25/00																											
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al																											
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 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: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 15%;">Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>				☒	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
☒	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 31.03.2006		Date of completion of this report 05.09.2006																									
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Megido, B Telephone No. +31 70 340-																									



37

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/010238

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

1-76 as originally filed

Claims, Numbers

1-62 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/EP2005/010238

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	1-62
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-62
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-62
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V.

1 Novelty (Article 33(2) PCT)

- 1.1 The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-62 is considered to be new in the sense of Article 33(2) PCT.

2 Inventive Step (Article 33(3) PCT)

- 2.1 The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-62 is considered to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

- 2.2 Reference is made to the following document:

D1: WO 03/095434 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 November 2003 (2003-11-20)

- 2.3 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art for the subject-matter of independent claim 1 of the present application, discloses:

2.3.1 Benzoxazine derivatives with 5-HT₆ receptor affinity according to general Formula (I) and pharmaceutical compositions, methods of use and methods of preparation thereof.

2.3.2 From this, the subject-matter of independent claim 1 differs in that:

2.3.3 The benzoxazine derivatives of the present application have selective affinity not only towards the 5-HT₆ receptor, but also for the 5-HT_{2A}. The nature of the substituents of the core structure of benzoxazine is different.
In the present application, the substituent at the nitrogen atom can be an aminoalkyl and the attachment to the nitrogen atom can be achieved *via* a -CH₂-, a -CO- or a -SO₂- residue.

In the cited prior art document D1 the substituent can **not** be an aminoalkyl and is attached *via* an (amino)sulfonyl residue.

In the present application, the phenyl ring has an arylsulfonyl substituent and also an **optional** heretoalkyl substituent.

In the cited prior art document D1 the phenyl ring has a heterocyclic substituent and also an **optional** (halo)alkyl sulfonyl substituent.

- 2.3.4 The problem to be solved by the present invention may be regarded as:
- 2.3.5 To provide alternative benzoxazine derivatives with selective affinity towards 5-HT receptors associated to central nervous system disorders.
- 2.3.6 The solution proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
- 2.3.7 Starting from the teaching of closest prior art document D1, there are no pointers or indications that would prompt a person skilled in the art to modify the substitution pattern of the core structure of benzoxazine in three positions to achieve the desired affinity towards 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptors.
For a person skilled in the art, it would not be obvious to choose this modification of the basic structure of benzoxazine to come to the solution proposed in the present application.
- 2.3.8 Therefore, the subject-matter of independent claim 1 meets the criteria of Article 33(1) PCT, because this subject-matter is considered to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.
- 2.3.9 Dependent claims 2-55 concern particular embodiments of the novel and inventive benzoxazine derivatives with selective affinity for 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptors according to general formula I of the present application. Therefore, the subject-matter of these dependent claims meet the criteria of Article 33(1) PCT, because this subject-matter is considered to be new in the sense of Article 33(2) PCT and to involve an inventive step in the

sense of Article 33(3) PCT.

- 2.4 Independent claim 56 and dependent claim 57 concern a method to prepare the novel and inventive benzoxazine derivatives with selective affinity for 5-HT6 and 5-HT2A receptors according to general formula I of the present application.
- 2.5 Independent claim 58 concerns pharmaceutical compositions comprising the novel and inventive benzoxazine derivatives with selective affinity for 5-HT6 and 5-HT2A receptors according to general formula I of the present application.
- 2.6 Independent claim 59 and dependent claim 60 concern the use of the novel and inventive benzoxazine derivatives with selective affinity for 5-HT6 and 5-HT2A receptors according to general formula I of the present application for the preparation of medicaments for treating central nervous system diseases.
- 2.7 Independent claim 61 concerns the use of the novel and inventive benzoxazine derivatives with selective affinity for 5-HT6 and 5-HT2A receptors according to general formula I of the present application for the preparation of medicaments for treating gastrointestinal tract disorders.
- 2.8 Independent claim 62 concerns the novel and inventive benzoxazine derivatives with selective affinity for 5-HT6 and 5-HT2A receptors according to general formula I of the present application and pharmaceutical compositions, methods of preparation and uses thereof.
- 2.9 Therefore, the subject-matter of claims 56-62 meet the criteria of Article 33(1) PCT, because this subject-matter is considered to be new in the sense of Article 33(2) PCT and to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

6

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

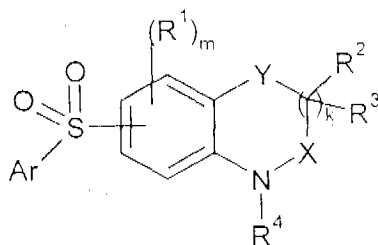
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

DERIVADOS Y USOS DE LA BENZOXAZINA Y LA QUINOXALINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de la fórmula I:



I;

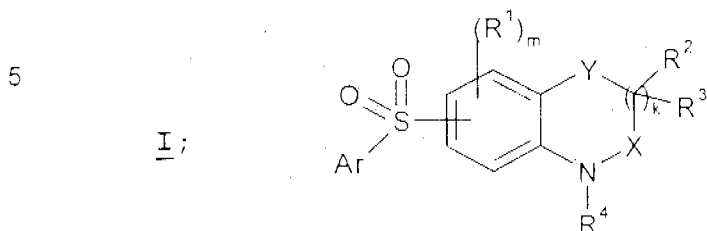
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
donde k, m, n, p, q, X, Y, Z, Ar, R¹, R², R³ y R⁴ son como se
10 ha definido aquí, así como métodos para la preparación de
los mismos, composiciones farmacéuticas que los contengan y
el uso de los mismos para la preparación de un medicamento.

DERIVADOS Y USOS DE LA BENZOXAZINA Y LA QUINOXALINA

62

Caso 22967

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula I sustituidos con benzoxazina y quinoxalina:



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

10 donde:

Ar es arilo,

X es -CH₂- o C=O;

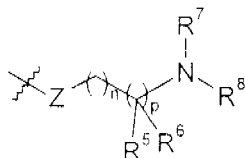
Y es O o NR^d, donde R^d es hidrógeno o alquilo;

k es 1 ó 2;

15 m va de 0 a 3;

cada R¹ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, -S(O)_q-R^b, -C(-O)-NR^cR^d, -SO₂-NR^cR^d, -N(R^e)-C(=O)-R^f, o -C(=O)-R^f, donde q va de 0 a 2, y R^b, R^c, R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^f es hidrógeno, alquilo, alcoxi o hidroxilo; R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R² y R³, junto con el átomo de carbono al que van unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de entre cuatro y seis miembros;

25



R^4 es el grupo de la fórmula;

Z es un enlace, $-(C=O)-$, o $-SO_2-$;

n va de 0 a 4;

p es 0 ó 1;

5 R^5 y R^6 son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo; y

R^7 y R^8 son cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo, $-(C=NR^g)-NR^hR^i$, o $-(CH_2)_2-NR^hR^i$, donde R^g , R^h y R^i cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos puede formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S, o uno de R^5 y R^6 junto con uno de R^7 y R^8 junto con los átomos a los que está unido puede formar un anillo
10 de cuatro a seis miembros;

así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones asociadas, el uso de los mismos para la preparación de medicamentos y métodos de preparación de los mismos.

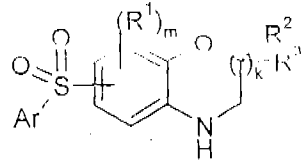
20 Las acciones de 5-hidroxitriptamina (5-HT) como el principal neurotransmisor modulador en el cerebro está mediada a través de familias de receptores llamadas 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, y 5-HT7. Basado en un alto nivel de mRNA del receptor 5-HT6 en el cerebro, se ha
25 establecido que el receptor 5-HT6 puede jugar un papel en la patología y tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. En particular, ligandos 5-HT2-selectivos y 5-HT6 selectivos han sido identificados como potencialmente

útiles en el tratamiento de ciertos trastornos del SNC como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maniaca, psicosis, epilepsia, trastornos obsesivo compulsivo, trastornos de humor, migra-
5 ña, enfermedad de Alzheimer (mejora de la memoria cogniti-
va), trastornos del sueño, trastornos alimentarios como anorexia, bulimia y obesidad, ataques de pánico, acatisia, síndrome de déficit de atención con hiperactividad (ADHD),
síndrome de déficit de atención (ADD), síndrome de absti-
10 nencia de drogas como cocaína, etanol, nicotina y benzodia-
zepinas, esquizofrenia, y también trastornos asociados con trauma espinal y/o daño craneal como hidrocefalia. Tales
compuestos también se esperan que sean de uso en el trata-
miento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI) como
15 trastorno funcional del intestino. Ver por ejemplo, B.L.
Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, páginas
1403-14120, D. R. Siblei et al., Mol. Pharmacol., 1993, 43,
320-327, A.J. Sleight et al., Neurotransmission, 1995, 11,
1-5, y A. J. Sleight et al., Serotonin ID Research Alert,
20 1997; 2(3), 115-8.

Mientras que algunos moduladores de 5-HT₆ y 5-HT_{2A} han sido descritos, continúa habiendo una necesidad de compues-
tos que son útiles en la modulación del receptor 5-HT₆, el receptor 5-HT_{2A}, o ambos.

25 La invención también proporciona métodos para preparar los compuestos mencionados. Los métodos en cuestión pueden comprender, en ciertas realizaciones:

reaccionar un compuesto de fórmula d

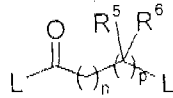


d,

5

donde k, m, Ar, R¹, R² y R³ son como se ha definido aquí,

con un agente alquilante de fórmula e



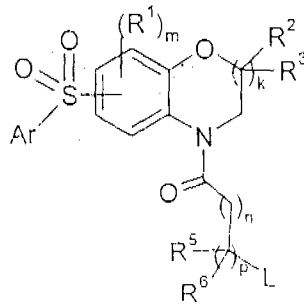
10

e,

donde n, p, R⁵ y R⁶ son como se ha definido aquí, y L es un grupo saliente convencional como se define más adelante, como por ejemplo halo o tosilo;

15

para proporcionar un compuesto de fórmula f

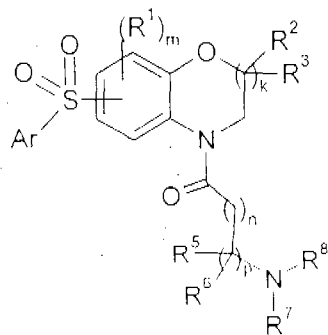


20

f; y

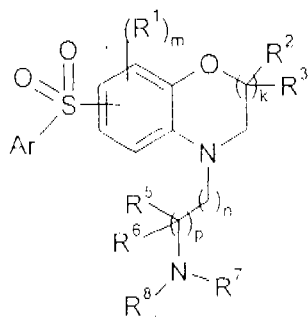
Reaccionar el compuesto de fórmula f con una amina HNR⁷R⁸ donde R⁷ y R⁸ son como se ha definido aquí, para proporcionar un compuesto de fórmula g

25



g.

El método puede comprender también la reducción del compuesto g para proporcionar un compuesto de fórmula h



h.

La invención además proporciona composiciones que comprenden compuestos de fórmula I, y el uso de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención para la preparación de medicamentos para tratar las enfermedades anteriormente mencionadas.

La invención proporciona compuestos quinolinona sustituidos, composiciones asociadas, el uso de los mismos para la preparación de medicamentos y métodos de preparación del mismo. En realizaciones específicas, la invención proporciona compuestos quinolinona piperazinil- sustituidos y composiciones farmacéuticas asociadas, y el uso del mismo para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (CNS) y

trastornos del tracto gastrointestinal.

Todas las publicaciones citadas en esta divulgación están incorporadas aquí por referencia en su totalidad.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes
5 términos usados en esta solicitud, incluyendo la especificación y reivindicaciones, poseen las definiciones dadas a continuación. Debe notarse que, tal como se usa en la especificación y las reivindicaciones anexas, las formas singulares de "un", "una," y "el" "la" incluyen referentes de
10 plural a menos que el contexto claramente lo dicte de otra manera.

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

"Alquilo" indica la porción de hidrocarburo saturado
15 monovalente lineal o ramificado, que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, con uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono (es decir, "C₁-C₆ alquilo"). Ejemplos de grupos alquilo incluye, pero no exclusivamente,
20 metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, así como aquéllos que están específicamente ilustrados por los ejemplos.

"Alquilenos" indica un radical hidrocarburo lineal saturado
25 saturado divalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado saturado divalente de tres a seis átomos de carbono, p.ej , metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pen-

75

tileno, así como aquéllos que están específicamente ilustrados por los ejemplos.

"Alquenileno" indica un radical hidrocarburo lineal no saturado divalente de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado saturado divalente de tres a seis átomos de carbono, p.ej., etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 2,2-dimetiletetileno, propenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, pentenileno, así como aquellos que están específicamente ilustrados por los ejemplos.

10 "Alcoxilo" indica una porción de fórmula $-\text{OR}$, donde R es una porción alquilo como se ha definido aquí. Ejemplos de porciones alcoxilo incluye, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, así como aquellos que están específicamente ilustrados por los ejemplos.

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

"Arilo" indica una porción hidrocarburo monovalente cíclica aromática que consta de un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido aquí. Entre los ejemplos de porciones arilo se incluye, pero no exclusivamente, fenilo, naftilo, naftalenilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilenedifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenedioxifenilo, etilenedioxifenilo.

fenilo, así como aquellos que están específicamente ilustrados por los ejemplos, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

"Arileno" indica un radical divalente arilo donde arilo es como se ha definido aquí. "Arileno" incluye, por ejemplo, orto-, meta- y para- fenileno (1,2-fenileno, 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, respectivamente), que puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido aquí.

"Arilalquilo" y "Aralquilo", que puede usarse intercambiabilmente, indica un radical

$-R^aR^b$ donde R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo como se ha definido aquí; p.ej., bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, así como aquéllos que están específicamente ilustrados por los ejemplos son ejemplos de arilalquilo.

"Cicloalquilo" indica una porción carbocíclica saturada compuesta por anillos mono- o bicíclicos. Un cicloalquilo puede opcionalmente estar sustituido con uno o más sustituyentes, donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a menos que se especifique de otra manera. Ejemplos de porciones cicloalquilo incluye, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, incluyendo derivados parcialmente no saturados de los mismos como ciclohexenilo, ciclopentenilo, así como aquellos que están específicamente ilustrados por los ejemplos.

"Cicloalquilalquilo" indica una porción de la fórmula

-R'-R'', donde R' es alquileo y R'' es cicloalquilo como se ha definido aquí.

"Heteroalquilo" indica un radical alquilo como se ha definido aquí donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo compuesto por $-OR^a$, $-NR^bR^c$, y $-S(O)_nR^d$ (donde n es un número entero de 0 a 2), con el entendimiento que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, donde R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente el uno del otro hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Entre los ejemplos representativos incluyen, pero no exclusivamente, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo, así como aquellos que están específicamente ilustrados por los ejemplos.

"Heteroarilo" indica un radical monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 12 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático que contiene uno, dos, o tres heteroá-

tomos en el anillo seleccionados de N, O, o S, siendo los
restantes átomos del anillo C, con el entendimiento que el
punto de unión del radical heteroarilo será en un anillo
aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente
5 sustituido como se ha definido aquí. Ejemplos de porciones
heteroarilo incluye, pero no se limitan a, imidazolilo,
oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo,
tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tio-
fenilo, furanilo, piranilo, piridilo, piridinilo, piridazi-
10 lo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoqui-
nolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo,
benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzo-
tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo,
isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalínilo, purini-
15 lo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridini-
lo, carbazolilo, azepínilo, diazepínilo, acridínilo y simi-
lares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de
los mismos.

"Heteroarileno" indica un radical heteroarilo divalen-
20 te donde el heteroarilo es como se ha definido aquí. El
"Heteroarileno" puede estar opcionalmente sustituido como
se ha definido aquí. "Heteroarileno" incluye, por ejemplo,
indolileno, pirimidinileno, así como aquéllos que están es-
pecíficamente ilustrados por los ejemplos.

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

"Haloalquilo" indica alquilo, como se ha definido

aquí, en el que uno o más hidrógenos han sido reemplazados con el mismo o diferente halógeno. Ejemplos de haloalquilos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoroalquilo (p.ej., $-\text{CF}_3$), y similares.

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

 "Heterociclilo" indica una porción monovalente saturada, compuesta por de uno a tres anillos, incorporando uno,
10 dos, o tres o cuatro heteroátomos (escogidos de nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido aquí. Ejemplos de porciones heterociclilo incluyen, pero no exclusivamente, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepini-
15 lo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolilidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihi-
20 dropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidrisoquinolinilo, así como aquéllos que están específicamente
25 ilustrados por los ejemplos, incluyendo parcialmente no saturados derivados de los mismos.

 "Opcionalmente sustituido", cuando se usa en asociación con "arilo", "arileno", fenilo", "fenileno", "heteroa-

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

"Grupo saliente" indica el grupo con el significado convencionalmente asociado con él en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupos saliente incluyen, pero no exclusivamente, halógeno, alcano- o arilensulfoniloxilo, como metanosulfoniloxilo, etanosulfoniloxilo, tiometilo, bencenosulfoniloxilo, tosiloxilo, y tieniloxilo, dihalofosfinoiloxilo, benziloxilo opcionalmente sustituido, isopropiloxilo, aciloxilo, y similares.

"Modulador" indica una molécula que interactúa con una diana. Las interacciones incluyen, pero no exclusiva-

mente, agonista, antagonista, y similares, como se ha definido aquí.

"Opcional" u "opcionalmente" indica que el evento subsecuentemente descrito o circunstancia puede ocurrir aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en que no.

"Estado de enfermedad" indica cualquier enfermedad, condición, síntoma, o indicación.

10 "Solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" indica que el solvente es inerte bajo las condiciones de reacción siendo descrito conjuntamente, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, dietil éter, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, y similares. A menos que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

25 "Farmacéuticamente aceptable" indica que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, que es generalmente seguro, no tóxico, ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto indica que son sales farmacéuticamente aceptables, como se

ha definido aquí, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen:

- 5 Sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares;
- o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido camforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenesulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, y similares;
- o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es reemplazado por un ión metálico, p.ej., un ión alcalino metálico, un ión alcalino térrreo, o un ión aluminio; o coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

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

Debería entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de solventes (solvatados) o formas cristalinas (polimorfos), como se ha definido aquí, de la misma sal de adición ácida.

"Grupo protector" se refiere al grupo que bloquea selectivamente un sitio de reacción en un compuesto multifuncional tal que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio de reacción sin protección en el sentido convencionalmente asociado con él en la química sintética. Algunos procesos de esta invención dependen de los grupos protectores para bloquear los átomos de oxígeno y/o nitrógeno reactivos presentes en los reactantes. Por ejemplo, los términos "grupo protector amino" y "grupo protector nitrógeno" se usan de forma intercambiable aquí y se refieren a aquellos grupos orgánicos cuya función es la de proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseadas durante los procesos sintéticos. Algunos ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero sin limitación, trifluoroacetilo, acetamida, bencil (Bn), benciloxycarbonil (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), y similares. Los expertos en la materia sabrán cómo

escoger un grupo para facilitar la eliminación y para hacer posible una resistencia a las siguientes reacciones.

"Solvatos" se refiere a las formas de adición del solvente que contienen o bien cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia para atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así, un solvato. Si el solvente es agua, la forma solvatada es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, la forma solvatada es un alcoholato. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una o más sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H_2O . Dicha combinación es capaz de formar uno o más hidratos.

El término "sujeto" se refiere a mamíferos y no-mamíferos. Los mamíferos implican cualquier miembro de la clase *mammalia*, incluyendo, pero no exclusivamente, humanos; los primates no-humanos, como los chimpancés y otros simios y especies de monos; los animales de granja, como el ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, como ratas, ratones, y cobayas; y similares. Los ejemplos de no-mamíferos incluyen, pero no exclusivamente, aves y similares. El término "sujeto" no denota una edad o género concretos.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de compuesto que, al ser administrada a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficien-

te para tener efecto sobre dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará en función del compuesto, del estado de enfermedad a tratar, la gravedad, la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la ruta y la forma de administración, el juicio del profesional médico o veterinario que lleva el caso, y otros factores.

Los términos "aquéllos antes definidos" y "aquéllos que aquí se definen", cuando se refieren a una variable, incorporan por referencia la definición amplia de la variable, así como las definiciones preferida, preferente e idónea, en caso de que las haya.

Los términos "tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluyen:

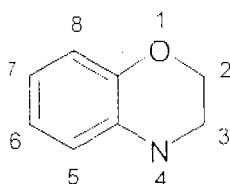
(i) eliminar el estado de enfermedad, evitando el estado de enfermedad, esto es, lo que causa los síntomas clínicos del estado de enfermedad para que no se desarrolle en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero no experimenta o muestra todavía los síntomas del estado de enfermedad.

(ii) inhibir el estado de enfermedad, esto es, frenar el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o

(iii) mitigar el estado de enfermedad, es decir, causar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

Los términos "tratando", "poniendo en contacto" y "haciendo reaccionar", cuando se refieren a una reacción química implican añadir o mezclar dos o más reactivos bajo las condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Hay que apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar de la combinación de dos reactivos que se hayan añadido inicialmente, esto es, puede haber uno o más productos intermedios que se produzcan en la mezcla que finalmente lleva a la formación del producto indicado y/o deseado.

En general, la nomenclatura utilizada en esta aplicación está basada en AUTONOMTM v.4.0, un computerizado sistema del Instituto Beilstein para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Por conveniencia, la numeración de la IUPAC de las posiciones de los compuestos de bezoxazina representativos descritos aquí se muestra en la fórmula:

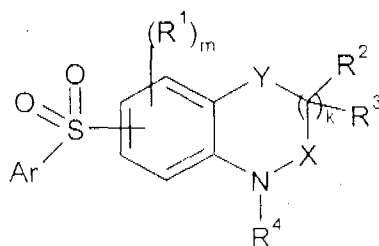


Las estructuras químicas que se muestran aquí fueron preparadas utilizando la versión 2.2 de ISIS[®]. Cualquier valencia abierta que aparezca en átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras de aquí indica la presencia de un hidrógeno. Donde hay presente un centro quiral en una estructura pero no se muestra un enantiómero específico, la

estructura rodea ambos enantiómeros asociados con el centro quiral.

Tal como se ha mencionado antes, la invención proporciona compuestos de la fórmula I:

5



I;

10 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
donde:

$$X \text{ es } -CH_2- \text{ o } C=O;$$

Y es O o NR^a, donde R^a es hidrógeno o alquilo;

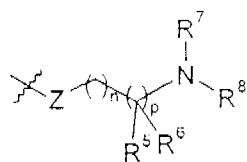
 $k \leq 1 \cdot 6 \cdot 2;$

15 m va de 0 a 3;

cada R^1 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, $-S(O)_q-R^b$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^eR^d$, $-N(R^e)-C(=O)-R^f$, o $-C(=O)-R^f$, donde q va de 0 a 2, R^b , R^c , R^d y R^e es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^f es hidrógeno, alquilo, alcoxi o hidroxilo;

R^2 y R^1 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de cuatro a seis miembros;

25



R^4 es un grupo de fórmula;

Z es un enlace, $-(C=O)-$, o $-SO_2-$;

n va de 0 a 4;

p es 0 ó 1;

5 R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y

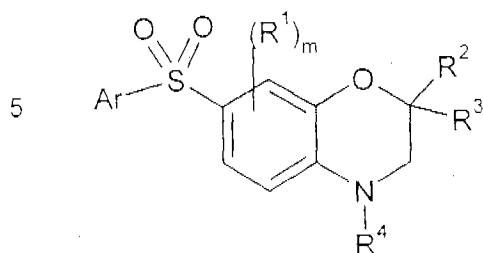
R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, $-(C=NR^g)-NR^hR^i$, o $-(CH_2)_2-NR^hR^i$ donde R^g , R^h y R^i son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S, o uno de R^5 y R^6 junto con un R^7 o R^8 junto con los átomos a los que van unidos pueden formar un anillo de cuatro a seis miembros;

15 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

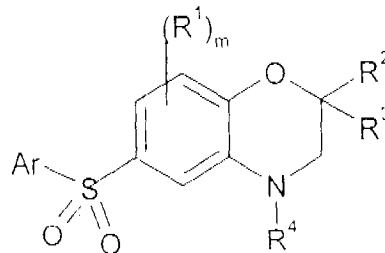
Debería comprenderse que el alcance de esta invención incluye no sólo los diferentes isómeros que pueden existir, sino que también varias mezclas de isómeros que puedan formarse. Además, el alcance de la presente invención también incluye solvatos y sales de los compuestos de la fórmula I.

25 En muchas realizaciones de la fórmula I, k es 1. En los compuestos de fórmula I, X es preferiblemente $-CH_2-$. En algunas realizaciones de la fórmula I, Y puede ser O, mientras que en otras realizaciones, Y puede ser N. Preferiblemente Y es O. En muchas realizaciones de la fórmula I, Z es $-(C=O)-$ o un enlace.

Los compuestos de la invención pueden, en ciertas realizaciones, ser de fórmula IIa o IIb:



IIa;



IIb;

donde m, R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha definido aquí.

10 En ciertas realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb, R² y R³ son ambos hidrógeno, mientras que en algunas realizaciones R² y R³ son ambos alquilo, y en otras realizaciones uno de R² y R³ es hidrógeno y el otro es alquilo. En muchas realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb, Ar es arilo co-
15 mo fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido, y más específicamente fenilo opcionalmente sustituido. En realizaciones donde Ar es heteroarilo, Ar puede ser tienilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido.

20 En ciertas realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb, Z es -C(=O)-. En tales realizaciones, n y p pueden ser ambos 0. En realizaciones específicas, R⁷ puede ser hidrógeno mientras R⁸ es -(C=NR^d)-NR^eR^f. En otras realizaciones R⁷ puede ser hidrógeno mientras R⁸ es -(CH₂)₂-NR^gR^h.

25 En algunas realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb donde Z es -C(=O)-, n es 0 y p es 1. En tales realizaciones R⁵ y R⁶ pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R⁷ y R⁸ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o

alquilo. En aún otras realizaciones uno de R^5 y R^6 y uno de R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cuatro a seis miembros. 82.

En aún otras realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb donde Z es $-C(=O)-$, n es 1 y p es 1. En tales realizaciones R^5 y R^6 pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R^7 y R^8 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En aún otras realizaciones uno de R^5 y R^6 y uno de R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cuatro a seis miembros. En realizaciones específicas uno de R^5 y R^6 y de R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo imidazolinilo. 10

En ciertas realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb, Z es un enlace. En tales realizaciones, n puede ser 0, mientras p es 1. En realizaciones específicas, uno de R^5 y R^6 y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cuatro a seis miembros. 15

En otras realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb donde Z es un enlace, n es 1 y p es 1. En tales realizaciones R^5 y R^6 pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R^7 y R^8 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En aún otras realizaciones uno de R^5 y R^6 y uno de R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cuatro a seis miembros. En realizaciones específicas uno de R^5 y R^6 y uno de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo imidazolinilo. 20 25

En aún otras realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb donde Z es un enlace, n es 2 y p es 1. En tales realizaciones R⁵ y R⁶ pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R⁷ y R⁸ pueden ser cada uno independientemente
5 hidrógeno o alquilo.

En aún otras realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb donde Z es un enlace, n es 3 y p es 1. En tales realizaciones R⁵ y R⁶ pueden ser ambos hidrógeno, mientras en otras realizaciones R⁷ y R⁸ pueden ser cada uno independien-
10 temente hidrógeno o alquilo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb, R⁴ puede ser: aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; imidazolinilalquilo; imidazolilalquilo; piperidinilo; pirrolidinilo; acetidinilo; piridinilo; piperidinilalquilo; pirrolidinilalquilo; azetidinilalquilo; aminoalquilcarbonilo; alquilaminoalquilcarbonilo; dialquilaminoalquilcarbonilo; imidazolinilalquilcarbonilo; imidazolilalquilcarbonilo; aminoalquilaminocarbonilo; guanidinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo; pirrolidinilcarbonilo; azetidinilcarbonilo; piridinilcarbonilo; piperidinilalquilcarbonilo; pirrolidinilalquilcarbonilo; o acetidinilalquilcarbonilo.
15
20

En ciertas realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb, R⁴ puede ser: aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; imidazolinilalquilo; imidazolilalquilo; piperidinilo; pirrolidinilo; piridinilo; acetidinilalquilo; aminoalquilcarbonilo; alquilaminoalquilcarbonilo; dialquilaminoalquilcarbonilo; imidazolinilalquilcarbonilo; aminoalqui-
25

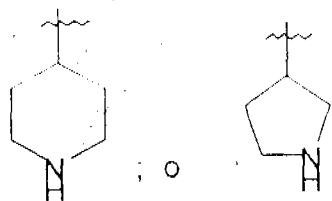


15



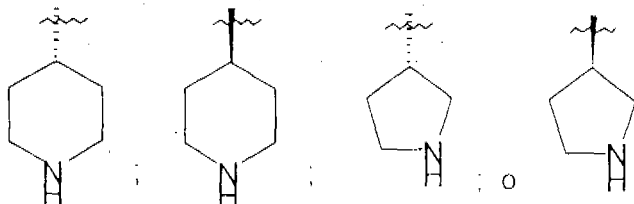
En ciertas realizaciones de las fórmulas I, IIa y IIb,

R⁴ es:



5

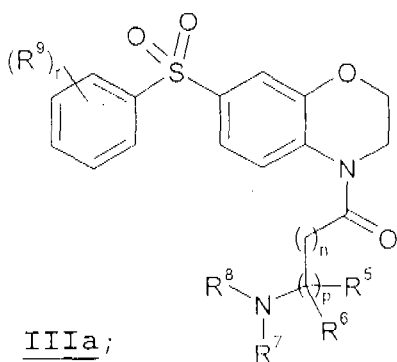
En realizaciones específicas de las fórmulas I, IIa y IIb, R⁴ es:



10

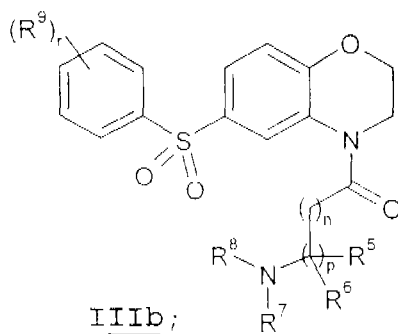
En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser de fórmula IIIa o IIIb:

15



20

IIIa;



IIIb;

donde:

r es de 0 a 4;

cada R⁹ independientemente es halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ciano, -S(O)_s-R^j, -C(=O)-NR^kR^m,
 25 -SO₂-NR^kR^m, -N(Rⁿ)-C(=O)-R^p, o -C(=O)-R^p, donde s es de 0 a 2, R^j, R^k, R^m y Rⁿ cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo, y R^p es hidrógeno, alquilo, alcoxilo o hidroxilo; y n, p, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se ha definido aquí.

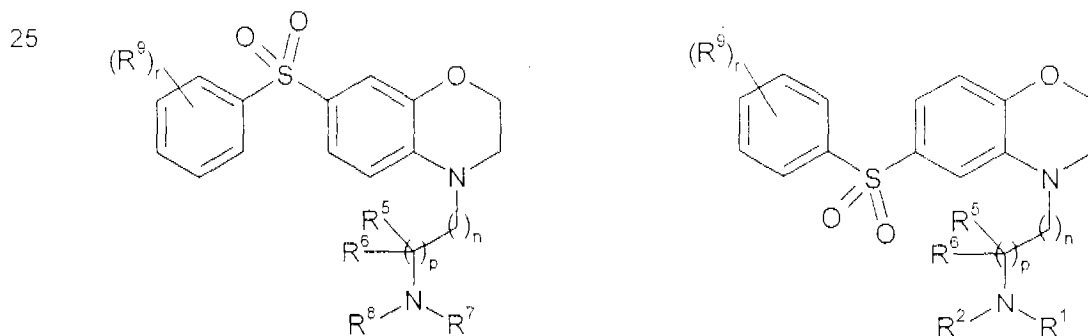
En ciertas realizaciones de las fórmulas IIIa y IIIb, r es 0 o 1 y R^9 es halo, alquilo, alcoxilo o haloalquilo.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIIa y IIIb, n y p pueden ser ambos 0. En tales realizaciones, R^7 puede ser hidrógeno mientras R^8 es $-(C=NR^d)-NR^eR^f$. En otras realizaciones R^7 puede ser hidrógeno mientras R^8 es $-(CH_2)_p-NR^gR^h$.

En algunas realizaciones de las fórmulas IIIa y IIIb, n es 0 y p es 1. En tales realizaciones R^5 y R^6 pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R^7 y R^8 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En aún otras realizaciones uno de R^5 y R^6 y uno de R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cuatro a seis miembros.

En aún otras realizaciones de las fórmulas IIIa y IIIb, n es 1 y p es 1. En tales realizaciones R^5 y R^6 pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R^7 y R^8 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En aún otras realizaciones uno de R^5 y R^6 y uno de R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cuatro a seis miembros. En realizaciones específicas uno de R^5 y R^6 y de R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo imidazolinilo.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser de fórmula IVa o IVb:



IVa;

IVb;

donde n , p , r , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se ha definido aquí.

5 En ciertas realizaciones de las fórmulas IVa e IVb, r es 0 o 1 y R^9 es halo, alquilo, alcoxilo o haloalquilo.

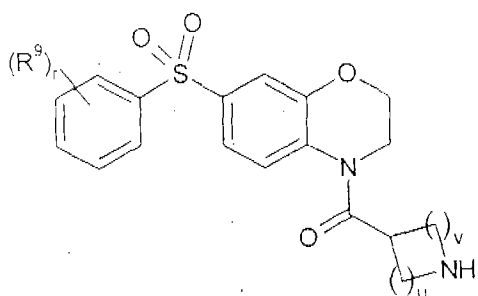
En ciertas realizaciones de las fórmulas IVa y IVb, n puede ser 0, mientras que p es 1. En tales realizaciones uno de R^5 y R^6 y uno de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los
10 que están unidos, forman un anillo de cuatro a seis miembros.

En otras realizaciones de las fórmulas IVa y IVb, n es 1 y p es 1. En tales realizaciones, R^5 y R^6 pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R^7 y R^8 pueden ser cada
15 uno independientemente hidrógeno o alquilo. En aún otras realizaciones uno de R^5 y R^6 y uno de R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cuatro a seis miembros. En realizaciones específicas, uno de R^5 y R^6 y uno de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están uni-
20 dos, forman un anillo imidazolinilo.

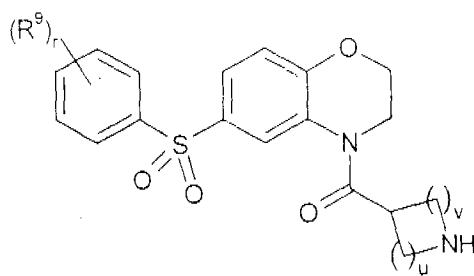
En aún otras realizaciones de las fórmulas IVa y IVb, n es 2 y p es 1. En tales realizaciones R^5 y R^6 pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R^7 y R^8 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

25 En aún otras realizaciones de las fórmulas IVa y IVb, n es 3 y p es 1. En tales realizaciones R^5 y R^6 pueden ser ambos hidrógeno, mientras que en otras realizaciones R^7 y R^8 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser de fórmula Va o Vb:



Va;



Vb;

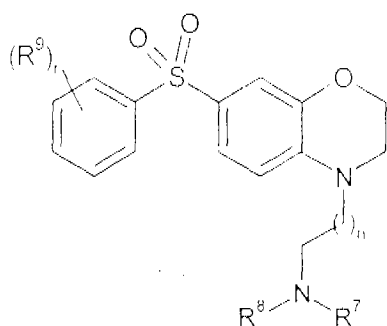
donde:

- 5 u y v son cada uno independientemente 1 ó 2; y
r y R⁹ son como se ha definido aquí.

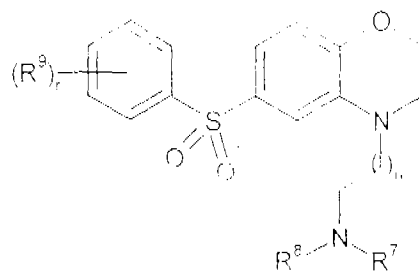
En ciertas realizaciones de las fórmulas Va y Vb, r es 0 ó 1 y R⁹ es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

- En ciertas realizaciones de las fórmulas Va y Vb, u y
10 v son 1. En otras realizaciones, uno de u y v es 1 mientras que el otro es 2. En aún otras realizaciones u y v son ambos 2.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser de fórmula VIa o VIb:



VIa;



VIb; y

donde n, r, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se ha definido aquí.

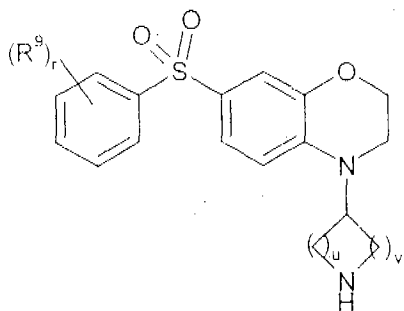
En ciertas realizaciones de las fórmulas Via y Vib, r es 0 ó 1 y R^9 es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas Via y Vib, n es 1. En tales realizaciones R^5 y R^6 pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R^7 y R^8 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

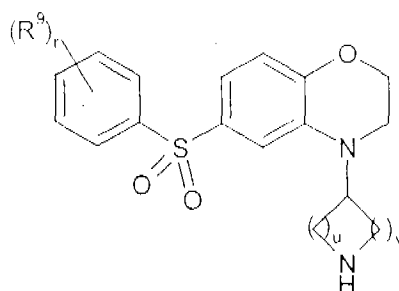
En otras realizaciones de las fórmulas Via y Vib, n es 2. En tales realizaciones R^5 y R^6 pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R^7 y R^8 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas Via y Vib, n es 3. En tales realizaciones R^5 y R^6 pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones R^7 y R^8 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser de fórmula VIIa o VIIb:



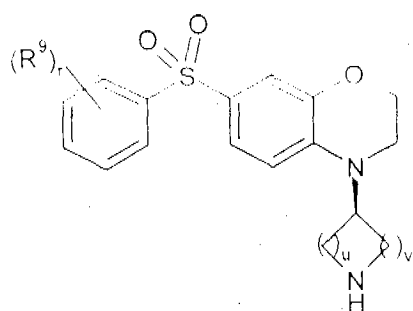
VIIa;



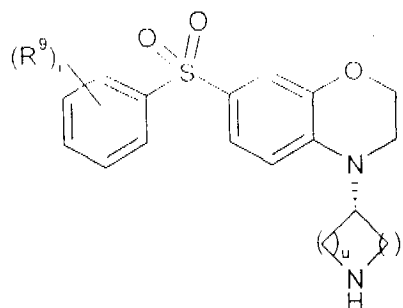
VIIb;

donde u , v , r y R^9 son como se ha definido aquí.

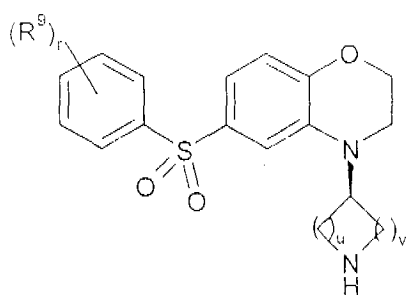
En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser de fórmula VIIai, VIaii, VIIbi o VIIbii:



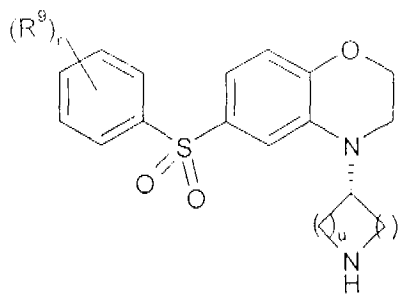
VII Iai;



VII Iaii



VII Ibi;



VII Ibii

donde u, v, r y R^9 son como se ha definido aquí.

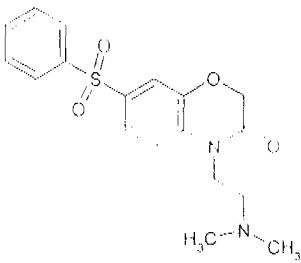
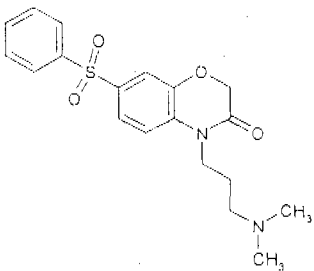
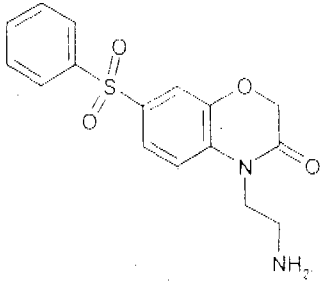
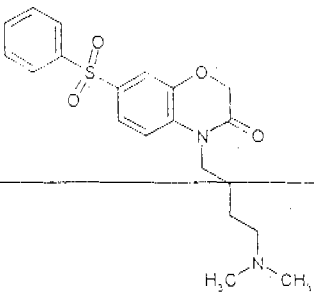
5 En ciertas realizaciones de las fórmulas VII Ia, VII Ib, VII Iai, VII Iii, VII Ibi, VII Ibii, r es 0 ó 1 y R^9 es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

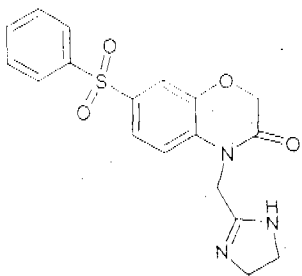
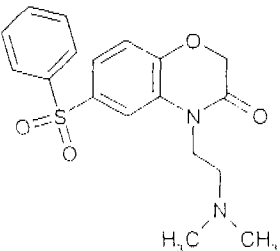
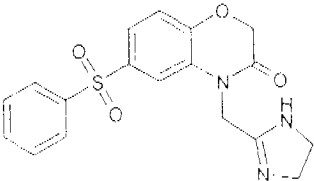
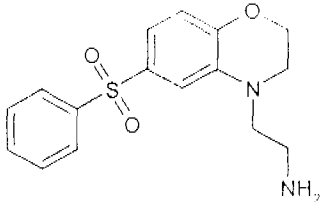
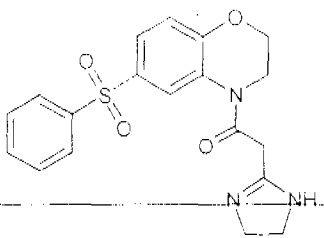
En ciertas realizaciones de las fórmulas VII Ia, VII Ib, VII Iai, VII Iii, VII Ibi, VII Ibii, u y v son 1. En otras realizaciones, uno de u y v es 1 mientras que el otro es 2. En aún
10 otras realizaciones u y v son ambos 2.

Donde cualquiera de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es aquí un alquilo o contiene una fracción alquilo. Dicho alquilo es preferiblemente un alquilo inferior, es decir,
15 un C_2 - C_6 alquilo, y preferentemente un C_1 - C_4 alquilo.

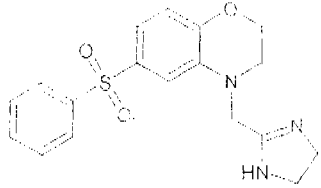
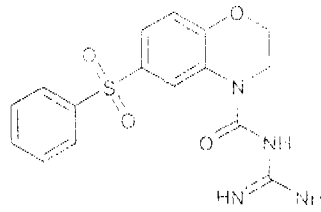
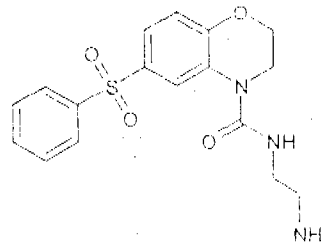
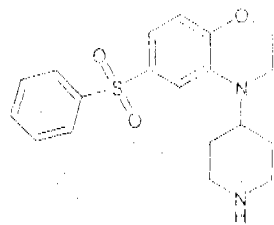
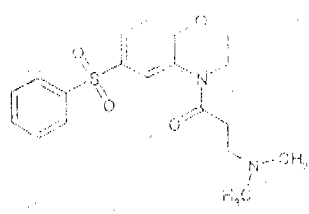
Los compuestos representativos de acuerdo con la invención se muestran en la Tabla 1, junto con su punto de fusión o su espectro de masa M+H, y los ejemplos experimentales (posteriormente descritos) asociados con cada compuesto. Los puntos de fusión se muestran en las sales de clorhidrato correspondientes, a menos que se especifique lo contrario.

TABLA 1

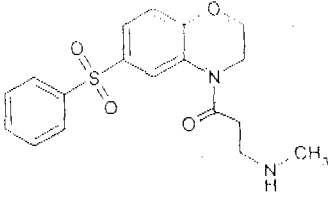
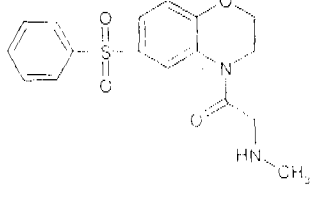
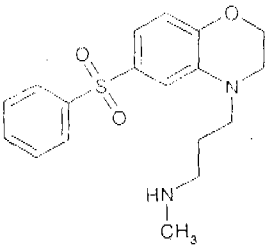
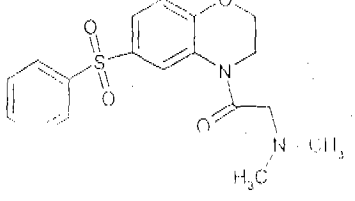
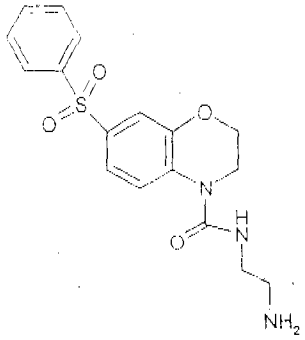
#	Estructura	Nombre	PF °C/ M+H	Ejem- plo
1		7-Bencenosulfonil-4-(2-dimetilamino-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	232,9- 235,3°C	1
2		7-Bencenosulfonil-4-(3-dimetilamino-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	194,0- 196,1°C	1
3		4-(2-Amino-etil)-7-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	206,9- 209,1°C	3
4		7-Bencenosulfonil-4-(4-dimetilamino-butil)-4H-	179,0- 180,0°C	1

#	Estructura	Nombre	PF °C/ M+H	Ejem- plo
		benzo[1,4]oxazin-3-ona		
5		7-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	113,7- 116,0°C	2
6		6-Bencenosulfonil-4-(2-dimetilamino-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	204,0- 206,9°C	1
7		6-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	250,0- 257,0°C	2
8		2 (6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina	242,9- 245,9°C	5
9		1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-	202,3- 203,6°C	6

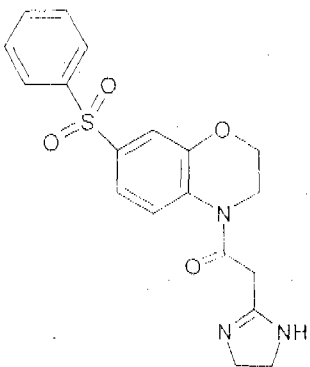
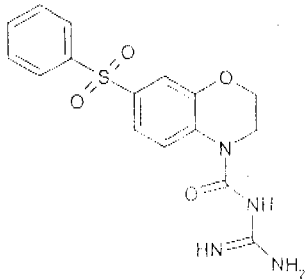
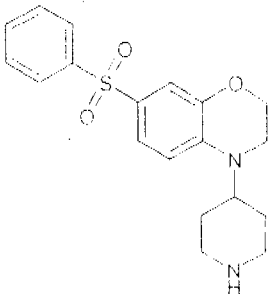
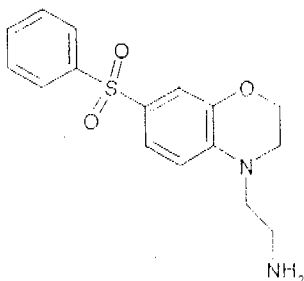
94

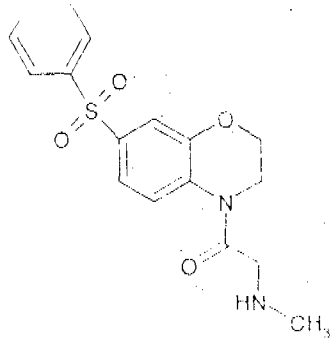
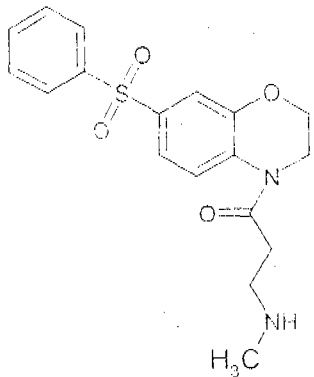
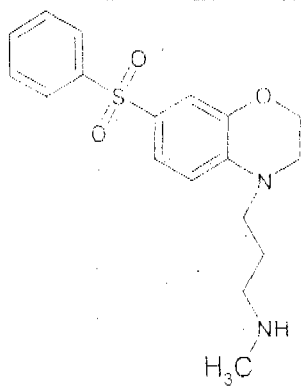
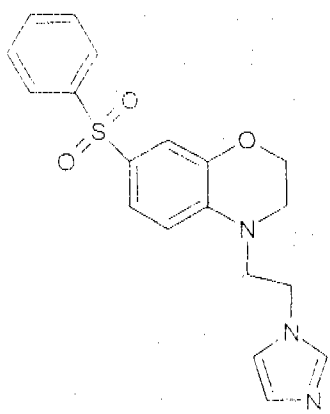
#	Estructura	Nombre	PF °C/ M+H	Ejem- plo
		imidazol-2-il)-etanona		
10		6-Bencenosulfonil-4 (4,5-dihidro-1H- imidazol-2-ilmetil)- 3,4-dihidro-2H- benzo[1,4]oxazina	114,0- 116,1°C	2
11		N-(6-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- carbonil)-guanidina	148,5- 151,6°C	7
12		Ácido (2-amino-etil)- amida 6- Bencenosulfonil-2,3- dihidro- benzo[1,4]oxazin-4 carboxílico	172,4- 181,3°C	8
13		6-Bencenosulfonil-4 piperidin-4-il-3,4- dihidro-2H- benzo[1,4]oxazina	147,0- 149,8°C	11
14		1-(6-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- il)-3-dimetilamino- propan-1-ona	81,0- 82,0°C	9

95

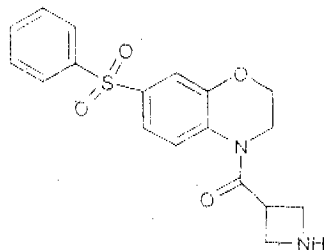
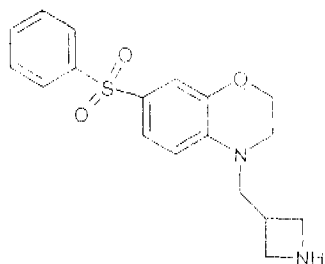
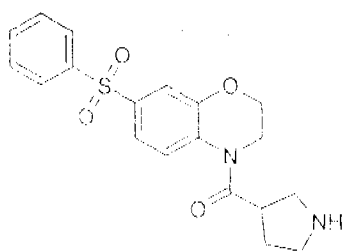
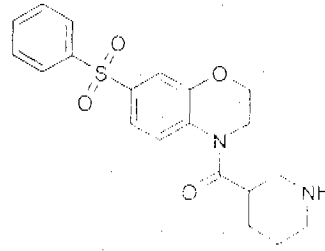
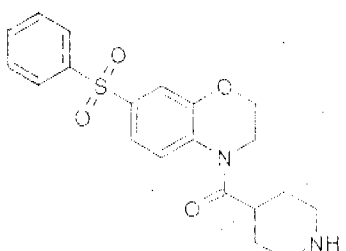
#	Estructura	Nombre	PF °C/ M+H	Ejem- plo
15		1-(6-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- il)-3-metilamino- propan-1-ona	208,3- 214,7°C	9
16		1-(6-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- il)-2-metilamino- etanona	233,0- 235,5°C	9
17		[3-(6-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- il)-propil]-metil- amina	235,1- 236,9°C	9
18		1-(6-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- il)-2-dimetilamino- etanona	199,0- 203,0°C	9
19		Ácido (2-amino etil)- amida 7- bencenosulfonil-2,3- dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- carboxílico	220,9- 221,3°C	8

40

#	Estructura	Nombre	PF °C/ M+H	Ejem- plo
20		1-(7-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- il)-2-(4,5-dihidro-1H- imidazol-2-il)-etanona	44,0- 47,0°C	6
21		N-(7-Bencenosulfonil - 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- carbonil)-guanidina	61,2- 67,3°C	7
22		7-Bencenosulfonil-4- piperidin-4-il-3,4- dihidro-2H- benzo[1,4]oxazina	251,9- 253,2°C	11
23		2-(7-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- il)-etilamina	261,0- 265,1°C	4

#	Estructura	Nombre	PF °C/ M+H	Ejem- plo
24		1-(7-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- il)-2-metilamino etanona	219,9- 220,9°C	10
25		1-(7-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- il)-3-metilamino- propan-1-ona	361 (M+H)	9
26		[3-(7-Bencenosulfonil- 2,3-dihidro- benzo[1,4]oxazin-4- il)-propil] metil- amina	188,3- 193,2°C	9
27		7-Bencenosulfonil-4- (2-imidazol-1-il- etil)-3,4-dihidro-2H- benzo[1,4]oxazina	61,5- 64,4°C	10

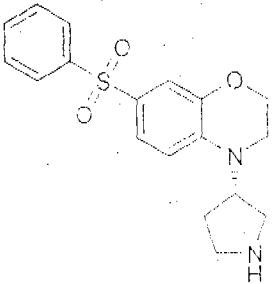
99

#	Estructura	Nombre	PF °C/ M+H	Ejem- plo
28		Acetidin-3-il-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-metanona	182,0- 186,6°C	9
29		4-Acetidin-3-ilmetil-7-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina	194,9- 196,0°C	9
30		(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-pirrolidin-3-il-metanona	373 (M+H)	9
31		(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin 4 il)-piperidin-3-il-metanona	387 (M+H)	9
32		(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-4-il-metanona	387 (M+H)	9

609

#	Estructura	Nombre	PF °C/ M+H	Ejem- plo
33		7-Bencenosulfonil-4-pirrolidin-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina	345 (M+H)	12
34		7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-piridin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina	381 (M+H)	13
35		7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina	388 (M+H)	13
36		7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina	402 (M+H)	13
37		(R)-7-Bencenosulfonil-4-pirrolidin-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina	138,5- 140,0°C	13

100

#	Estructura	Nombre	PF °C/ M+H	Ejem- plo
38		(S)-7-Bencenosulfonil- 4-pirrolidin-3-il-3,4- dihidro-2H- benzo[1,4]oxazina	145,3- 146,9°C	13

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

5 Aún otro aspecto de la invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de un estado de enfermedad del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto. El estado de enfermedad puede incluir, por ejemplo, psicosis,
10 esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno de déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Huntington.

15 Aún otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención para la preparación de un medicamento útil para tratar un trastorno del tracto gastrointestinal en un sujeto.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un
20 método para producir un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención pueden ser varios métodos mostrados en los esquemas de reacciones sintéticas ilustrados y descritos a continuación.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados para preparar estos compuestos están generalmente disponibles en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se prepararan usando métodos conocidos por aquellos expertos en la materia siguiendo los procedimientos descritos en algunas referencias como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1939, Volúmenes 1-5 y Suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40.

Los siguientes esquemas de reacciones sintéticas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados, y pueden realizarse en ellos varias modificaciones y se sugiere a los expertos en la materia tras ser referidos a las divulgaciones contenidas en esta solicitud.

Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de las reacciones sintéticas pueden aislarse y purificarse, si se desea, utilizando las técnicas convencionales, incluyendo, con valor enumerativo pero no restrictivo, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse por métodos convencionales, incluyendo los datos espectrales y las constantes físicas.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas aquí se llevan a cabo preferiblemente bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica a una temperatura de reacción entre -78°C y 150°C , preferentemente entre 0°C y 125°C , e idóneamente y convenientemente a temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 20°C .

El siguiente esquema A ilustra un procedimiento sintético útil para preparar los compuestos de la invención, donde L es un grupo saliente que puede ser el mismo o diferente en cada ocurrencia, y k, m, n, p, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son como se ha definido aquí. Se conoce numerosas rutas sintéticas para benzoxazinas y pueden usarse para preparar los compuestos de la invención y el procedimiento del esquema A es únicamente a modo de ejemplo. Los ejemplos específicos del procedimiento del esquema A se proporcionan en la siguiente sección experimental.

20

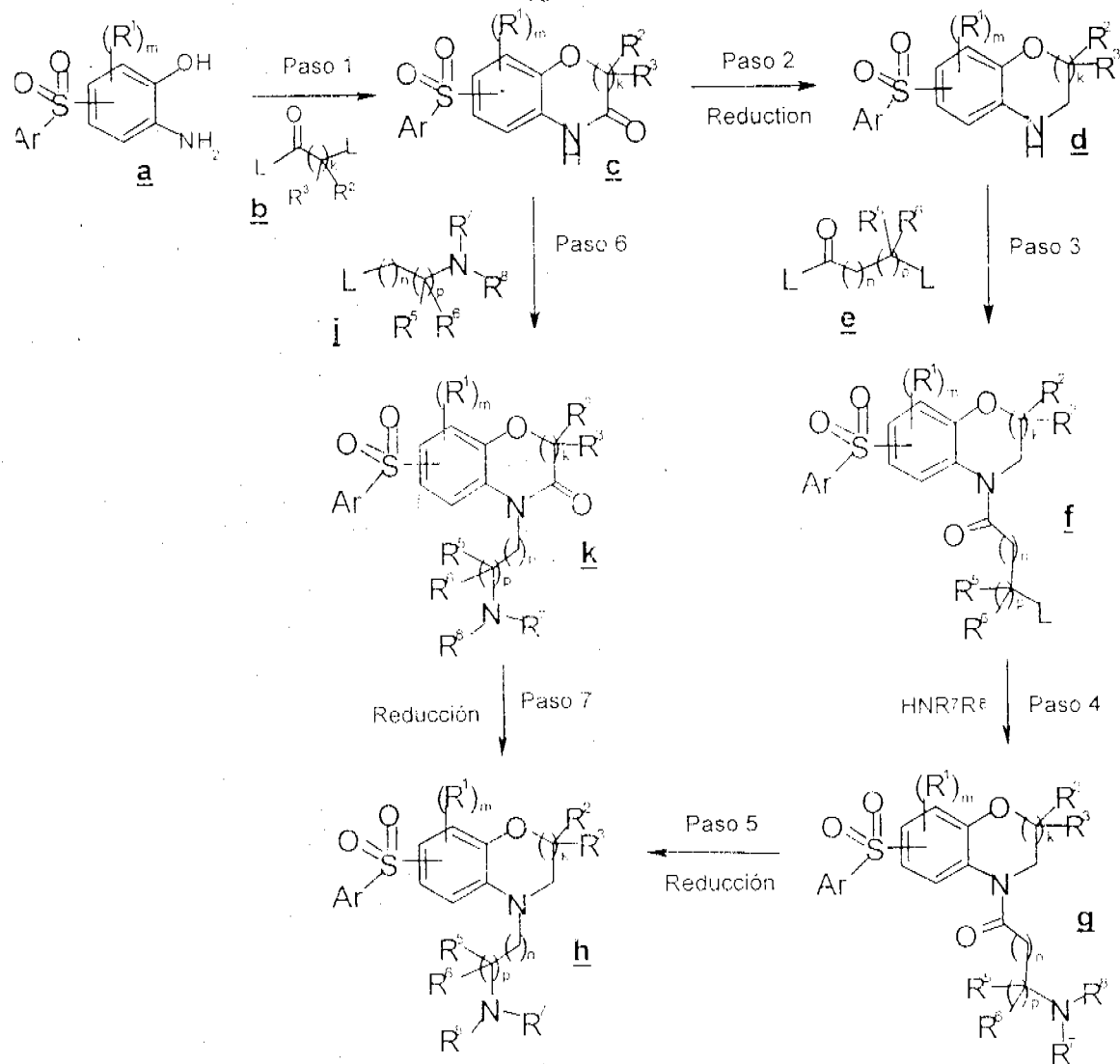
25

102

5

10

15



ESQUEMA A

En el paso 1 del esquema A, se trata el compuesto **a**,
 20 arilsulfonil aminofenol, con el compuesto acilo **b** para pro-
 porcionar arilsulfonil benzoxazinona **c**. El arilsulfonil
 aminofenol **a** puede prepararse mediante varios procedimientos
 conocidos. Las síntesis ejemplares de arilsulfonil aminofe-
 noles se describen por Makosza et al. en *Journal of Organic*
 25 *Chemistry*, 63(3) 1998, 4199-4208. Cada L puede ser indepen-
 dientemente cualquier grupo saliente, como el halo, tosilo
 y similares. La selección del compuesto acilo **b** adecuado
 permite la preparación de benzoxazinas de seis miembros (**k**

= 1) y siete miembros ($k=2$) con una gran variedad de sustituyentes R^2 y R^3 posibles. Por ejemplo, el cloruro de 2-cloroacetilo proporciona una benzoxazina de seis miembros con R^2 y R^3 siendo hidrógeno, el cloruro de 3-cloropropionilo proporciona una benzoxazina de siete miembros con R^2 y R^3 siendo hidrógeno, el cloruro de 2-bromo-2-metil-propionilo proporciona una benzoxazina de seis miembros con R^2 y R^3 siendo ambos metilo, y el cloruro de 2-bromobutanoilo proporciona una benzoxazina de seis miembros donde uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es etilo.

En el paso 2, el compuesto c arilsulfonil benzoxazina sufre una reducción para proporcionar arilsulfonil benzoxazina d. Esta reducción puede realizarse, por ejemplo, utilizando borano o un complejo de borano en condiciones de solvente seco polar aprótico, seguido por un tratamiento con ácido.

En el paso 3, se realiza una N-acilación por el tratamiento de la arilsulfonil benzoxazina d con un compuesto acilo e, para proporcionar una N-acil arilsulfonil benzoxazina f, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención. El compuesto acilo e, puede ser cualquier grupo saliente, como el halo o tosilo. El compuesto acilo e puede incluir, por ejemplo, el cloruro de 2-cloroacetilo, el cloruro de 3-cloropropionilo proporciona una benzoxazina de siete miembros con R^2 y R^3 como hidrógeno, el cloruro de 2-bromo-2-metil-propionilo, el cloruro de 2-bromobutanoilo, y similares. La reacción de acilación del

paso 3 puede realizarse bajo condiciones de un solvente polar en presencia de una base de fuerza intermedia.

En el paso 4, la N-acil arilsulfonil benzoxazina f, se trata con la amina HNR^7R^8 para proporcionar una aminoacil benzoxazina compuesta g. El compuesto g es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención. La reacción de aminación del paso 4 puede ser llevada a cabo en metanol o en otro solvente prótico polar.

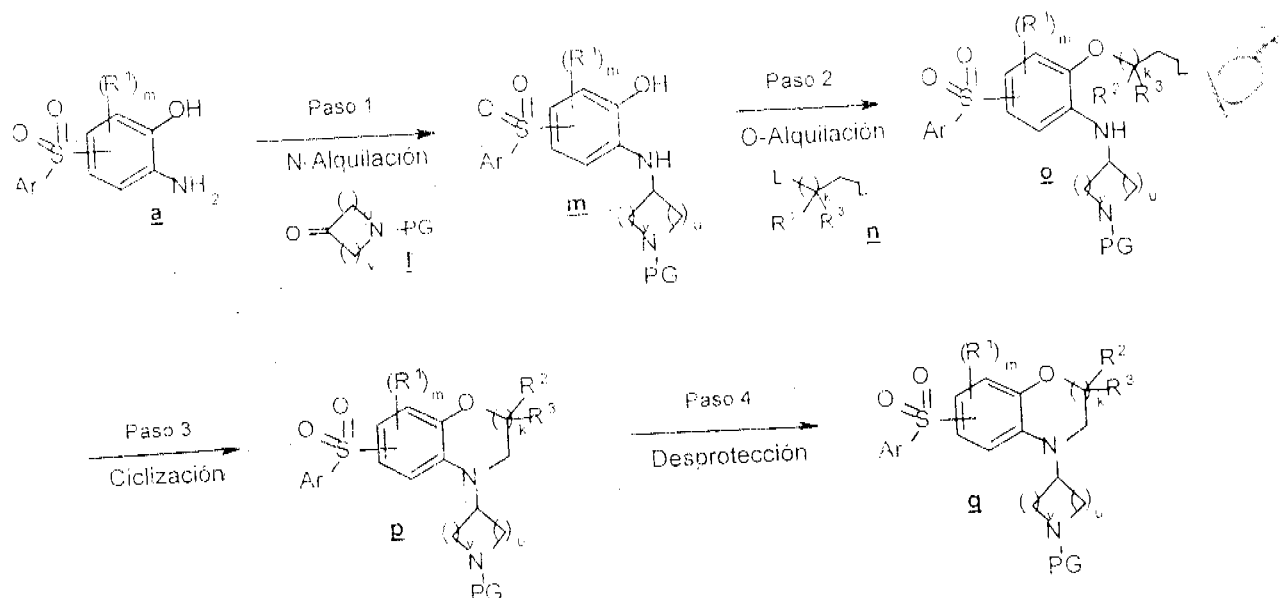
En el paso 5 opcional, el compuesto g de aminoacil benzoxazina puede sufrir una reducción para proporcionar el compuesto h benzoxazina, que es también un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención. Esta reducción puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando borano o un complejo borano, bajo condiciones de solvente aprótico polar seco, seguido por un tratamiento con ácido.

En un procedimiento alternativo, los pasos 2 hasta el 5 del esquema A pueden ser omitidos, y realizar a cambio los pasos 6 y 7. En el paso 6, la arilsulfonil benzoxazinona c es tratada con el agente alquilante j para proporcionar una N-alquil benzoxazinona j. Esta alquilación puede realizarse, por ejemplo, bajo condiciones de solvente aprótico polar en presencia de una base de fuerza intermedia. En el paso 7, la N-alquil benzoxazinona j es reducida a benzoxazina h que, como se ha explicado antes, es un compuesto de fórmula I. Esta reducción puede realizarse bajo las mismas condiciones usadas para la reacción de reducción del paso 2. Cabe remarcar que la reducción del grupo carbo-

nilo del compuesto g en el paso 5 opcional tiene como resultado un aumento de uno al valor entero de n. 10⁵

Son posibles muchas variaciones en el procedimiento del esquema A y serán fácilmente evidentes para aquéllos
5 expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto acilo e puede incluir un amino, alquilamino, dialquilamino u otra funcionalidad similar, de forma que el paso 4 pueda ser omitido. En otra variación, el grupo nitrilo puede estar presente en el agente alquilante j en lugar de la funcio-
10 nalidad $-NR^7R^8$, con el grupo nitrilo subsiguientemente reducido o sujeto a una reacción de ciclación para proporcionar una funcionalidad amina. Donde R^7 y/o R^8 son hidrógeno, puede emplearse una protección adecuada y diferentes estrategias de desprotección.

15 En el esquema B se muestra otra ruta sintética para los compuestos objeto de este estudio, donde PG es un grupo protector y puede ser el mismo o diferente en cada ocurrencia; L es un grupo saliente que puede ser el mismo o diferente en cada ocurrencia, y k, m, u, v, R^1 , R^2 y R^3 son como
20 se ha definido aquí:



ESQUEMA B

En el paso 1 del esquema B, se hace reaccionar al arilsulfonil aminofenol **a** con una cetona cíclica N-
 15 protegida **1** para proporcionar un arilsulfonil cicloamino
 aminofenol **m**. Esta reacción de N-alkilación puede conse-
 guirse en solventes apróticos polares en condiciones de
 fuerza reductora intermedia. La cetona cíclica puede in-
 cluir, por ejemplo, Boc-azetidinona, Boc-pirrolidinona,
 20 Boc piperidinona, y similares.

En el paso 2 se realiza una O-alkilación mediante la
 reacción de aminofenol **m** con el agente alquilante **n** para
 crear el compuesto **o**. El agente alquilante **n** puede incluir,
 por ejemplo, 1-bromo-2-cloroetano (para proporcionar $k = 1$
 25 y R^2, R^3 como hidrógeno), 1-bromo-3-cloropropano (para pro-
 porcionar $k = 2$ y R^2, R^3 como hidrógeno), 2-bromo-2-metil-1-
 cloropropano (para proporcionar $k = 1$ y R^2, R^3 como metilo),
 y similares. La O-alkilación del paso 2 puede conseguirse

bajo condiciones de un solvente aprótico polar en presencia de una base de fuerza intermedia.

En el paso 3 se da una ciclación y tiene lugar al tratar el compuesto o con yoduro de sodio bajo condiciones apróticas polares secas, seguidas por una base fuerte, como el hidruro de metal alcalino para proporcionar arilsulfonil benzoxazinona p. La arilsulfonil benzoxazinona p es luego desprotegida en el paso 4 para proporcionar la benzoxazina q, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención.

Como en el caso del esquema A, son posibles muchas variaciones en el procedimiento del esquema B y serán obvias para aquéllos expertos en la materia. Los detalles más específicos para producir compuestos de fórmula I se describen en la sección de ejemplos incluida más abajo.

Los compuestos de la invención tienen afinidad selectiva para los receptores 5-HT, incluyendo el receptor 5-HT₁, el 5-HT_{2A}, o ambos, y como tales, se espera que sean útiles en el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos compulsivos obsesivos, trastornos del humor, migraña, enfermedad de Alzheimer (mejora de la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos alimenticios tales como la anorexia, la bulimia, o la obesidad, ataques de pánico, acatisia, trastorno hiperactivo de déficit de atención (ADHD), trastorno por déficit de atención (ADD), síndrome de abstinencia de drogas como la cocaína, el etanol,

la nicotina o las benzodiazepinas, esquizofrenia y también
trastornos asociados a un trauma espinal o un daño en la
cabeza, como la hidrocefalia. También se espera que estos
compuestos sean útiles en el tratamiento de ciertos tras-
5 tornos gastrointestinales (GI), como el trastorno digestivo
funcional y el síndrome del intestino irritable.

La farmacología de los compuestos de esta invención se
determinó por procedimientos conocidos en el campo de la
materia. Las técnicas *in Vitro* para determinar las afinida-
10 des de los compuestos del ensayo en el receptor 5-HT₆ y el
receptor 5-HT_{2A} en unión de radioligandos así como ensayos
funcionales pueden encontrarse más adelante.

La presente invención incluye composiciones farmacéu-
ticas que incluyen, por lo menos, un compuesto de la pre-
15 sente invención, o un isómero individual, o una mezcla ra-
cémica o no racémica de isómeros, o una sal farmacéutica-
mente aceptable o un solvato del mismo, junto con al menos
un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente
otros ingredientes terapéuticos y profilácticos.

20 En general, los compuestos de la presente invención se
administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva por
cualquiera de las formas aceptadas de administración por
agentes que cumplen para varias utilidades. Los rangos de
dosis adecuadas están entre los 1-500mg diarios, preferi-
25 blemente 1-100mg diarios, y preferentemente 1-30mg diarios,
en función de varios factores, como la gravedad de la en-
fermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto,
la potencia del compuesto utilizado, la ruta y la forma de

administración, las indicaciones según las cuales se lleva a cabo la administración, y las preferencias y experiencia del médico. Un experto en la materia en tratar tales enfermedades será capaz, sin excesiva experimentación y confiando en sus conocimientos personales y en las divulgaciones de esta solicitud, de establecer una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad concreta.

En general, los compuestos de la presente invención serán administrados como formulaciones farmacéuticas, incluyendo aquéllas apropiadas para su uso oral (incluyendo bucal y sub-lingual), administración rectal, nasal, tópico, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración es generalmente oral utilizando un régimen de dosis diarias adecuado que puede ajustarse en función del grado de la aflicción.

La manera preferida de administración es generalmente oral utilizando un régimen de dosis diarias adecuado, que puede ajustarse en función del grado de aflicción.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, vehículos o diluyentes, puede administrarse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las formas de administración por composiciones farmacéuticas y dosificación unitaria pueden estar compuestas por ingredientes en

proporciones convencionales, con o sin principios o compuestos activos adicionales, y la forma de dosificación unitaria puede contener cualquier cantidad efectiva adecuada del principio activo proporcional a la cantidad de dosis diaria que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse como sólidos, como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos, como las soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, o cápsulas rellenas para uso oral; o en la forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de principio activo o, más ampliamente, aproximadamente entre 0,01 y cien (100) miligramos, por comprimido, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosis para administración oral. Las formas de dosis y composiciones farmacéuticas pueden incluir un compuesto o compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como componente activo. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser o bien sólido o líquido. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cápsulas amiláceas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de

suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material encapsulante. En polvos, el vehículo es generalmente un sólido dividido en trocitos finos, se mezcla con el componente activo también dividido en trocitos muy finos. En comprimidos, el componente activo es generalmente mezclado con su vehículo de manera que tenga la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas, y se compacta según la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente de aproximadamente uno (1) a setenta (70) por ciento de compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no exclusivamente, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacantos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículo, está rodeado por un vehículo al que está asociado. De forma similar se incluye las pastillas y las cápsulas amiláceas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, pastillas y las cápsulas amiláceas pueden estar en forma de sólidos adecuados para la administración oral.

Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen las preparaciones en forma líquida, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida, que pretenden

113

convertirse poco antes de ser usadas como preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilen glicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, la lecitina, el monooleato de sorbitan, o la acacia. Las soluciones acuosas pueden estar preparadas mediante la disolución del componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden estar preparadas mediante la dispersión del componente activo en partículas finas en agua con materiales viscosos, tales como las gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión. Las preparaciones sólidas incluyen las soluciones, las suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración parenteral (p.ej., mediante inyección, como la inyección en bolo o la infusión continua) y puede presentarse en formas de dosificación unitaria en ampollas, jeringuillas pre-rellenadas, infusiones de pequeño volumen o contenedores de dosis múltiples con conservantes añadidos. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo las soluciones en polietilén glicol acuoso. Algunos ejemplos de vehículos aceitosos

o no acuosa, diluyentes, o solventes, incluyen el propileno glicol, polietileno glicol, aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (p.ej., oleato de etilo), y pueden contener agentes formulatorios, tales como conservantes, humectantes, emulsionantes, estabilizantes o agentes de suspensión y dispersión. De forma alternativa, el principio activo puede ser en forma de polvos, obtenidos por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización a partir de la solución para la constitución antes de ser usado con un vehículo aceptable, p.ej. agua estéril libre de pirógeno.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición del adecuado agente espesante o gelificante. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa, y en general contendrán uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas compuestas por agentes activos en una base aromatizada, normalmente sucrosa, y acacia o tragacantos; los comprimidos compuestos por el principio activo en una base inerte, como la gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y los lavados bucales que contienen el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

472

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para su administración como supositorios. Se describe una cera de punto de fusión bajo, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea derretida es entonces vertida en moldes con una forma conveniente, y se deja que se enfríe y solidifique.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración vaginal. En la materia se sabe que son adecuados los vehículos como los pesarios, los tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizantes que contienen el principio activo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal mediante los métodos convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o múltiple. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse mediante la administración a un paciente de un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante un pulverizador atomizante dosificador.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración en aerosol, particularmente para el tracto respiratorio, incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá partículas de tamaño pequeño,

por ejemplo, del orden de cinco (5) micrones o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse con métodos conocidos en la materia, como por ejemplo la micronización. El principio activo se proporciona en un pack presurizado con un
5 propulsor adecuado, como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano, o el diclorotetrafluroetano, el dióxido de carbono, o cualquier otro gas adecuado. El aerosol también puede contener, en caso de ser conveniente, un surfactante como la lecitina.
10 na. La dosis del fármaco puede controlarse por una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser proporcionados en la forma de polvos secos, por ejemplo, una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvo adecuada, como la lactosa, el almidón, los derivados
15 del almidón, tales como la hidroxipropilmetil celulosa y la polivinilpirrolidina (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, p.ej., gelatina, o paquetes de blisters,
20 ters, mediante los cuales el polvo puede administrarse con un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con cubiertas entéricas adaptadas para administración de liberación sostenida o controlada del principio activo. Por
25 ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de liberación del fármaco de forma transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de liberación son ventajosos cuando se necesita una liberación sos-

tenida del compuesto, y cuando la conformidad del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos en los sistemas de liberación transdérmica son unidos frecuentemente a soportes sólidos de adhesión a la piel. El compuesto de interés puede también combinarse con un potenciador de la penetración, p.ej., Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica por cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble lipídica, p.ej., goma de silicón, o un polímero biodegradable, como el ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas son preferiblemente en formas de dosificación unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, cuyo envase contiene cantidades discretas de la preparación, como los comprimidos envasados, las cápsulas y los polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, una pastilla o una cápsula amilácea, o puede ser el número apropiada de cualquiera de estas formas de envase.

Otros vehículos farmacéuticamente adecuados y sus formulaciones pueden encontrarse descritos en Remington: The Science y Practice of Farmaci 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. En los siguientes ejemplos puede encontrarse formulaciones

farmacéuticas representativas que contienen el compuesto de la presente invención.

EJEMPLOS

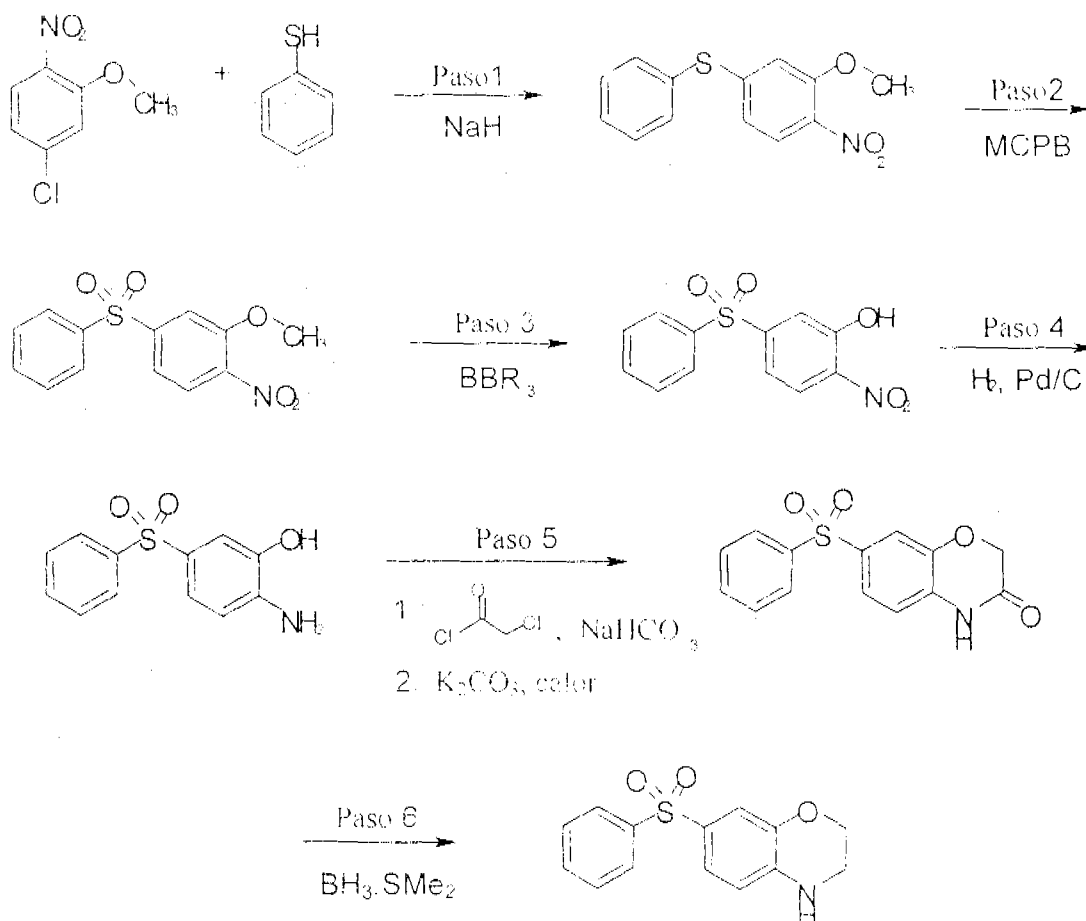
Se proporciona los siguientes ejemplos y preparaciones para permitir a aquéllos expertos en la materia realizar y comprender de forma más clara la presente invención. Estos ejemplos no deben considerarse como el alcance de la invención de forma limitante, sino meramente ilustrativa y representativa.

10

Preparación 1

7-Bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazine

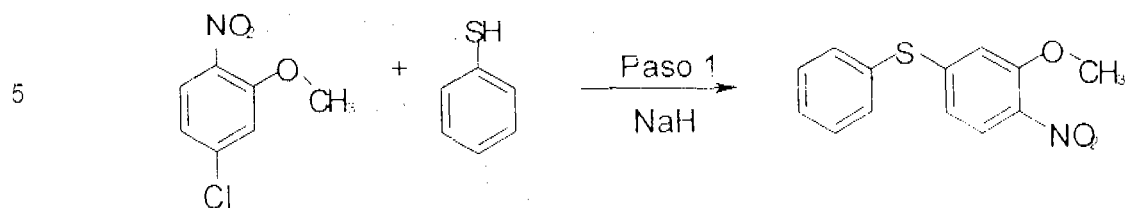
Los procedimientos descritos en esta preparación se llevaron a cabo de acuerdo con el proceso que se muestra en el esquema C.



ESQUEMA C

Paso 1:

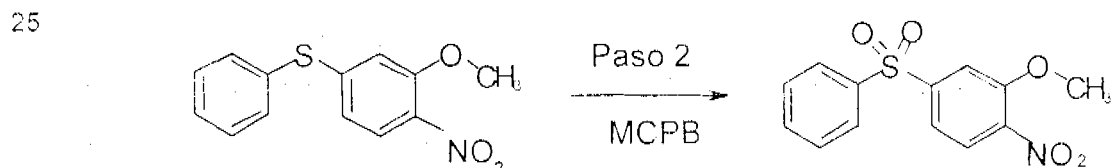
2-Methoxi-1-nitro-4-fenilsulfanil-benceno



Utilizando el procedimiento descrito en Chem. Pharm. Bull. 40(2), 351-6, 1992, se añadió hidruro de sodio (60% en suspensión en aceite mineral, 1,26g, 44mmol) a 40ml de dimetil formamida (DMF) a 0°C, y se añadió una solución de bencenotiol (2,25g, 22mmol) en 5ml de DMF gota a gota durante cinco minutos, seguido de 30 minutos de agitación. Posteriormente se añadió una solución de 4-cloro-2-metoxi-1-nitro-benceno (3,25g, 20mmol) en 25ml de DMF gota a gota a la mezcla de reacción durante 30 minutos, tras lo cual se continuó con agitación durante otra hora. Se añadió a la mezcla de reacción 60ml de agua, y precipitó un sólido, que fue recogido y secado al vacío para proporcionar 4,63g (17,7mmol, 89%) de 2-metoxi-1-nitro-4-fenilsulfanil-benceno. MS: 262 (M+H)⁺.

Paso 2:

4-Bencenosulfonil-2-metoxi-1-nitro-benceno

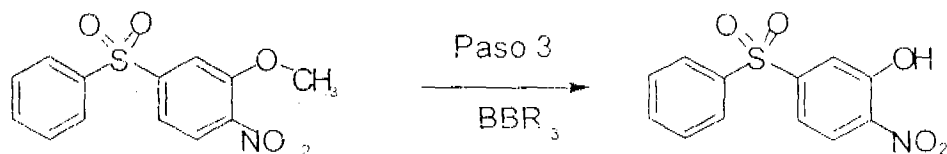


Se disolvió 2-Metoxi-1-nitro-4-fenilsulfanil-benceno (4,63g, 18,7mmol) en cloruro de metileno, y la solución se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido metacloroperbenzoico (8,73g, 39mmol) a esta mezcla de reacción en cuatro porciones durante un periodo de 10 minutos, tras lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se formó un sólido durante la agitación, y se eliminó por filtración. El filtrado se diluyó con 20ml de cloruro de metileno, y se lavó tres veces con 45ml de NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar 4,69g de 4-benceno-sulfonil-2-methoxi-1-nitro-benceno en forma de sólido amarillo (16mmol, 90,3%). MS: 294 (M+H)⁺.

Paso 3:

5-Bencenosulfonil-2-nitro-fenol

15

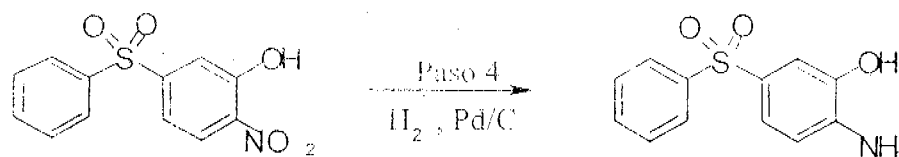


Se disolvió una solución de 4-bencenosulfonil-2-metoxi-1-nitro-benceno (4,69g, 16mmol) en 250ml de cloruro de metileno y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota BBr₃ (64ml, 1M en cloruro de metileno) a la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se continuó con la agitación, y se dejó que la mezcla de reacción llegara a la temperatura ambiente. Se añadió cloruro de metileno (200ml) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se lavó dos veces con 450ml de agua, una vez con 200ml de NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó

a partir de etanol para proporcionar 3,206g (11,5mmol, 72%) de 5-bencenosulfonil-2-nitro-fenol en forma de sólido amarillo. MS: 280 (M+H)⁺.

Paso 4:

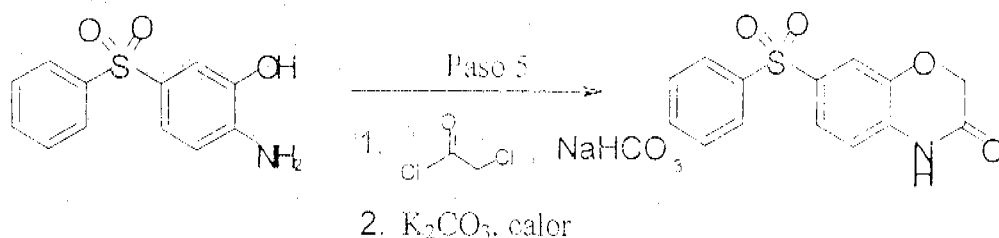
5 2-Amino-5-bencenosulfonil-fenol



10 Se añadió 500mg de una dispersión de 5% de metal paladio sobre carbón vegetal. El sólido se humidificó con 40ml de etanol y el frasco se cargó con una solución de 5-bencenosulfonil-2-nitro-fenol (17,35g, 62,1mmol) en 350ml etanol. Se purgó el frasco con hidrógeno gas y se mantuvo a una presión de 1atm durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía rápida (1:1:2 de "base mágica" (6:1:0,1 cloruro de metileno: metanol: amoníaco):CH₂Cl₂:hexanos). El sólido resultante se recristalizó a partir de 300ml de EtOAc para obtener 7,68g (31mmol, 50%) de 2-amino-5-bencenosulfonil-fenol en forma de sólido cristalino. MS: 250 (M+H)⁺.

Paso 5:

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

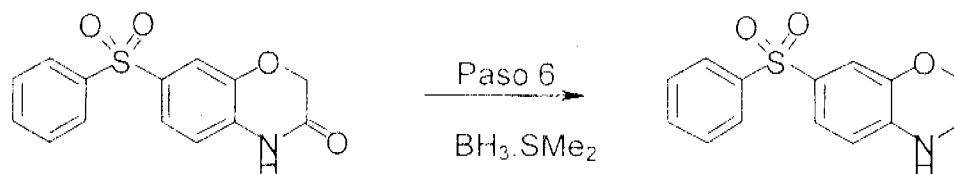


Se enfrió a 0°C una solución de 2-amino-5-bencenosulfonil-fenol (0,392g, 1,57mmol) en 10ml de acetonitrilo. A esta solución se le añadió bicarbonato sódico (0,263g, 3,14mmol) en 4ml de agua. Se añadió con agitación 5 cloruro de 2-cloroacetilo (0,162ml, 2,097mmol) gota a gota durante 2 minutos. La agitación se continuó durante una hora mientras la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió entonces carbonato potásico (0,261g, 1,89mmol) y el sistema se calentó a reflujo (85°C) 10 durante dos horas. La mezcla de reacción se añadió a 50ml de EtOAc, se separó la fracción acuosa y la fase orgánica se lavó dos veces con 50ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El sólido en bruto se recrystalizó a partir de una mezcla de 30ml de etanol y de agua para obtener 15 0,382g (1,32mmol, 84%) de 7-benceno-sulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en forma de sólido amarillo. MS: 288 (M-H).

Paso 6:

7-Bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

20



Se sometió a reflujo una suspensión de 7-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (2,314g, 8,00mmol) 25 en 30ml de THF anhidro, y se añadió, gota a gota mediante una jeringa, el complejo dimetil sulfuro-borano (2,4ml, solución 10M). Se sometió la solución a reflujo durante dos

horas, tiempo en el que se enfrió la solución a temperatura ambiente y se añadió gota a gota HCl etanólico (10ml. solución 2N). La solución resultante se sometió a reflujo durante 3 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La
5 mezcla de reacción se vertió en 100ml de agua, y la solución resultante se hizo básica con carbonato potásico y se extrajo tres veces con 50ml Et₂O. Las fracciones orgánicas se lavaron con 100ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó
10 mediante cromatografía rápida (20 a 50% EtOAc en hexanos) para obtener 1,75g de 7-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (79,5%) en forma de sólido amarillo. MS: 276 (M+H)⁺.

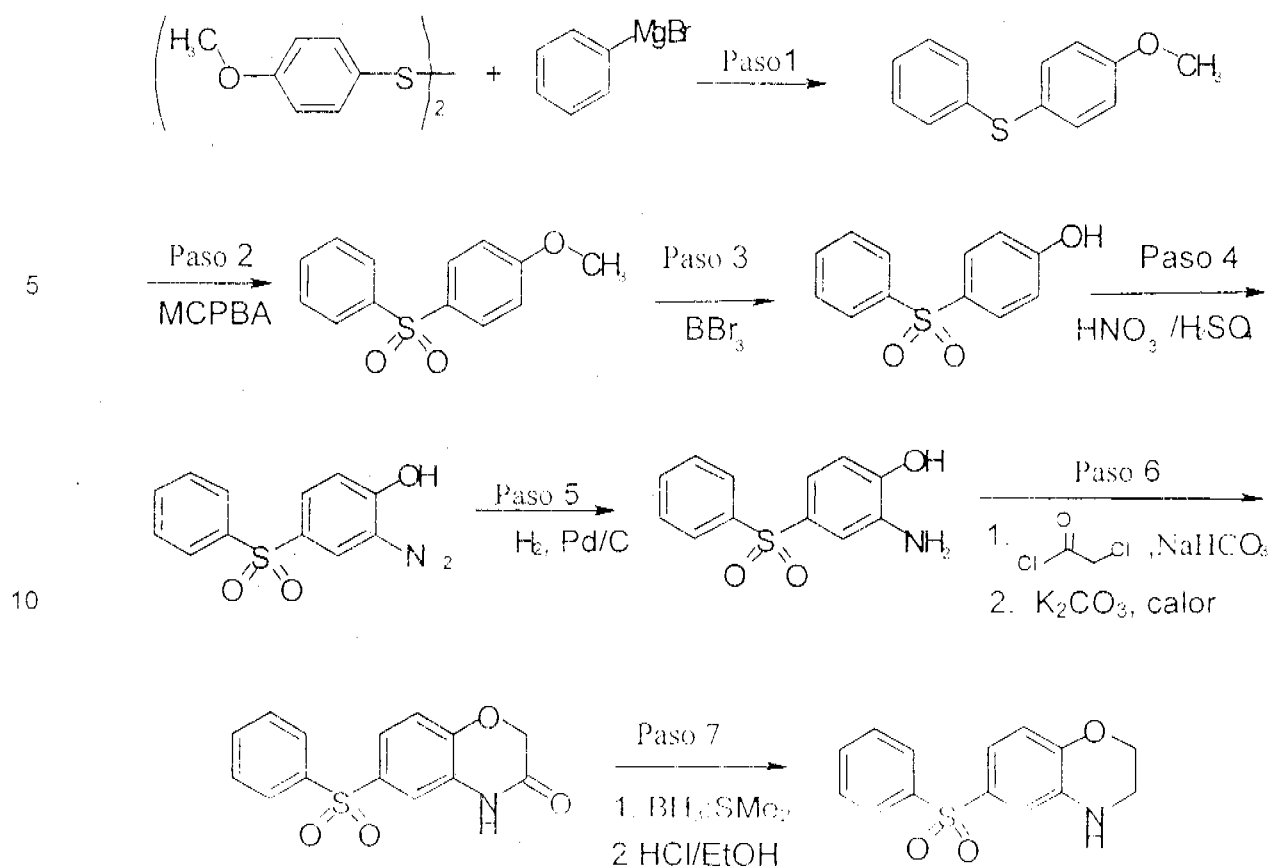
Preparación 2

15 6-Bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Los procesos sintéticos descritos en este ejemplo se realizaron de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema D.

20

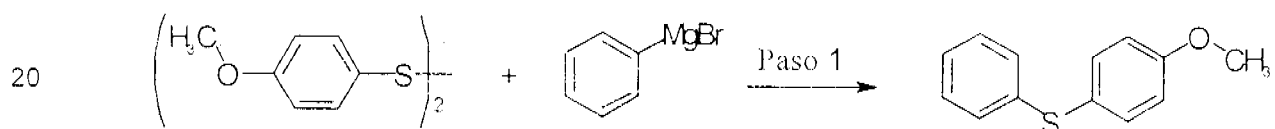
25



ESQUEMA D

Paso 1:

1-Metoxi-4-fenilsulfanil-benceno

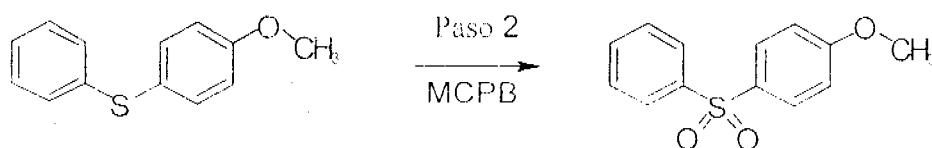


Se disolvió disulfuro de 4-metoxifenilo (9,014g, 32,37mmol) en 15ml de tetrahidrofurano (THF) seco bajo nitrógeno, y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (16,18ml, 3,0M in THF) a la mezcla de reacción via jeringa durante 15 minutos, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 50ml

de Et₂O, y la capa orgánica combinada se lavó tres veces con 50ml de agua, una vez con 50ml de NH₄Cl saturado, y dos veces con 50ml de NaOH 2N. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante 5 cromatografía rápida (0 a 3% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 5,506g (25,45mmol, 79%) de 1-methoxi-4-fenilsulfanil-benceno en forma de aceite de color claro. MS: 217 (M+H)⁺.

Paso 2:

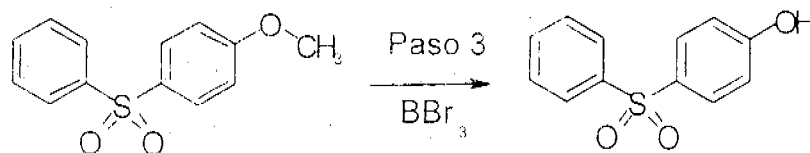
10 Bencenosulfonil-4-methoxi-benceno



Se disolvió 1-Metoxi-4-fenilsulfanil-benceno (5,506g, 15 25,45mmol), en 15ml de cloruro de metileno y se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido metacloroperbenzoico (12,6g, 56mmol) en porciones durante 15 minutos a la mezcla de reacción con agitación. La mezcla se agitó durante dos horas adicionales a temperatura ambiente y luego se filtró. El sólido se descartó y el filtrado se lavó dos veces con 45ml de una solución de K₂CO₃ 2M, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar 1-bencenosulfonil-4-metoxi-benceno 20 (5,592g, 94%) en forma de sólido blanco. MS: 249 (M+H)⁺.

Paso 3:

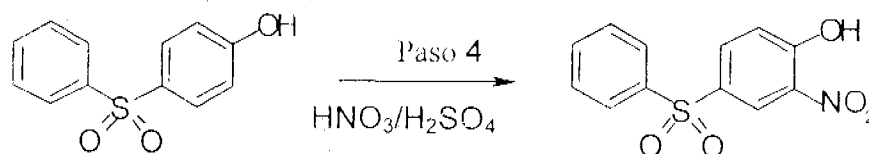
25 4-Bencenosulfonil-fenol



Se disolvió 1-Bencenosulfonil-4-metoxi-benceno (5,92g, 23,8mmol) en cloruro de metileno y se agitó. Se añadió gota a gota una solución de BBr_3 (6,77g, 21,68mmol) en 120ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción, tras lo cual la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió agua (150ml) a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con 45ml de cloruro de metileno, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (20 50% EtOAc en hexanos) para proporcionar 5,348g de 4-bencenosulfonil-fenol (22,8mmol, 99%) en forma de aceite. MS: 235 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 4:

4-Bencenosulfonil-2-nitro-fenol

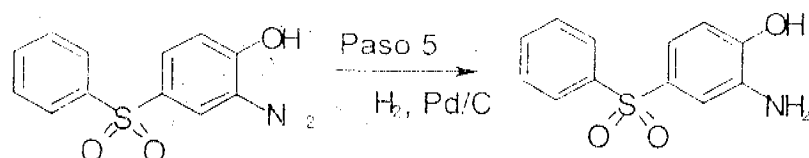


Utilizando el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* 59(15) 1994, 4301, se añadió, con agitación, 4-bencenosulfonil-fenol (5,348g, 22,8mmol) a 3,07ml de H_2SO_4 concentrado. Luego se añadió gota a gota HNO_3 concentrado (1,28g) via embudo de adición, y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió luego sobre hielo, y la suspensión resultante se extrajo cuatro veces con 50ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite que lentamente

solidificó. El sólido se lavó con 1:1 EtOAc:hexanos para proporcionar 4-bencenosulfonil-2-nitro-fenol (6,37g, cuantitativo) como un sólido en bruto. MS: 235 (M+H)⁺.

Paso 5:

5 2-Amino-4-bencenosulfonil-fenol

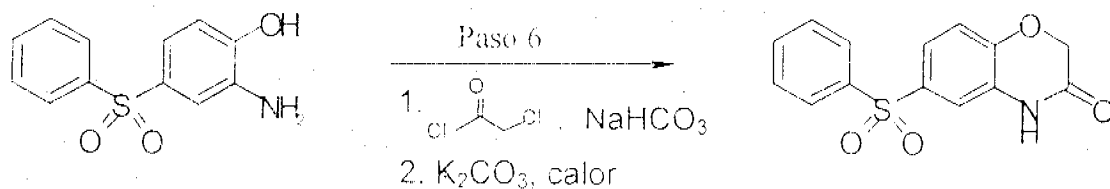


10 Se añadió 4-bencenosulfonil-2-nitro-fenol (6,37g, 22,8mmol); Pd/C (5%, 3mg) y 1ml de agua a un frasco, tras lo cual se añadió 45ml de EtOH. La mezcla de reacción se agitó y se purgó con H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ durante 4 hours, luego se filtró a través de

15 celito. The filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite bruto, y se purificó mediante cromatografía rápida (0-15% "base mágica" (6:1:0,1 cloruro de metileno:metanol:amoníaco) en diclorometano) para proporcionar 2-amino-4-bencenosulfonil-fenol (2,695g, 39%). MS: 250 (M+H)⁺.

20 Paso 6:

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



25

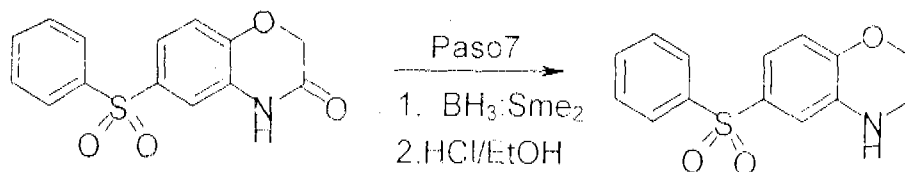
Se disolvió 2-amino-4-bencenosulfonil-fenol (2,064g, 8,2mmol) en 15ml de metil etil cetona, y a esta solución se le añadió NaHCO₃ (1,39g, 9,1mmol). La mezcla de reacción se

enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (0,215ml, 9,0mmol) mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, tras lo cual se añadió K₂CO₃ (1,37g, 9,95mmol), y se llevó la reacción a ebullición a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió 150ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó tres veces con 50ml de agua, una con 50ml de salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar un sólido bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida (10-30% EtOAc en hexanos), para proporcionar 6-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (2,176g, 7,52mmol, 92%). MS: 290 (M+H)⁺.

Paso 7:

6-Bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

15



Se sometió a reflujo una suspensión de 6-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,42g, 4,9mmol) en 10ml de THF anhidro, y se añadió gota a gota via jeringa el complejo dimetil sulfuro-borano (2,45ml, 10M en THF, 24,5mmol). La solución fue sometida a reflujo durante tres horas y luego se enfrió a temperatura ambiente, para después añadir gota a gota HCl etanólico (3ml, 2N). La solución resultante se sometió a reflujo durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en a 50ml de agua. A la solución resultante se la

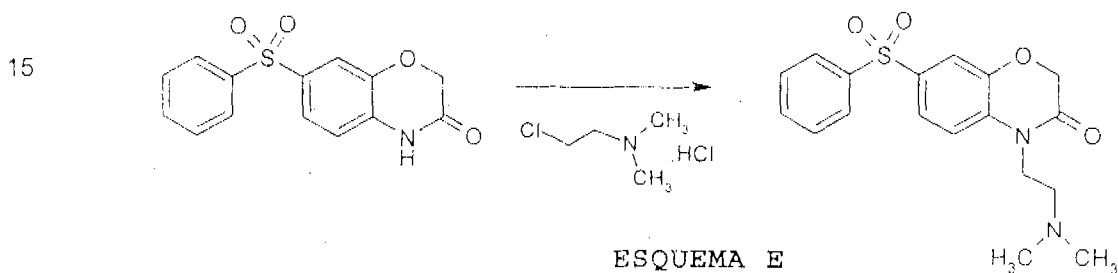


hizo básica con carbonato potásico y se extrajo tres veces con 25ml de Et₂O. Se lavó las fracciones orgánicas con 50ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (30 a 50% EtOAc en hexanos) para obtener 1,12g de 6-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (83%) en forma de sólido amarillo. MS: 276 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

[2-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-dimetil-amina

El procedimiento sintético descrito en este ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el esquema E.



Durante una hora fue sometida a reflujo una suspensión de clorhidrato de 7-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (0,09g, 0,3mmol), (2-cloro-etil)-dimetil-amina (0,056g, 0,39mmol) y carbonato potásico (0,095g, 0,69mmol) en 0,7ml de acetato de etilo. A la mezcla de reacción se añadió 0,75ml de agua, y se sometió a reflujo durante 3 horas más. Se añadió 30ml de acetato de etilo, y la mezcla de reacción se lavó tres veces con 15ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (0 a 5% de metanol en diclo-

rometano) para proporcionar 0,055g (0,15mmol, 50%) de 7-bencenosulfonil-4-(2-dimetilamino-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. MS: 351 (M+H)⁺, pf: 232,9-235,3°C (Sal de HCl).

5 Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar utilizando el el cloruro de aminoalquilo adecuado del paso 6 en lugar de clorhidrato de (2-cloro-etil)-dimetilamina o reemplazando 7-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con 6-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

10 7-Bencenosulfonil-4-(3-dimetilamino-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, MS: 375 (M+H)⁺, pf: 194,0-196, 4°C (Sal de HCl);

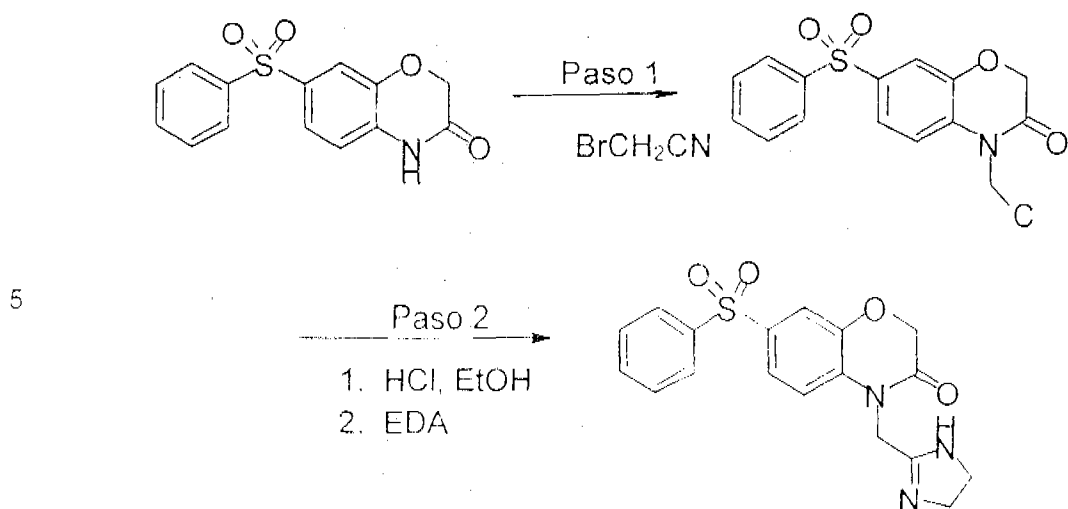
7-Bencenosulfonil-4-(4-dimetilamino-butil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, MS: 389 (M+H)⁺, pf: 179,0-180, 0°C (Sal de HCl); y

15 6-Bencenosulfonil-4-(3-dimetilamino-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, MS: 361 (M+H)⁺, pf: 204,0-206, 9°C (Sal de HCl).

Ejemplo 2

20 7-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

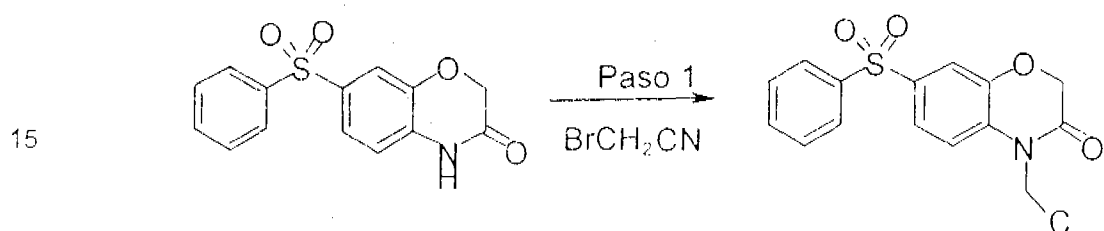
Los procedimientos sintéticos descritos en este ejemplo se llevaron a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el esquema F.



ESQUEMA F

10 Paso 1

(7-Bencenosulfonil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-acetonitrilo

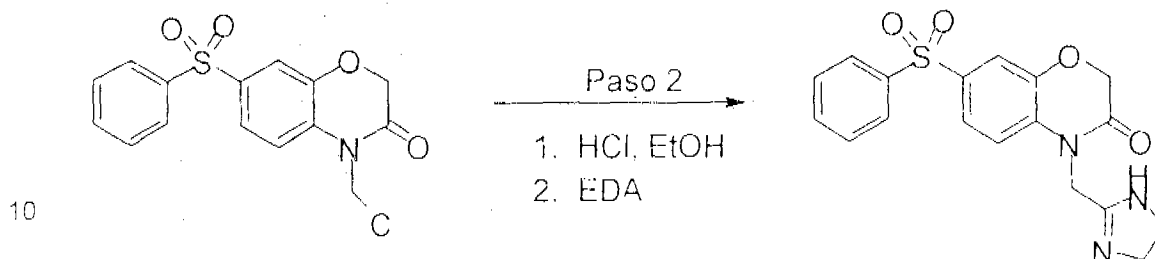


A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,152g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 3,8mmol) en 5ml de DMF se añadió 7-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,0g, 3,46mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante 20 minutos, y se añadió gota a gota bromoacetonitrilo (0,265ml, 3,8mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió a 45ml de agua, y la suspensión resultante se extrajo dos veces con 30ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con 45ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida (20 a 30% de acetato de etilo

en hexanos) para obtener 1,06g (3,4mmol, 89%) de (7-bencenosulfonil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-acetonitrilo en forma de sólido blanco. MS: 329 (M+H)⁺.

Paso 2

5 7-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



A una solución de (7-bencenosulfonil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-acetonitrilo (0,156g, 0,475mmol) en 10ml de cloroformo anhidro se añadió etanol (0,029ml, 0,5mmol), y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo de agua/acetona hasta -15°C. Se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante 10 minutos, se selló el frasco y se guardó a -15°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se aplicó un vacío de 0,5 Torr al residuo durante 2 horas. El imidato bruto se disolvió en 5ml de cloroformo anhidro, y se añadió a la solución diamina de etileno (0,033ml, 0,5mmol) en 4ml de cloroformo anhidro y 5ml de etanol. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (30% "base mágica" (6:1:0,1 cloruro de metileno:metanol:amoníaco) en diclorometano) para obtener 0,130g (0,35mmol, 74%) de 7-

bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en forma de un aceite de color claro. MS: 372 (M+H)⁺, pf: 113,7-116, 0°C (Sal de HCl).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar utilizando los nitros adecuados: 6-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, MS: 372 (M+H)⁺, pf: 250,0-252, 0°C (Sal de HCl);

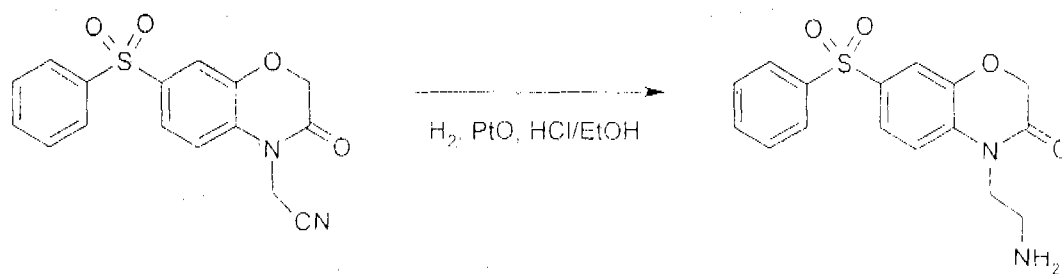
1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etanona, MS: 386 (M+H)⁺, pf: 44,0-47,0°C (Sal de HCl);

1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etanona, MS: 386 (M+H)⁺, pf: 202,3-203, 6°C (Sal de HCl); y

6-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, MS: 358 (M+H)⁺, pf: 114,0-116, 1°C (Sal de HCl).

Ejemplo 3

El procedimiento sintético descrito en este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema G.



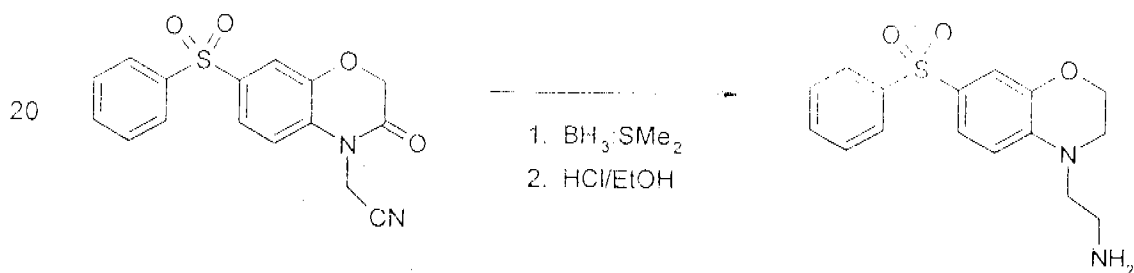
ESQUEMA G

A una solución de 7-bencenosulfonil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-acetoniitrilo (1,0g, 3,046mmol) en 75ml de etanol se añadió cloruro de hidrógeno concentrado

(1ml, 12mmol) y óxido de platino (0,020g, 0,05mmol). La suspensión se trató con hidrógeno gas a 50 psi durante 48 horas, se purgó con nitrógeno, se sometió a reflujo para disolver cualquier sólido presente, y luego se filtró a través de celite. El celite se aclaró dos veces con 15ml de etanol caliente, y el filtrado combinado se concentró al vacío hasta aproximadamente 5ml, punto en el que se observó un precipitado. La solución se enfrió a 0°C durante 12 horas, y se recogió el sólido por filtración para proporcionar 0,645g (1,94mmol, 64%) de clorhidrato de 4-(2-amino-
5 etil)-7-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en forma de un sólido blanco fino. MS: 333 (M+H)⁺, pf (clorhidrato): 206,9-209, 1°C.

Ejemplo 4

15 El proceso sintético descrito en este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema H.



ESQUEMA H

Se sometió a reflujo una solución de (7-bencenosulfonil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-
25 acetonitrilo (0,234g, 0,713mmol) en 2ml de THF anhidro, y se añadió gota a gota el complejo borano-metil sulfuro (0,5ml de una solución 10M, 5mmol) durante 5 minutos. El

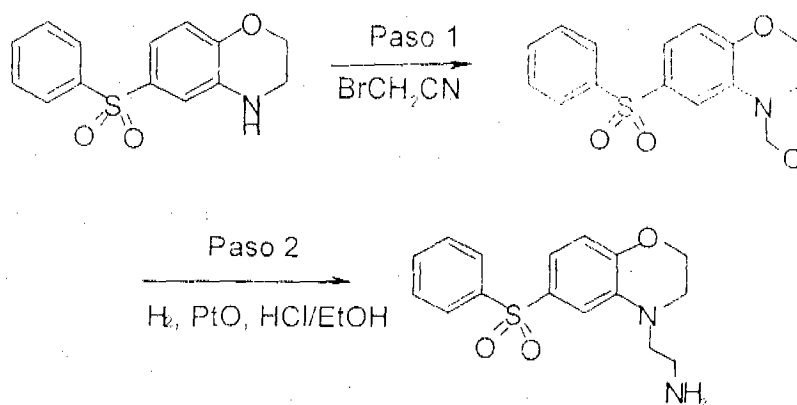
calentamiento a reflujo se continuó durante 4 horas, y la mezcla de reacción se concentró al vacío. Luego se disolvió el residuo en 2ml de etanol y se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (2ml de una solución 2N, 4mmol). Se sometió de nuevo a reflujo la solución durante 18 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente, dando como resultado la formación de un precipitado. El sólido se filtró y se secó al vacío durante 18 horas para obtener 0,158g (0,496mmol, 70%) de 2-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina en forma de sólido amarillento. MS: 319 (M+H)⁺, pf: 261,0-265, 1°C (Sal de HCl).

De forma similar se preparó 2-(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina, MS: 319 (M+H)⁺, pf (as hidrocloreto): 242,9-245, 9°C.

15 Ejemplo 5

6-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

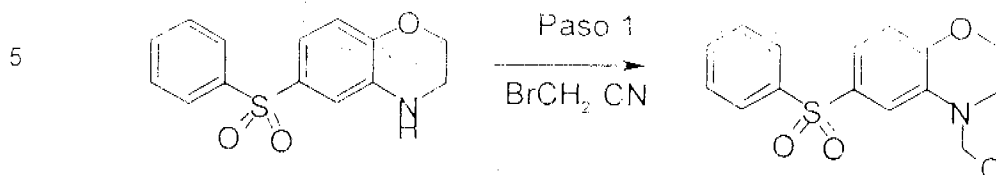
Los procesos sintéticos descritos en este ejemplo se realizaron de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema I.



ESQUEMA I

Paso 1

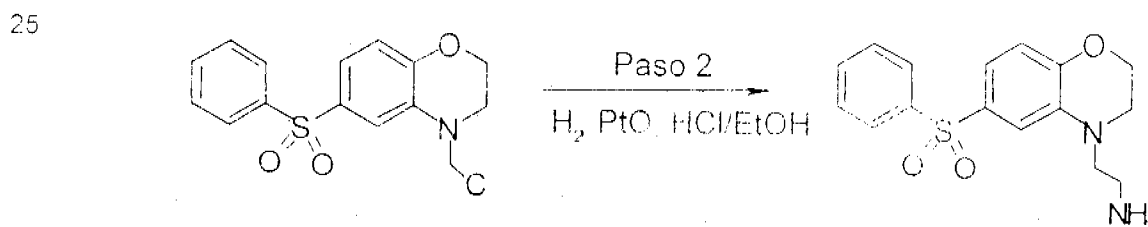
(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-
acetonitrilo



Se añadió bromoacetonitrilo (0,001ml, 1,45mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,190ml, 1,1mmol) a una solución de
10 6-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,200g, 0,727mmol) en 0,5ml de cloroformo. Se sometió a reflujo la solución durante 18 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 15ml de diclorometano y 20ml de agua a la mezcla de reacción. Se separó las fracciones, y la fracción
15 orgánica se lavó con 50ml de agua. La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (10 - 50% de acetato de etilo en hexanos) para obtener 0,246g (0,719mmol, 99%) de
20 (6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-acetonitrilo en forma de un aceite de color claro. MS: 315 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Paso 2

2-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina



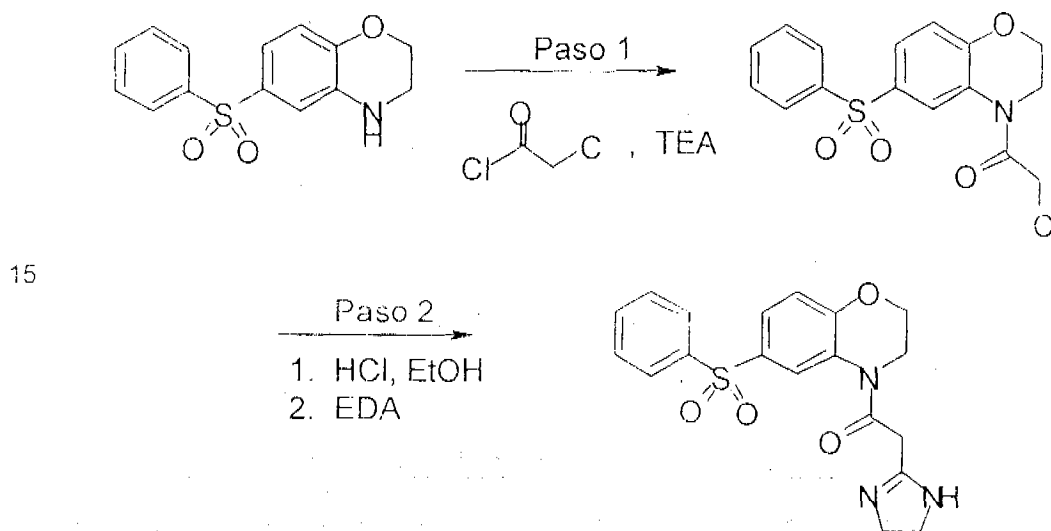
137

Se preparó 2-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina utilizando el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 3. MS: 319 (M+H)⁺, pf (Sal de HCl): 242,9-245, 9°C.

5 Ejemplo 6

1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etanona

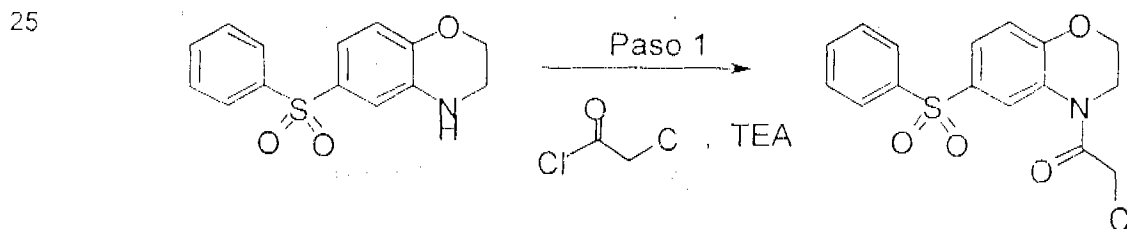
Los procesos sintéticos descritos en este ejemplo se realizaron de acuerdo con el procedimiento mostrado en el
10 esquema J.



ESQUEMA J

Paso 1:

3-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-oxo-propionitrilo



138

A una solución de ácido α -cianoacético (0,085g, 1,0mmol) en 2ml de diclorometano se añadió cloruro de oxalil (0,262ml, 3,0mmol) y una gota de N,N-dimetilformamida (~0,025ml, cat). Se agitó la solución durante una hora, durante la cual se observó un desprendimiento de gases, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 4ml de diclorometano y esta solución se añadió gota a gota a una solución de 6-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,275g, 1,0mmol) y trietilamina (0,152ml, 1,1mmol) en 3ml de diclorometano a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 horas, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía rápida para obtener 0,146g (43%) de 3-(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-oxo-propionitrilo. MS: 343 (M+H)⁺.

De forma similar se preparó 3-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-oxo-propionitrilo.

Mediante el procedimiento anterior también se preparó, utilizando los adecuados ácidos carboxílicos protegidos con N-tercbutoxicarbonilo, y seguidos por una desprotección del producto con HCl etanólico, los siguientes productos:

Acetidin-3-il-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-metanona, MS: 359 (M+H)⁺, pf: (como clorhidrato): 182,0-186, 6°C;

(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-pirrolidin-3-il-metanona (racémico), MS: 373 (M+H)⁺, pf: 109,2-110, 5°C (como clorhidrato);

(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-3-il-metanona (racémico), MS: 387 (M+H)⁺, pf:

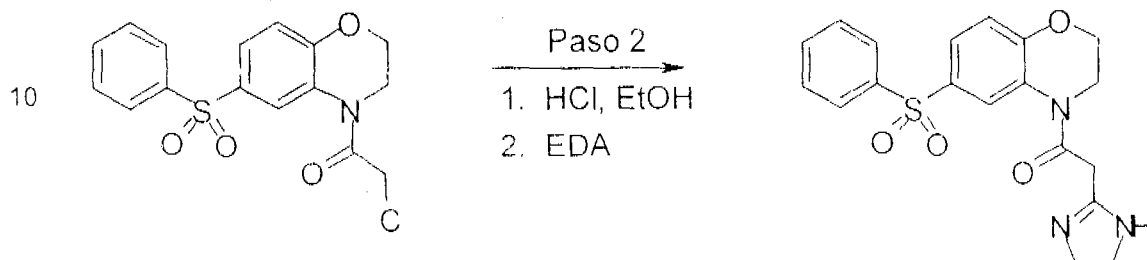
139

BM

130,5-136,7°C. (como clorhidrato); y (7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-4-il-metanona, MS: 387 (M+H)⁺, pf: 294,8-299, 1°C (como clorhidrato).

Paso 2:

5 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etanona



Se preparó 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etanona por tratamiento de 3-(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-oxo-propionitrilo con HCl seguido por una etileno diamina utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. pf: 114-116, 1°C.

20

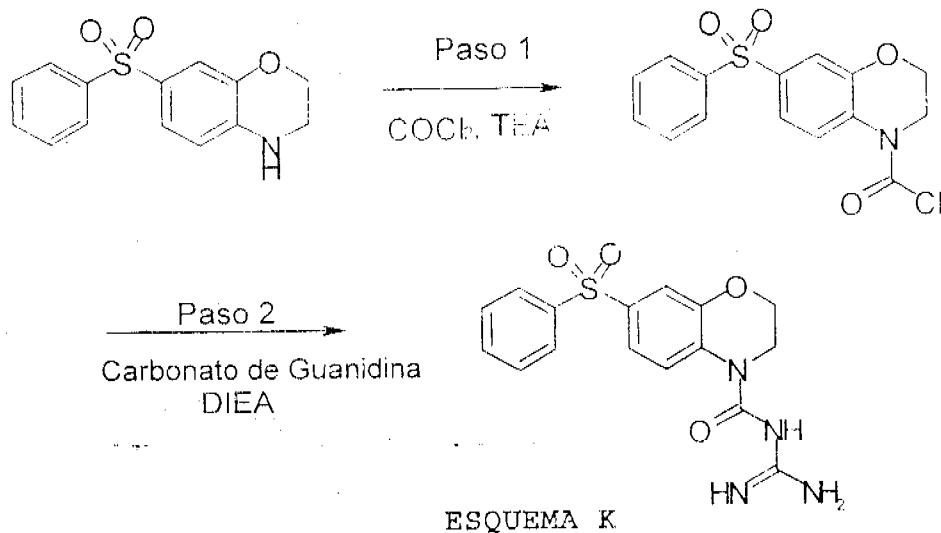
Ejemplo 7

N-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carbonil)-guanidina

Los procesos sintéticos descritos en este ejemplo se realizaron de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema K.

25

AC

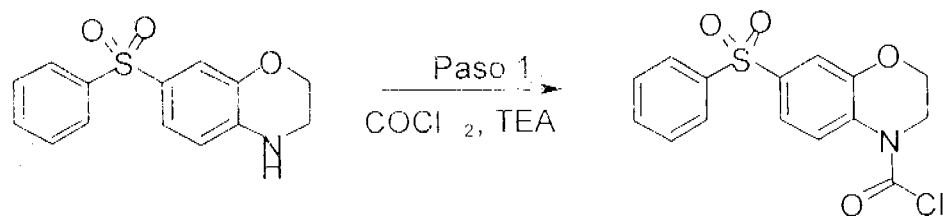


10

Paso 1

Cloruro de 7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]o-
xazina-4-carbonilo

15

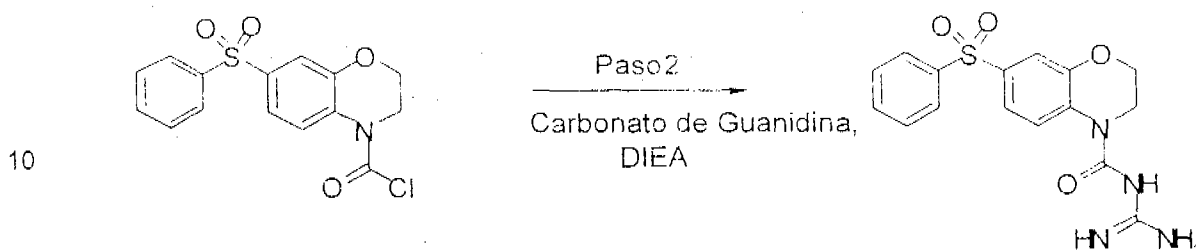


A una solución de fosgeno (1,44ml de una solución a 1,8M en diclorometano, 2,64mmol) a 0°C, se añadió una solu-
ción de 7-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
(0,663g, 2,4mmol) en 3ml de diclorometano seguido por una
adición gota a gota de trietilamina (0,361ml, 2,6mmol) du-
rante tres minutos. Se dejó calentar la reacción a tempera-
tura ambiente y se agitó durante una hora. La mezcla de re-
acción se concentró entonces al vacío, y luego se disolvió
en 50ml de diclorometano, que se eliminó luego al vacío.
Una suspensión del residuo bruto en 60ml de 1:1 etiléter:
hexanos se lavó 3 veces con 50ml de cloruro de hidrógeno

acuoso 6N. Las fracciones orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para obtener cloruro de 7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carbonilo, que se usó directamente en el siguiente paso.

5 Paso 2

N-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carbonil)-guanidina



A una suspensión de cloruro de 7-bencenosulfonil-2,3-dihidro benzo[1,4]oxazina 4-carbonilo (0,360g, 1mmol) en 20ml de acetonitrilo, se añadió carbonato de guanidina (0,180g, 1mmol), seguido por una adición gota a gota de N,N-diisopropil etilamina (0,523ml, 3mmol.) La mezcla de reacción se repartió entre 50ml de agua y de acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso diluido, seguido por 50ml de agua. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El sólido blanco resultante se disolvió en 20ml de diclorometano sometido a reflujo. Al enfriar se formaron cristales blancos, que se filtraron y secaron al vacío para obtener 73mg (21%) de la base libre N-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-carbonil)-guanidina, que se recristalizó a partir de EtOH/HCl/Et₂O para proporcionar la sal clorhidrato. MS: 361 (M+H)⁺, pf (como clorhidrato): 148,5-151, 6°C.

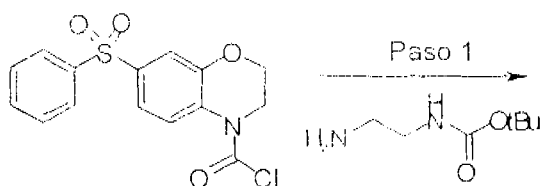
De forma similar se preparó N-(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-carbonil)-guanidina, MS: 361 (M+H)⁺, pf (como clorhidrato): 61,2 - 67, 3°C

Ejemplo 8

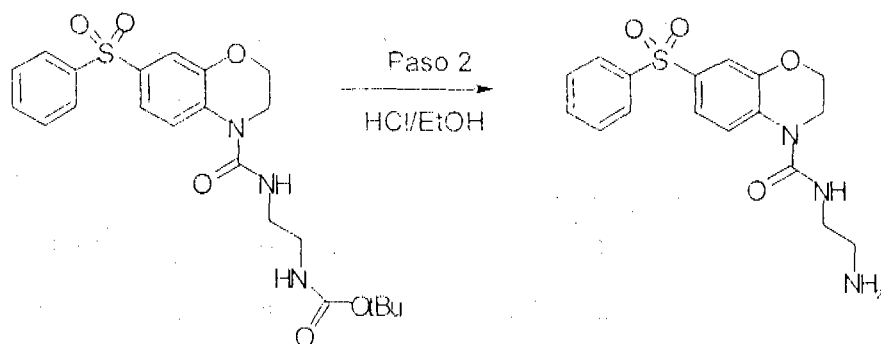
5 Ácido (2-amino-etil)-amida 7-Bencenosulfonil-2,3-
dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carboxílico

Los procesos sintéticos descritos en este ejemplo se realizaron de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema L.

10



15



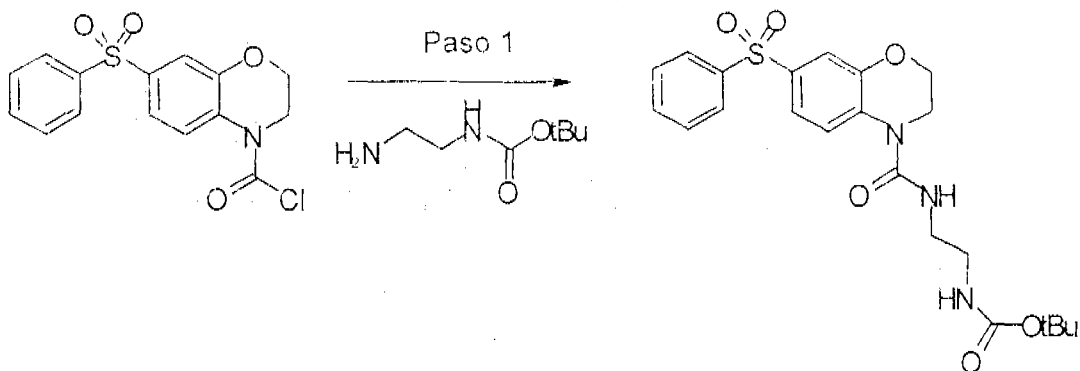
20

ESQUEMA L

Paso 1

2-[(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina-4-carbonil)-amino]-etil-carbamato de terc-butilo

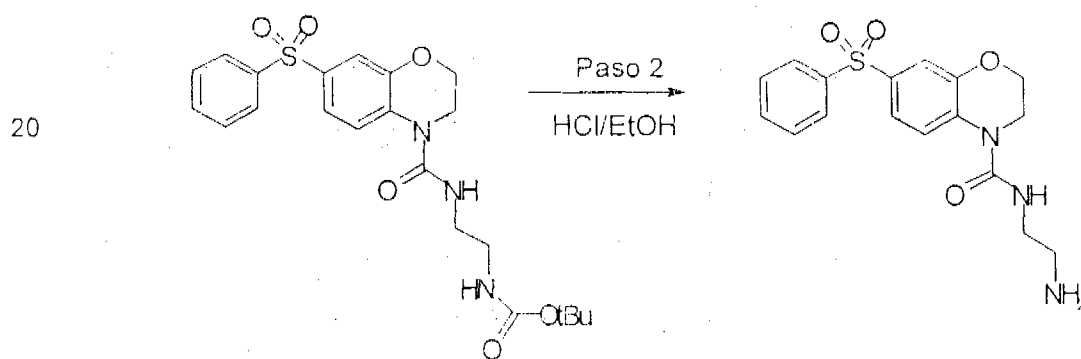
25



A una suspensión de cloruro de 7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carbonilo (0,129g, 0,382mmol) en 2ml de acetonitrilo se añadió una solución de (2-amino-etil)-carbamato de terc-butilo (0,123g, 0,763mmol) en 1ml de acetonitrilo. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota N,N-diisopropil etilamina (0,199ml, 1,145mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos, se combinó con 40ml de acetato de etilo, y se lavó con 50ml de agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (40 - 60% de acetato de etil en hexanos) para obtener 35mg de 2-[(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4] oxazina-4-carbonil)-amino]-etil}-carbamato de terc-butilo en forma de sólido blanco.

15 Paso 2

Ácido (2-amino-etil)-amida 7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carboxílico



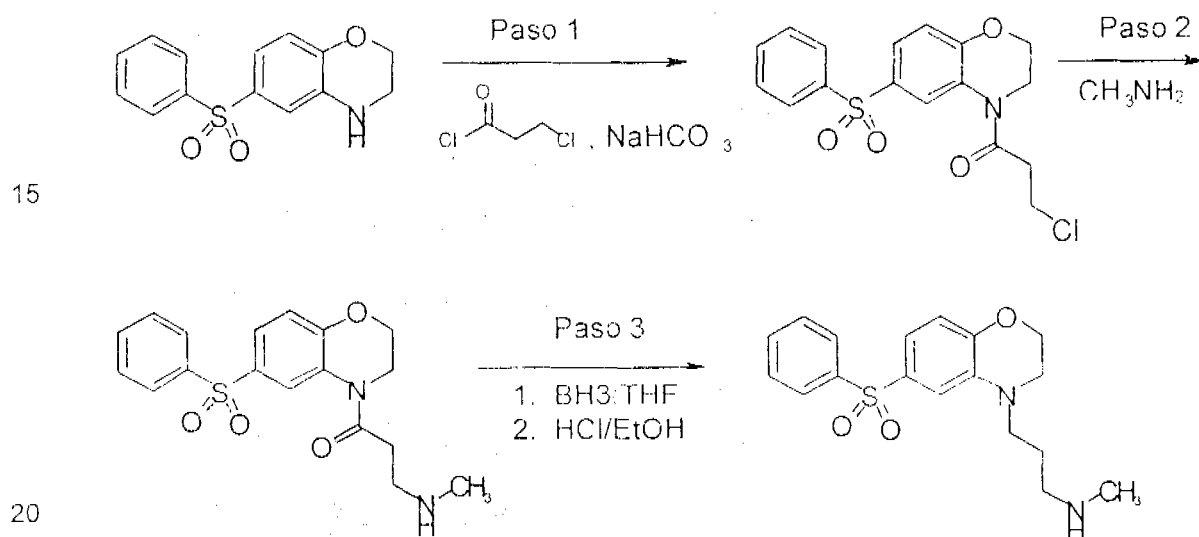
25 Se disolvió 2-[(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carbonil)-amino]-etil}-carbamato de terc-butilo (38mg) en 1ml etanol y se combinó con 1ml de HCl etanólico 2N. Posteriormente se sometió a reflujo du-

rante 30 minutos. Al enfriarse, precipitó un sólido cristallino blanco y por filtración se obtuvo 25mg de clorhidrato de ácido (2-amino-etil)-amida 7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carboxílico. MS: 362 (M+H)⁺, pf: 220,9-221, 3°C

Ejemplo 9

1-(3-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil)-metil-amina

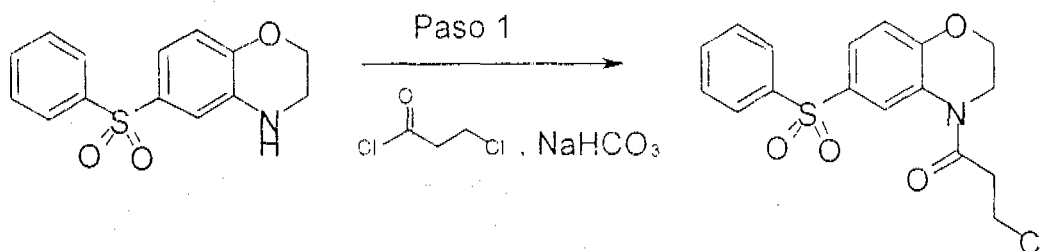
El proceso sintético descrito en este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema M.



ESQUEMA M

Paso 1

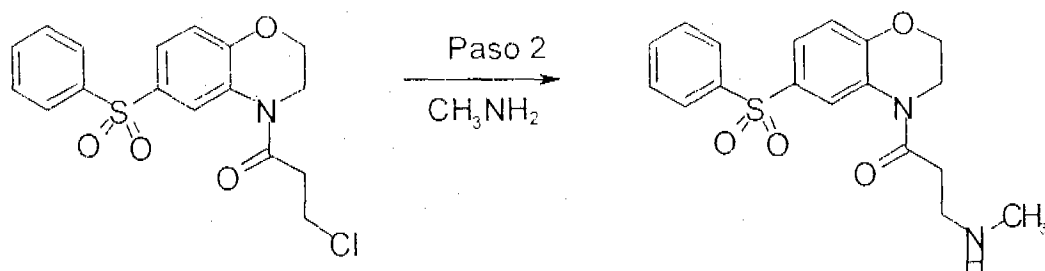
25 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-cloro-propan-1-ona



Se añadió 2ml de bicarbonato sódico acuoso saturado a una solución de 6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,530g, 1,90mmol) en 5ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó rápidamente y se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota cloruro de 3-cloro-propionilo (0,219ml, 2,30mmol) durante 2 minutos. Se continuó con agitación durante 20 minutos, y se añadió 20ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener 0,689g (99%) de 1-(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-cloro-propan-1-ona en forma de sólido blanco naranjoso. MS: 367 (M+H)⁺.

Paso 2

1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona



Se calentó una solución de 1-(6-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-cloro-propan-1-ona (0,100g, 0,273mmol) en 4ml de H₂NMe metanólico 2M en un reactor de microondas en un recipiente de reacción sellado a 80°C durante 2 minutos, luego a 130°C durante 8 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (24:1:0,1 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) para obtener 0,092g (93%) de 1-(6-

bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona en forma de un aceite de color claro. MS: 361 (M+H)⁺, pf: 208,3-214, 7°C (como clorhidrato).

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar, utilizando el cloruro de alquilo apropiado y amina:

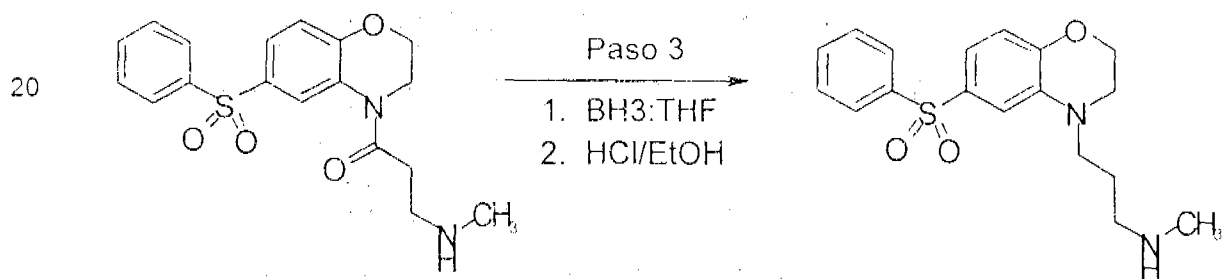
1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-dimetilamino-propan-1-ona, MS: 375, pf: 81,0-82, 0°C (como clorhidrato);

10 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-dimetilamino-etanona, MS: 361, pf: 199,0-203, 0°C (como clorhidrato); y

1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metilamino-etanona, MS: 347, pf: 233,0-235, 5°C (como clorhidrato).

Paso 3

[3-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil]-metil-amina



Se añadió 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona (0,075g, 0,210mmol) a 1ml de THF recién destilado y la solución resultante se enfrió hasta 0°C. El complejo borano-THF (0,315ml de una solución 1M, 0,315mmol) se añadió gota a gota durante 2 mi-

nutos, durante los cuales se observó un desprendimiento de gases. Se calentó la solución a reflujo durante 6 horas con agitación y luego se enfrió a temperatura ambiente. El cloruro de hidrógeno etanólico (0,750ml de una solución 2N, 5 1,5mmol) se añadió gota a gota acompañado por un enérgico desprendimiento de gases. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 2 horas, tiempo en el que se observó un sólido blanco en la reacción. Se añadió 2ml de dietil éter a la mezcla de reacción y el sólido se filtró y se secó durante la noche, bajo condiciones de presión reducida, para 10 obtener 0,045g de clorhidrato de [3-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4] oxazin-4-il)-propil]-metil-amina en forma de sólido blanco esponjoso. MS: 347 (M+H)⁺, pf: 188,3-193, 2°C (como sal de clorhidrato).

15 Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar utilizando la amida adecuada:

[3-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil]-metil-amina, MS: 347 (M+H)⁺, pf: 235,1-236,9°C (como sal de clorhidrato);

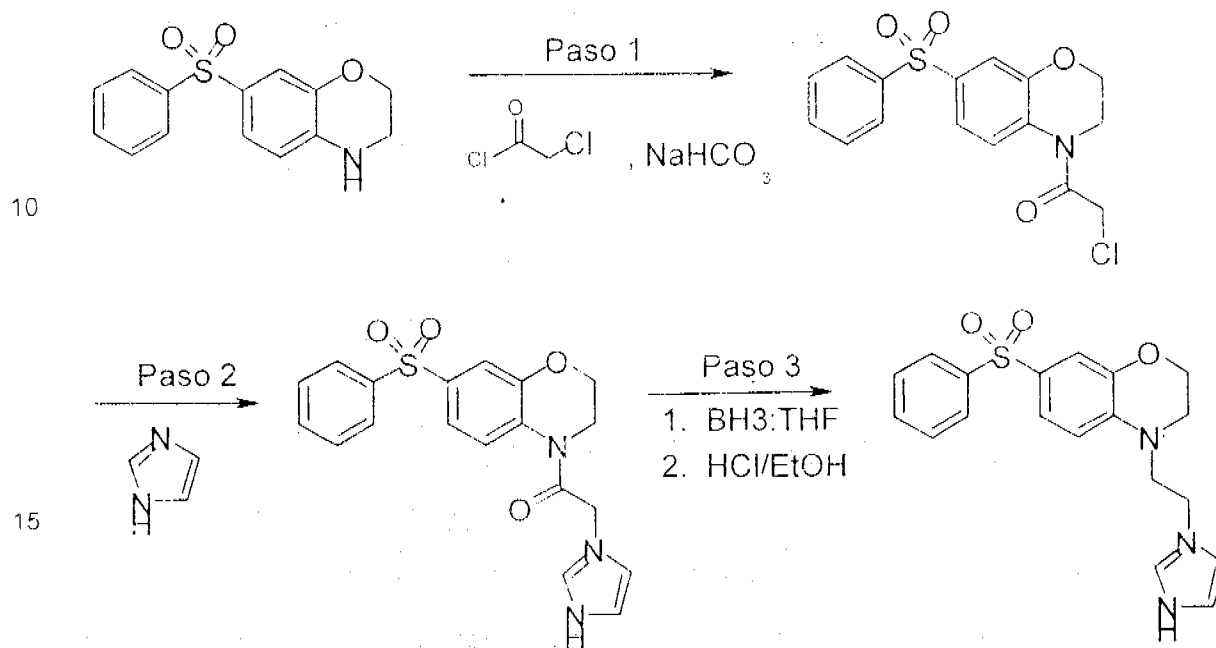
20 4-Azetidin-3-ilmetil-7-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, MS: 345 (M+H)⁺, pf: 194,9-196,0°C (como sal de clorhidrato); y

7-Bencenosulfonil-4-(2-imidazol-1-il-etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, MS: 370 (M+H)⁺, pf: 61,5-25 64,4°C (como sal de clorhidrato).

Ejemplo 10

1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-imidazol-1-il-etanona

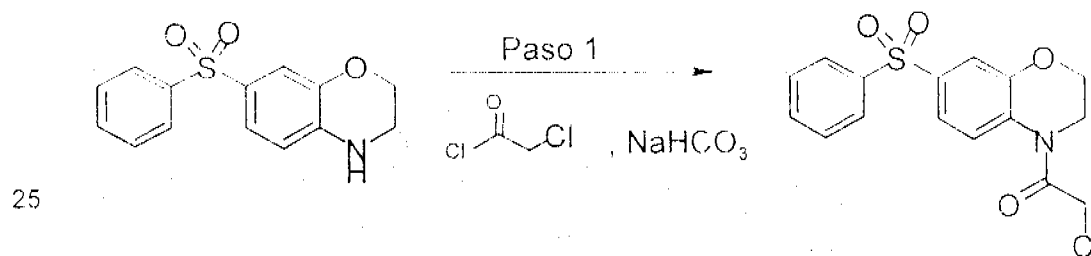
Los procesos sintéticos descritos en este ejemplo se
5 realizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el
esquema N.



ESQUEMA N

Paso 1

20 1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-cloro-etanona

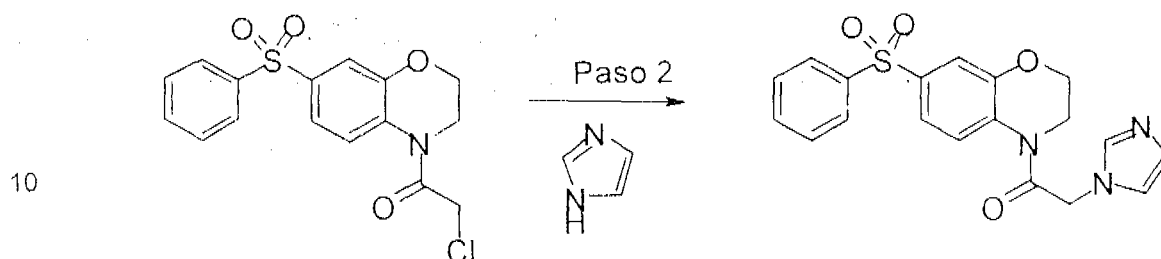


Se preparó 1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-
benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-cloro-etanona por el procedimiento

descrito en el ejemplo 9, utilizando cloruro de 2-cloroacetilo en lugar de cloruro de 3-cloro-propionil. MS: 353 (M+H)⁺.

Paso 2

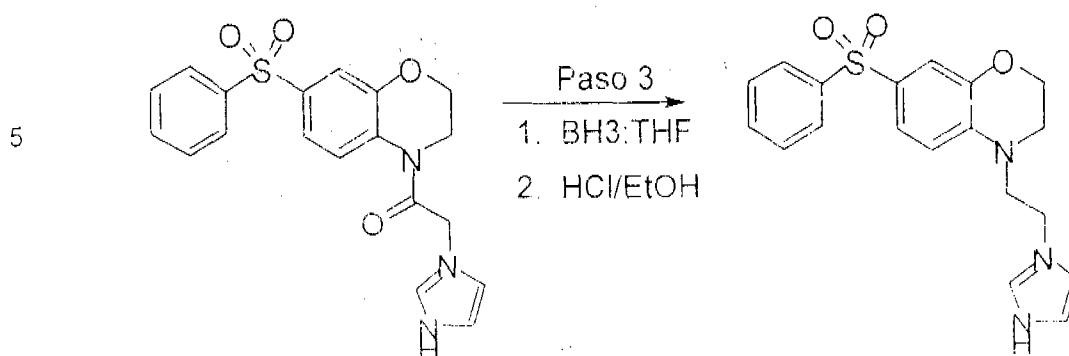
5 1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-imidazol-1-il-etanona



A una solución de 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-cloro-etanona (0,216g, 0,614mmol) en 2ml de acetonitrilo se añadió carbonato potásico (0,101g, 0,737mmol), imidazol (0,209g, 3,07mmol) y yoduro de sodio (2mg, cat.), y se sometió a reflujo la suspensión resultante durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a 100ml de acetato de etilo, y los componentes orgánicos se extrajeron tres veces con 50ml de agua. La fracción acuosa se extrajo dos veces con 50ml de acetato de etilo, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El sólido bruto se re-cristalizó a partir de 3ml de diclorometano para obtener 100mg (42%) de 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-imidazol-1-il-etanona en forma de sólido blanco. MS: 385 (M+H)⁺.

Paso 3

7-Bencenosulfonil-4-[2-(3H-imidazol-1-il)-etil]-3,4-
dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



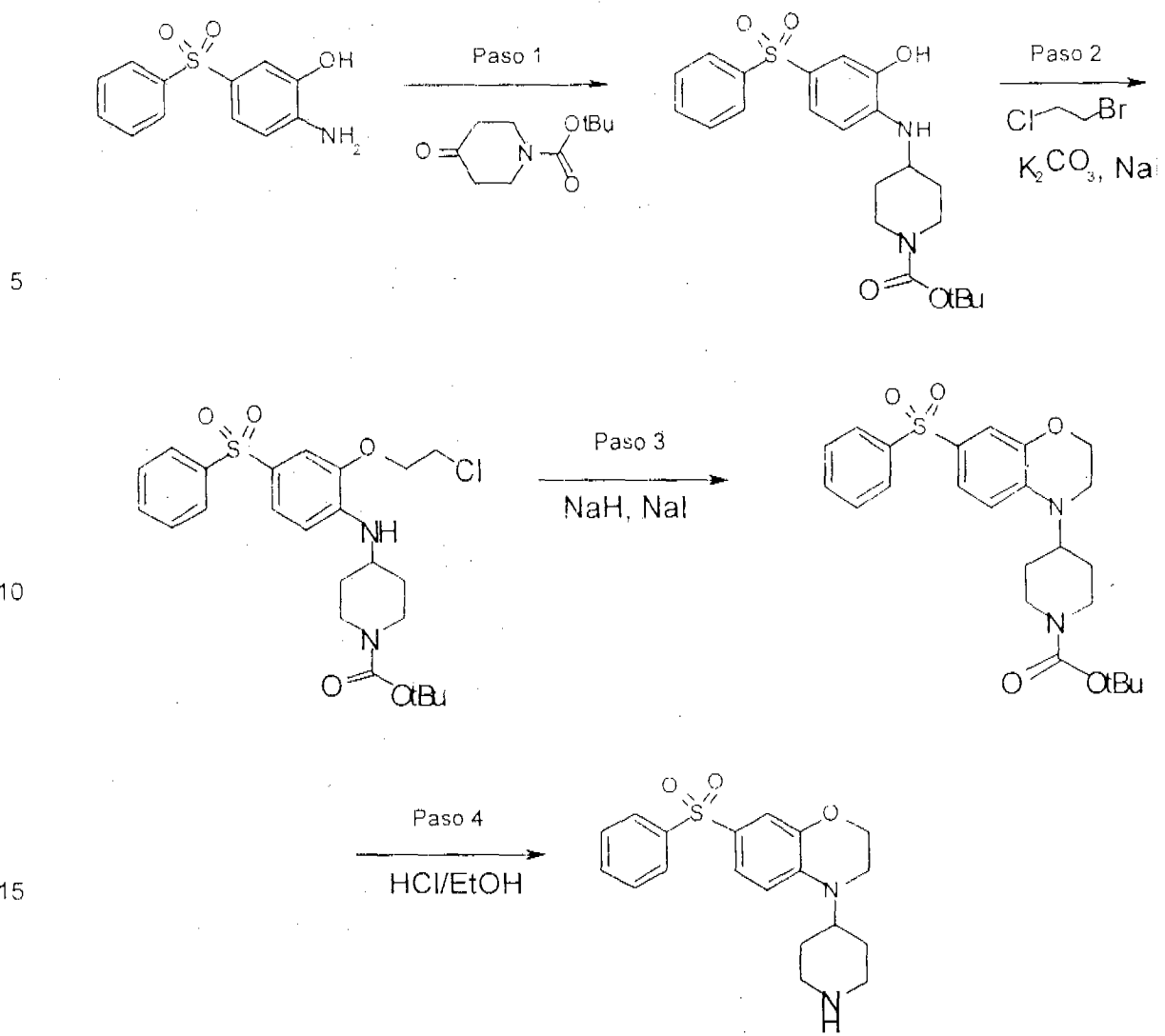
10 Se preparó 7-Bencenosulfonil-4-[2-(3H-imidazol-1-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina por reducción de la 1-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-imidazol-1-il-etanona con BH₃.THF utilizando el procedimiento del ejemplo 9. pf: 61,5-64, 4°C.

15 Ejemplo 11

7-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-
benzo[1,4]oxazina

Los procesos sintéticos descritos en este ejemplo se realizaron de acuerdo con el procedimiento mostrado en el
20 esquema O.

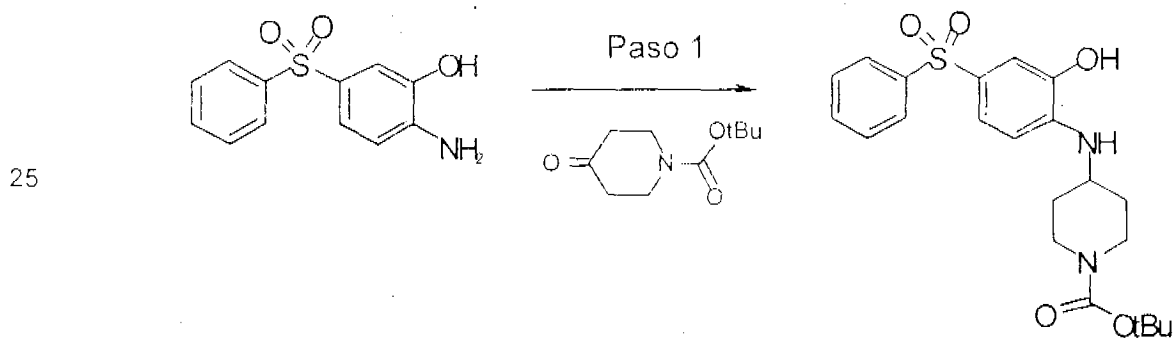
25



ESQUEMA O

Paso 1

20 4-(4-Bencenosulfonil-2-hidroxi-fenilamino)-piperidin-
1-carboxilato de terc-butilo

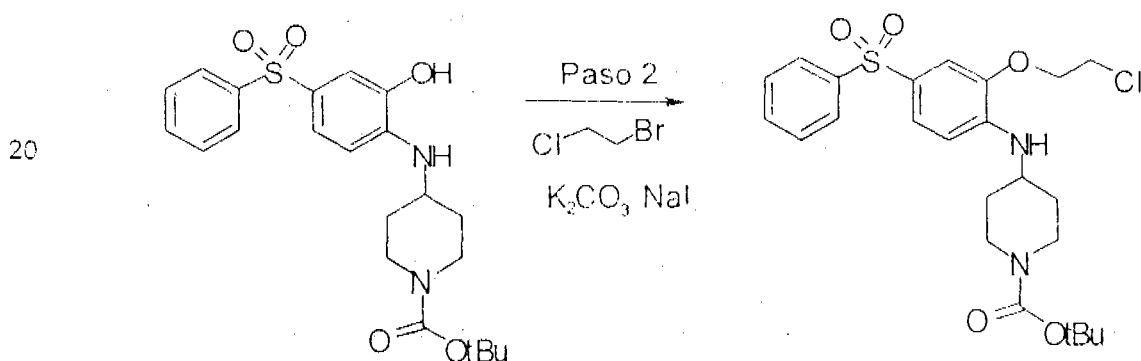


A una solución de 2-amino-5-bencenosulfonil-fenol (1,00g, 4,016mmol) en 20ml de diclorometano se añadió 4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,880g, 4,418mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (1,78g, 8,43mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se lavó dos veces con 50ml de agua, y una vez con 50ml de salmuera. Luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El sólido bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (20 - 30% de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1,823g (4,53mmol, 94%) de 4-(4-bencenosulfonil-2-hidroxi-fenilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc butilo en forma de esponja. MS: 333 (M - CO₂^tBu + H)⁺, 377 (M - ^tBu + H)⁺.

15

Paso 2

4-[4-Bencenosulfonil-2-(2-cloro-etoxi)-fenilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

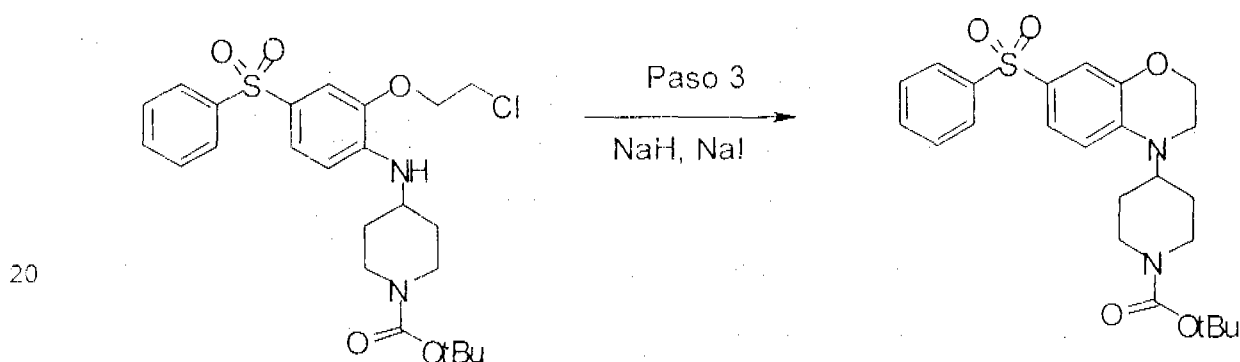


A una solución de 4-(4-bencenosulfonil-2-hidroxi-fenilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,192g, 0,444mmol) en 1ml de acetonitrilo se le añade carbonato potásico (0,245g, 1,776mmol) y luego 1-bromo-2-cloro-etano (0,044ml, 0,535mmol) gota a gota. Se somete a reflujo la

suspensión bajo nitrógeno durante 3 horas. Tras ese tiempo se añade 1-bromo-2-cloro-etano (0,044ml, 0,535mmol) gota a gota. Se continúa el reflujo durante 1,5 horas más. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el aceite resultante se disuelve en 75ml de acetato de etilo, se lava con 2 x 50ml de agua y 50ml de salmuera, luego se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El aceite bruto resultante es purificado mediante cromatografía rápida (10% - 30% de acetato de etilo en hexanos) para obtener 0,175g (0,35mmol, 80%) de 4-[4-bencenosulfonil-2-(2-cloro-etoxi)-fenilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de aceite de color claro. MS: 439 (M - 'Bu + H)'.

Paso 3

4-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

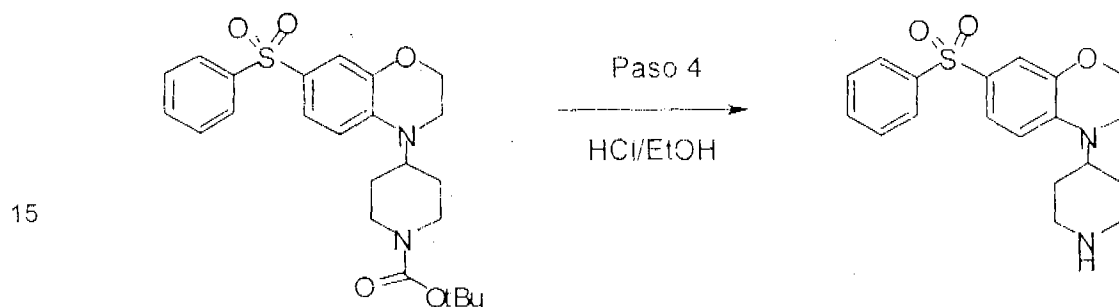


A una solución de 4-[4-bencenosulfonil-2-(2-cloro-etoxi)-fenilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,175g, 0,354mmol) en 0,500ml de DMF anhidra se añadió yoduro de sodio (2,0mg, cat) seguido por hidruro de sodio (17mg. de una dispersión 60% en aceite mineral, 0,424mmol) en 3 porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió a 50ml de agua, y

luego se extrajo dos veces con 50ml de acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con 50ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró al vacío. El aceite bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (10% - 40% acetato de etilo en hexanos) para obtener 0,111g (0,242mmol, 68%) de 4-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4

10 7-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



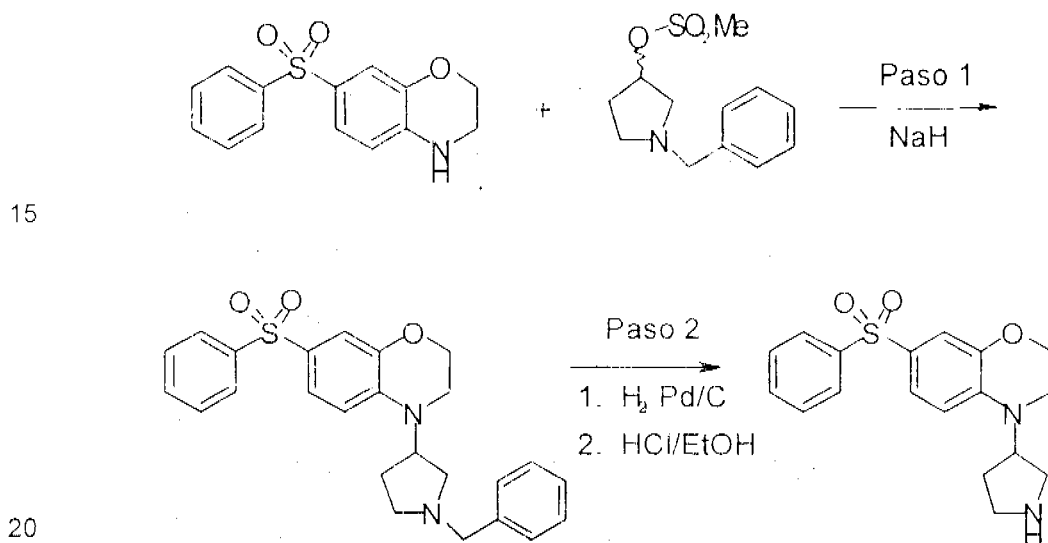
Se disolvió 4-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,111g, 0,242mmol) en 5ml de alcohol etílico y se sometió a reflujo. Se añadió a la solución cloruro de hidrógeno etanólico (2ml de una solución 2N, 4,0mmol) y continúa el reflujo durante 0,5 horas. La solución se concentró a 1ml y se añadió etil éter (10ml) hasta que se observa un precipitado blanco. La filtración proporcionó 0,085g (cuantitativo) de clorhidrato de 7-bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina en forma de polvo blanco. MS: 359 (M + H)⁺, pf: 251,9-253, 2°C.

Utilizando el 4-[5-bencenosulfonil-2-(2-bromo-etoxi)-
 fenilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, se pre-
 paró, de forma similar, 6-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-
 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, MS: 359 (M+H)⁺, pf: 147,0-
 5 149, 8°C.

Ejemplo 12

7-Bencenosulfonil-4-pirrolidin-3-il-3,4-dihidro-2H- benzo[1,4]oxazina

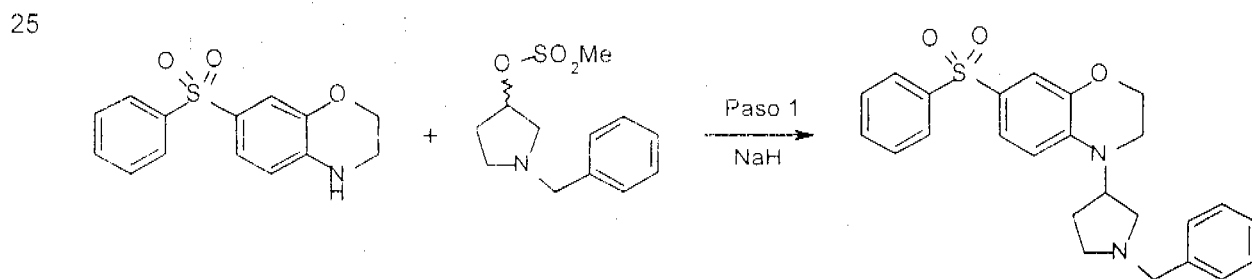
Los procesos sintéticos descritos en este ejemplo se
 10 realizaron de acuerdo con el procedimiento mostrado en el
 esquema P.



ESQUEMA P

Paso 1

7-Bencenosulfonil-4-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-3,4- dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

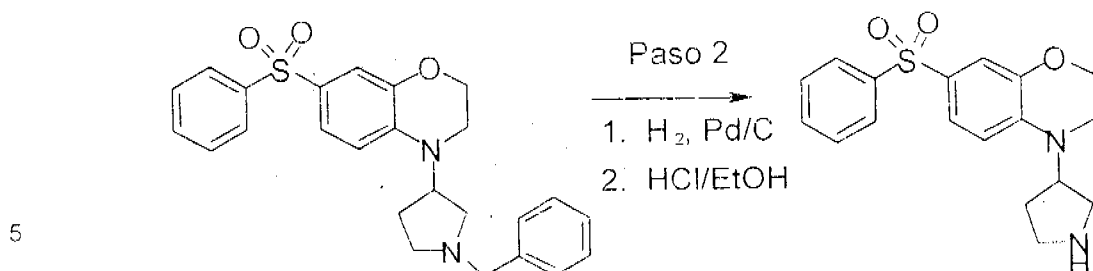


El metanosulfonato de 1-benzil-pirrolidin-3-ilo utilizado en este ejemplo se preparó usando el procedimiento descrito por Ahn et al., "N-Substituted 3-Arylpirrolidines: Potent and Selective Ligands at the Serotonin 1A Receptor", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 9(10), 1999, 1379-1384.

A una suspensión de hidruro de sodio (0,033g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,834mmol) en 3ml de dimetilformamida se añadió porción a porción 7-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,200g, 0,726mmol), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El metanosulfato de 1-benzil-pirrolidin-3-ilo (0,259g, 1,018mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 21 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en 100ml de agua, y se extrajo tres veces con 50ml de acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó dos veces con 50ml de cloruro de hidrógeno acuoso al 10% y una vez con 50ml de bicarbonato sódico saturado. Posteriormente se secó la fracción orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (2% - 5% de metanol en diclorometano) para obtener 0,127g (0,292mmol, 40%) de 7-bencenosulfonil-4-(1-benzil-pirrolidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina como un aceite rojo. MS: 474 (M + ACN)⁺.

Paso 2

7-Bencenosulfonil-4-pirrolidin-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



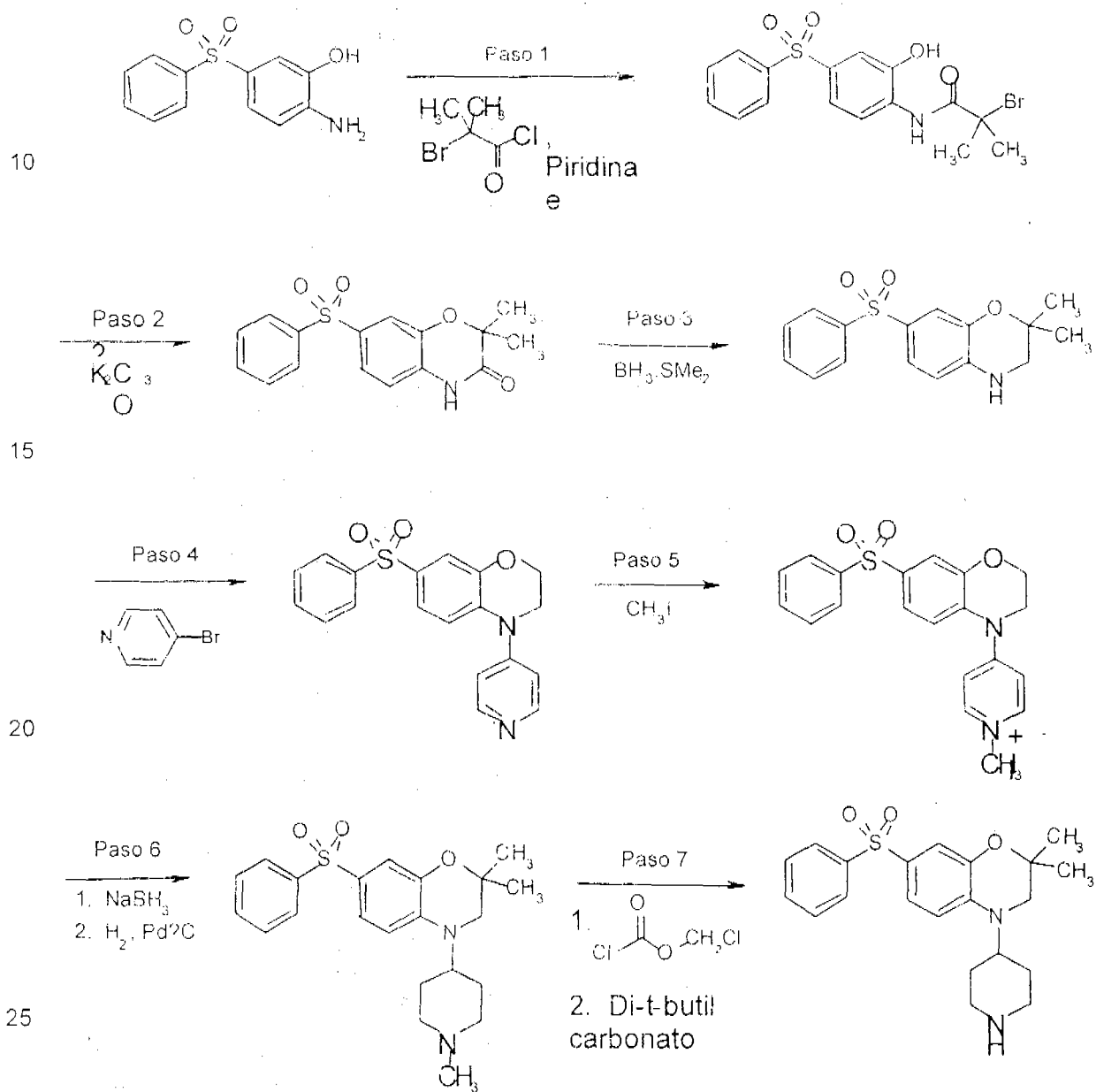
Se disolvió 7-Bencenosulfonil-4-(1-benzil-pirrolidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,127g, 0,292mmol) en 15ml de etanol y se añadió esta solución a un frasco que
10 contiene 35mg de 5% de paladio en carbón vegetal, seguido por 3 gotas de ácido acético glacial. El sistema se purgó con hidrógeno gas y se continuó con agitación durante 24 horas a 1 atm. de hidrógeno gas. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, el filtrado se concentró al vacío y el sólido resultante se purificó por cromatografía
15 rápida (6:0,4:0,04 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) para proporcionar 45mg de 7-bencenosulfonil-4-pirrolidin-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina como base libre. Este sólido se disolvió en 1ml de metanol y se combinó con 0,5ml de cloruro de
20 hidrógeno etanólico 2N y la solución resultante se concentró al vacío y se expuso al vacío de 0,3 Torr durante 2 horas para obtener una espuma que se trituro dos veces con 20ml de etil éter. Tras secar bajo una presión reducida, se obtuvo 25mg de clorhidrato de 7-bencenosulfonil-4-
25 pirrolidin-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,07mmol, 25%) en forma sólida. MS: 345 (M+H)⁺, pf: 122,8-127, 6°C.

460

Ejemplo 13

7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Los procesos sintéticos descritos en este ejemplo se
5 realizaron de acuerdo con el procedimiento mostrado en el
esquema Q.

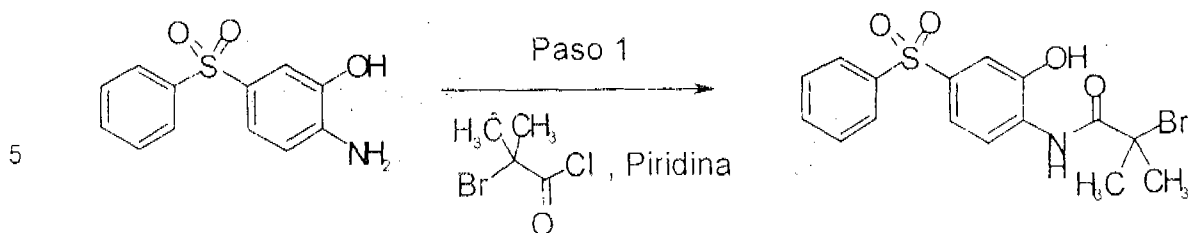


ESQUEMA Q

Paso 1

7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-

ona



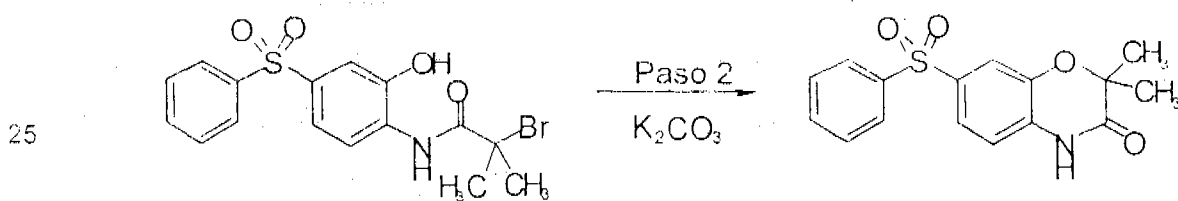
Se añadió piridina (0,345ml, 4,26mmol) a una solución de 2-amino-5-bencenosulfonil-fenol (1,06g, 4,26mmol) en 8ml de acetato de etilo. La solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de 2-bromo-2-metil-propionil (0,553ml, 4,47mmol) y se continuó con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50ml de acetato de etilo y se lavó con 50ml de cloruro de hidrógeno acuoso 10%, 50ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, 50ml de agua, y finalmente 50ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 5-bencenosulfonil-2-(2-bromo-2-metil-propilamino)-fenol en forma de aceite bruto, que se usó directamente en el paso siguiente.

20

Paso 2

7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-

ona



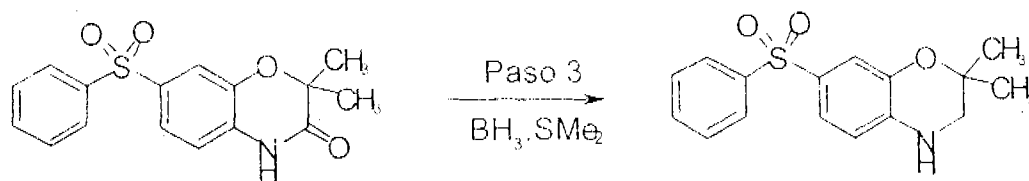
El 5-bencenosulfonil-2-(2-bromo-2-metil-propilamino)-fenol bruto del paso 1 se disolvió en 10ml de DMF y se añá-

dió carbonato potásico (0,565g, 4,096mmol). La mezcla de
reacción se calentó a 80°C con agitación durante 2 horas.
Luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 100g
de hielo en 150ml de cloruro de hidrógeno acuoso al 10%. El
5 sólido resultante se filtró y se secó al vacío durante 18
horas para obtener 0,570g (1,79mmol) de 7-bencenosulfonil-
2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. MS: 316 (M-H)⁺.

Paso 3

7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-

10 benzo[1,4]oxazina

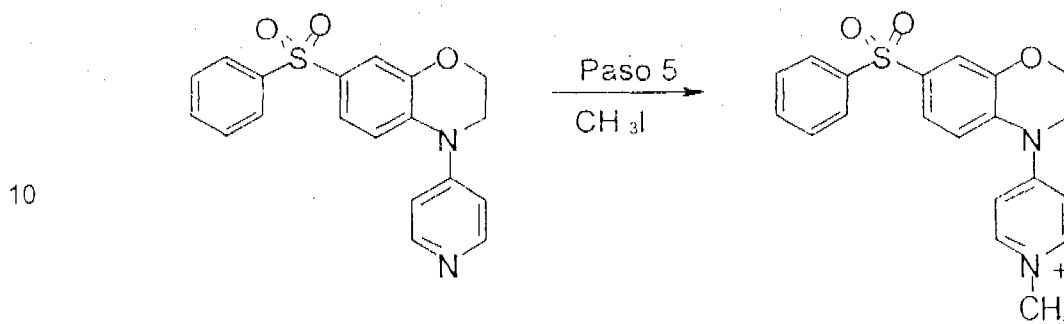


15 Una solución de 7-bencenosulfonil-2,2-dimetil-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona (0,570g, 1,79mmol) en 10ml de THF
recién destilado se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota
el complejo borano-THF (5,39ml de una solución a 1M en THF,
5,39mmol) durante 2 minutos. La solución resultante se ca-
20 lentó a reflujo y se agitó durante 1 hora. El cloruro de
hidrógeno etanólico (4ml de una solución 2N, 8mmol) se aña-
dió gota a gota y la reacción se calentó entonces a reflujo
durante una hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió
a temperatura ambiente y se añadió a una mezcla de 100ml de
25 acetato de etilo y de bicarbonato sódico acuoso al 10%. Se
añadió carbonato potásico hasta que el pH de la fase acuosa
era aproximadamente 7. La fase orgánica se separó, se lavó
con 50ml de agua y 50ml de salmuera, se secó sobre sulfato

dimetil-4-piridin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
(54%) en forma de espuma. MS: 381 (M+H)⁺, pf: 112,7-120, 4°C
(como sal de clorhidrato).

Paso 5

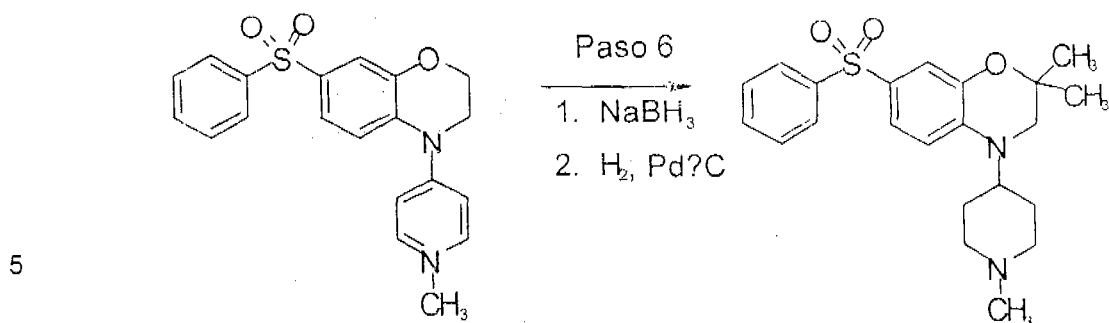
5 Yoduro de 4-(7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-2,3-
dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-1-metil-piridinio



A una solución de 7-bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-
piridin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,187g,
15 0,492mmol) en 9,5ml de acetonitrilo se añadió yoduro de me-
tilo (0,153ml, 2,461mmol). Se sometió la solución a reflujo
durante 10 minutos, se enfrió hasta 40°C y se añadió yoduro
de metilo (0,153ml, 2,461mmol). La solución resultante se
agitó a 35°C durante una hora, se concentró al vacío y se
20 expuso al vacío de 0,5 Torr durante 10 minutos para obtener
237mg de yoduro de 4-(7-bencenosulfonil-2,2-dimetil-2,3-
dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-1-metil-piridinio en forma
de aceite amarillo vítreo. MS: 395, M⁺.

Paso 6

25 7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-(1-metil-piperidin-4-
il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

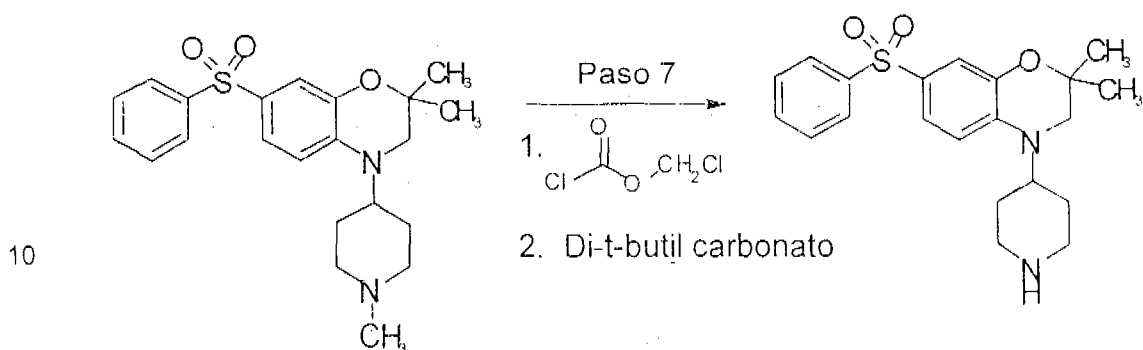


Una solución de yoduro de 4-(7-bencenosulfonyl-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-1-metil-
10 piridinio (0,237g, 0,452mmol) en 10ml de metanol se añadió a una suspensión de borohidruro de sodio (0,085g, 2,260mmol) en 10ml de metanol a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 3 horas, luego se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al
15 vacío y el sólido bruto resultante se disolvió en una mezcla de 50ml de agua y 50ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con 50ml de acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 187mg de una espuma amarilla. Esta espuma se disolvió en 20ml de etanol y se añadió
20 a 25mg de una dispersión de metal de paladio en carbón vegetal al 5% suspendido en 5ml de etanol. La suspensión se purgó con hidrógeno gas y se mantuvo a la presión de 55 psi durante 28 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía rápida (12:1:0,1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) para obtener
25 114mg de 7-bencenosulfonyl-2,2-dimetil-4-(1-metil-

piperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (63%) en forma de un aceite de color claro. MS: 401 (M+H)⁺.

Paso 7

7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-piperidin-4-il-3,4-
5 dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



Se enfrió hasta 0°C una solución de 7-bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,119g, 0,298mmol) en 3ml de dicloroetano y se añadió gota a gota α -cloroetil cloroformato (0,033ml, 0,312mmol) con agitación durante 1 minuto. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 18 horas, se concentró al vacío, el residuo se disolvió en 20ml de metanol y se volvió al reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se aplicó un vacío de 0,5 Torr durante 30 minutos. El residuo resultante se disolvió en 35ml de THF, al cual se añadió di-terc-butildicarbonato (0,065g, 0,300mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía rápida (15% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 0,087g (75%) de 7-bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-piperidin-

15
20
25

4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina en forma de sólido ceroso. MS: 387, pf: 284,9 -296, 3°C (como sal de clorhidrato).

Ejemplo 14

5 Formulaciones

En las tablas siguientes se muestran las preparaciones farmacéuticas para la liberación por varias rutas. "Principio activo" o "compuesto activo", tal como se usa en la tabla significa uno o más compuestos de fórmula I.

10 Composición para administración oral

Ingrediente	% peso/peso
Principio activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Los ingredientes se mezclan y se reparten en cápsulas que contienen aproximadamente 100mg cada una. Una cápsula se aproxima a la dosis diaria total.

Composición para administración oral

Ingrediente	% peso/peso
Principio activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

15 Los ingredientes se combinan y se granulan utilizando un solvente como el metanol. La formulación se seca luego y se forman comprimidos (que contienen aproximadamente 20mg

de compuesto activo) con una máquina apropiada de comprimidos.

Composición para administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0g
Ácido fumárico	0,5g
Cloruro sódico	2,0g
Metil paraben	0,15g
Propil paraben	0,05g
Azúcar granulado	25,5g
Sorbitol (solución 70%)	12,85g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0g
Aromatizante	0,035ml
Colorante	0,5mg
Agua destilada	c.s. para 100ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión
5 para administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	% peso/peso
Principio activo	0,25g
Cloruro sódico	Cantidad suficiente para hacerlo isotónico
Agua para inyección	100ml

El principio activo se disuelve en una porción del
agua para inyección. Se añade, con agitación, una cantidad
suficiente de cloruro sódico para hacer que la solución sea
10 isotónica. La solución se completa hasta el peso con el re-

manente de agua para la inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa bajo condiciones estériles.

Formulación de los supositorios

Ingrediente	% peso/peso
Principio activo	1,0%
Poliétilen glicol 1000	74,5%
Poliétilen glicol 4000	24,5%

- 5 Los ingredientes se derriten juntos y se mezclan en un baño con corriente, y se vierten en contenedores con 2,5g de peso total.

Formulación tópica

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metil paraben	0,15
Propil paraben	0,05
BHA (butil hidroxí anisol)	0,01
Agua	Cantidad suficiente para hacer 100

- 10 Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinan y se calientan a aproximadamente 60°C con agitación. Se añade luego una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60°C con agitación enérgica para emulsificar los ingredien-

tes, y entonces se añade agua en cantidad suficiente para hacer 100g.

Formulaciones de pulverizador nasal

Se preparan como formulaciones de pulverizador nasal
5 varias suspensiones acuosas que contienen aproximadamente entre 0,025 y 0,5 por ciento de compuesto activo. Dichas formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa y similares. El ácido clorhídrico puede añadirse para ajustar el pH. Las formulaciones
10 de pulverizador nasal pueden administrarse mediante un pulverizador nasal dosificador administrando típicamente entre 50-100 microlitros de formulación por actuación. Un esquema de dosis típico es el que implica de 2 a 4 aplicaciones cada 4-12 horas.
15

Ejemplo 15

Estudios de unión de radioligandos

Este ejemplo ilustra estudios del compuesto de fórmula I de unión de radioligandos *in vitro*.

20 La actividad de unión de los compuestos de esta invención *in vitro* se determinó de la forma siguiente. Se hizo determinaciones por duplicado de la afinidad de ligandos 5-HT₂ mediante competición de unión de [³H]LSD en membranas celulares derivadas de células HEK293 expresando de forma
25 estable el receptor humano 5-HT₂ recombinante. Se hizo determinaciones duplicadas de la afinidad del ligando 5-HT_{2A} por competición de unión con [³H]Ketanserin (3-(2-(4-(4-fluorobenzoyl)piperidinol)etil)-2,4(1H,3H)-

quinazolinediona) en membranas celulares de células CHO-K1 que expresan de forma estable y recombinante el receptor 5-HT_{2A} humano. Las membranas se prepararon a partir de líneas celulares HEK 293 por el método descrito en Monsma et al.,
5 Molecular Pharmacology, Vol. 43 pp. 320-327 (1993), y a partir de líneas celulares CHO-K1, como se describe en Bonhaus et al., Br J Pharmacol. Jun;115(4):622-8 (1995).

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

Los tubos de ensayo que contienen [³H] LSD o [³H]Ketanserin (5nM), ligando de competición, y membrana, fueron incubados en un baño de agua con movimiento durante
20 75 minutos a 37°C (para 5-HT₆) ó 60 min. a 32°C (para 5-HT_{2A}), se filtraron en placas Packard GF-B (previamente empapadas con PEI 0,3%) utilizando una placa de sembrado celular Packard de 96 pocillos y se lavó 3 veces en Tris-HCl 50mM muy frío. Los [³H] LSD o [³H]Ketanserin unidos se de-
25 terminaron como cuentas radiactivas por minuto utilizando el Packard TopCount.

El desplazamiento de [³H]LSD o [³H]Ketanserin de los sitios de unión se cuantificó ajustando los datos de con-

centración de unión con una ecuación logística de 4 parámetros:

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

5 donde Hill es la pendiente de la curva, [ligand] es la concentración de radioligando en competición e IC_{50} es la concentración de radioligando que produce la mitad del máximo de uniones específicas de radioligandos. La ventana de unión específica es la diferencia entre Bmax y los parámetros basales.

Utilizando los procedimientos de este ejemplo, se evaluó los compuestos de la fórmula I y se encontró que antagonistas de 5-HT₆ selectivos. Por ejemplo, el compuesto 7-bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina mostró un pK_i de aproximadamente 9,98 para el receptor 5-HT₆, y un pK_i de aproximadamente 8,09 para el receptor 5-HT_{2A}.

Ejemplo 16

Mejora de la cognición

20 Las propiedades de mejora de la cognición de los compuestos de la invención pueden pertenecer a un modelo de cognición animal: el modelo de tarea de reconocimiento de objetos. Se usó ratas Wistar (Charles River, Holanda) macho de 4 meses. Los compuestos se prepararon a diario y se disolvieron en salina fisiológica y se probaron a tres dosis.

25 La administración siempre se dio i.p. (volumen de la inyección 1ml/kg) 60 minutos antes de T1. El bromohidrato de escopolamina se inyectó 30 minutos después de la inyección

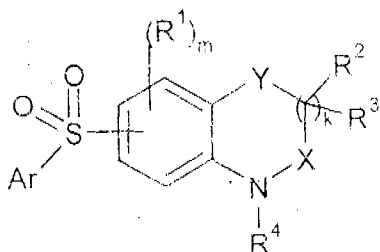
del compuesto. Se hizo dos grupos de prueba iguales de 24 ratas y se probaron con dos experimentos. El orden de dosis del ensayo se determinó al azar. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando un protocolo doble ciego. Todas las 5 ratas fueron tratadas una vez con cada condición de dosis. El test de reconocimiento de objetos se llevó a cabo como se describe en Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav. Brain Res. 31, 47-59.

10 Mientras que la presente invención ha sido descrita con referencia a las realizaciones específicas de la misma, debe entenderse, por aquéllos expertos en la materia, que se puede realizar varios cambios y se puede sustituir equivalentes sin alejarse del espíritu y el alcance de la invención. Además, se pueden realizar muchas modificaciones 15 en el alcance y espíritu de la presente invención para adaptarla a una situación, un material, una composición de materia, un proceso, un paso o pasos del proceso particulares. Tales modificaciones están contenidas en el alcance de 20 las reivindicaciones adjuntas.

175

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la formula fórmula I:



I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde:

Ar es arilo;

X es -CH₂- o C=O;

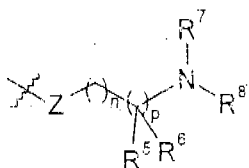
Y es O ó NR^a, donde R^a es hidrógeno o alquilo;

k es 1 ó 2;

m es de 0 a 3;

15 cada R¹ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, -S(O)_q-R^b, -C(=O)-NR^cR^d, -SO₂-NR^cR^d, -N(R^e)-C(=O)-R^f, o -C(=O)-R^f, donde q es de 0 a 2, R^b, R^c, R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^f es hidrógeno, alquilo, alcoxi o hidroxil;

20 R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R² y R³, junto con el átomo de carbono al que van unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de cuatro a seis miembros;



R^4 es un grupo de fórmula;

Z es un enlace, $-(C=O)-$, o $-SO_2-$;

n es de 0 a 4;

p es 0 ó 1;

5 R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y

R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, $-(C=NR^9)-NR^{10}R^{11}$, o $-(CH_2)_2-NR^{10}R^{11}$ donde R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que van unidos pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros, que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado del grupo O, N y S, o uno de R^5 y R^6 , junto con uno de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que van unidos, pueden formar un anillo de
10 cuatro a seis miembros.
15

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde k es 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde X es $-CH_2-$.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R^2 y R^3
20 are hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 3, donde Y es O.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde Ar es arilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde Ar es
25 fenilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 5, donde Z es $-C(=O)-$.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde n es 0 y p es 0.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^7 es hidrógeno y R^8 es $-(C=NR^d)-NR^eR^f$.

5 11. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^7 es hidrógeno y R^8 es $-(CH_2)_2-NR^gR^h$.

12. El compuesto de la reivindicación 8, donde n es 0 y p es 1.

10 13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

15 15. El compuesto de la reivindicación 12, donde uno de R^5 y R^6 , y uno de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cuatro a seis miembros.

16. El compuesto de la reivindicación 8, donde n es 1 y p es 1.

17. El compuesto de la reivindicación 16, donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

20 18. El compuesto de la reivindicación 17, donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

19. El compuesto de la reivindicación 18, donde uno de R^5 y R^6 y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cuatro a seis miembros.

25 20. El compuesto de la reivindicación 19, donde uno de R^5 y R^6 , y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo imidazolinilo.

21. El compuesto de la reivindicación 5, donde Z es un enlace.

22. El compuesto de la reivindicación 21, donde n es 0, y p es 1.

5 23. El compuesto de la reivindicación 22, donde uno de R^5 y R^6 , y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cuatro a seis miembros.

24. El compuesto de la reivindicación 21, donde n es 1 y p es 1.

10 25. El compuesto de la reivindicación 24, donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

26. El compuesto de la reivindicación 25, donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

15 27. El compuesto de la reivindicación 24, donde uno de R^5 y R^6 , y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cuatro a seis miembros.

28. El compuesto de la reivindicación 27, donde uno de R^5 y R^6 , y de R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo imidazolinilo.

20 29. El compuesto de la reivindicación 21, donde n es 2 y p es 1.

30. El compuesto de la reivindicación 29, donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

25 31. El compuesto de la reivindicación 25, donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

32. El compuesto de la reivindicación 21, donde n es 3 y p es 1.

33. El compuesto de la reivindicación 32, donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

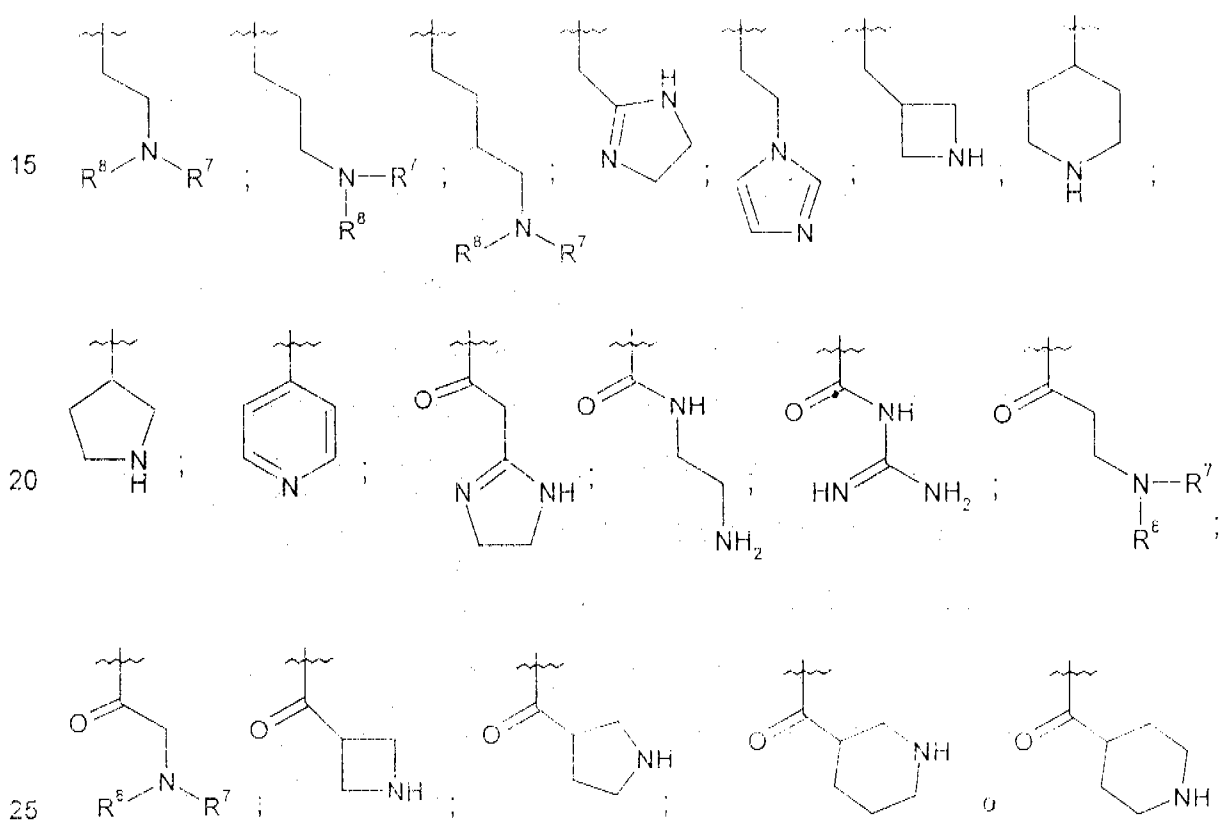
34. El compuesto de la reivindicación 33, donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

5 35. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es:
aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo;
imidazolinilalquilo; imidazolilalquilo; piperidinilo; pi-
rrolidinilo; acetidinilo; piridinilo; piperidinilalquilo;
pirrolidinilalquilo; acetidinilalquilo; aminoalquilcarboni-
10 lo; alquilaminoalquilcarbonilo; dialquilaminoalquilcarboni-
lo; imidazolinilalquilcarbonilo; imidazolilalquilcarbonilo;
aminoalquilaminocarbonilo; guanidinilcarbonilo; piperidi-
nilcarbonilo; pirrolidinilcarbonilo; acetidinilcarbonilo;
piridinilcarbonilo; piperidinilalquilcarbonilo; pirrolidi-
15 nilalquilcarbonilo; o acetidinilalquilcarbonilo.

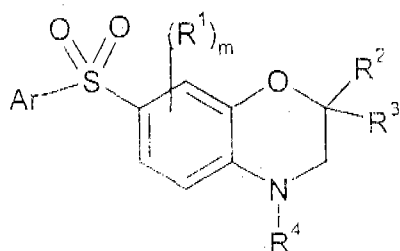
36. El compuesto de la reivindicación 35, donde R^4 es:
aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo;
imidazolinilalquilo; imidazolilalquilo; piperidinilo; pi-
rrolidinilo; piridinilo; acetidinilalquilo; aminoalquilcar-
20 bonilo; alquilaminoalquilcarbonilo; dialquilaminoalquilcar-
bonilo; imidazolinilalquilcarbonilo; aminoalquilaminocarbo-
nilo; guanidinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo; pirrolidi-
nilcarbonilo; o acetidinilcarbonilo.

37. El compuesto de la reivindicación 36, donde R^4 es:
 2-dimetilaminoetilo; 3-dimetilaminopropilo; 4-dimetilaminobutilo; 2-aminoetilo; 3-metilaminopropilo; imidazolin-2-ilmetilo; piperidin-4-ilo; 2-imidazol-1-il-etilo;
 5 azetidín-3-ilmetilo; pirrolidin-3-ilo; piridin-4-ilo; imidazolin-2-ilmetilcarbonilo; guanidinilcarbonilo; 2-aminoetilaminocarbonilo; 2-dimetilaminoetilcarbonilo; 2-metilaminoetilcarbonilo; metilaminometilcarbonilo; dimetilaminometilcarbonilo; 2-aminoetilaminocarbonilo; azetidín-
 10 3-il-carbonilo; pirroldin-3-il-carbonilo; piperidin-3-il-carbonilo; o piperidin-4-il-carbonilo.

38. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es:

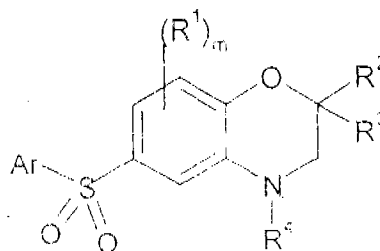


39. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de la fórmula IIa o IIb:



5

IIa;



IIb; y

m, R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se mencionan en la reivindicación 1.

40. El compuesto de la reivindicación 39, donde R⁴ es:

10 aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; imidazolinilalquilo; imidazolilalquilo; piperidinilo; pirrolidinilo; acetidinilo; piridinilo; piperidinilalquilo; pirrolidinilalquilo; azetidinilalquilo; aminoalquilcarbonilo; alquilaminoalquilcarbonilo; dialquilaminoalquilcarbonilo;

15 lo; imidazolinilalquilcarbonilo; imidazolilalquilcarbonilo; aminoalquilaminocarbonilo; guanidinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo; pirrolidinilcarbonilo; acetidinilcarbonilo; piridinilcarbonilo; piperidinilalquilcarbonilo; pirrolidinilalquilcarbonilo; o acetidinilalquilcarbonilo.

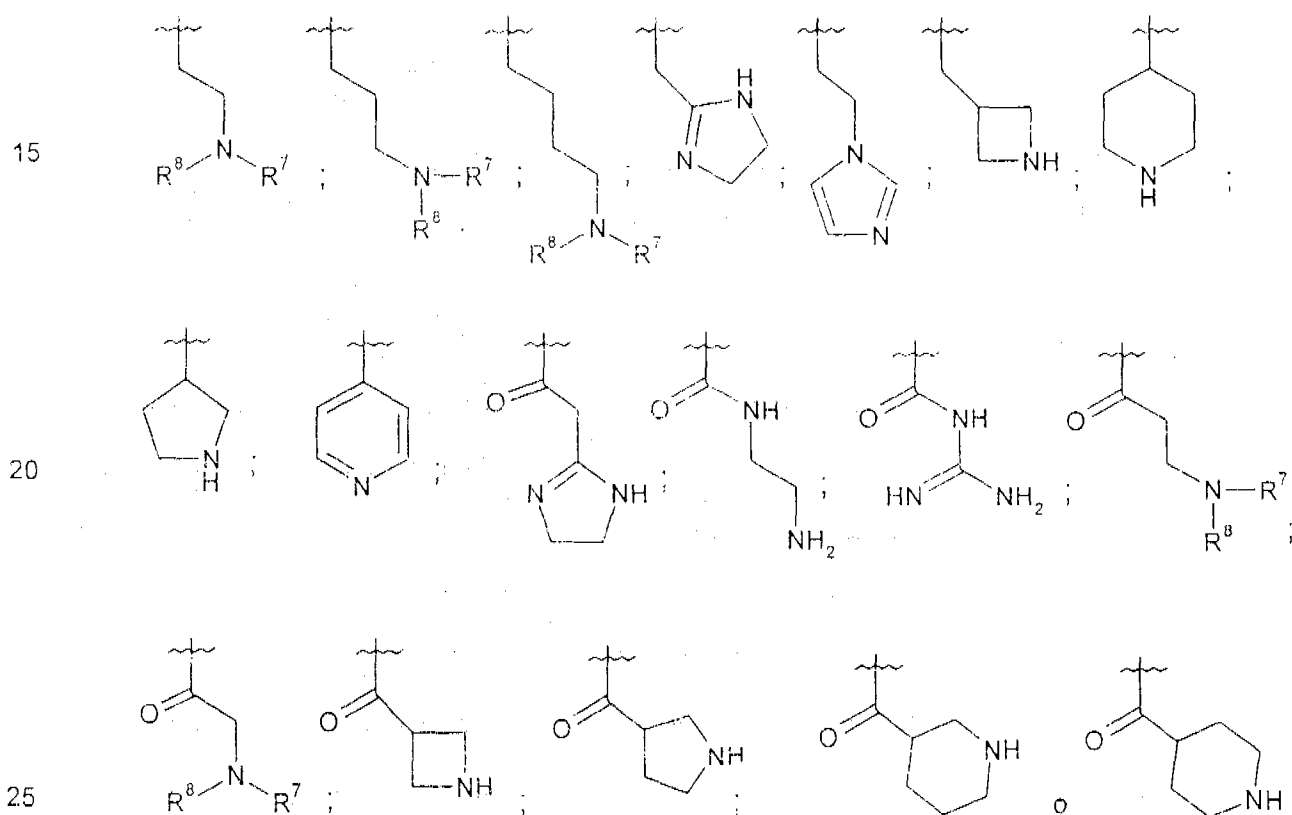
20 41. El compuesto de la reivindicación 40, donde R⁴ es:

aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; imidazolinilalquilo; imidazolilalquilo; piperidinilo; pirrolidinilo; piridinilo; azetidinilalquilo; aminoalquilcarbonilo; alquilaminoalquilcarbonilo; dialquilaminoalquilcarbonilo;

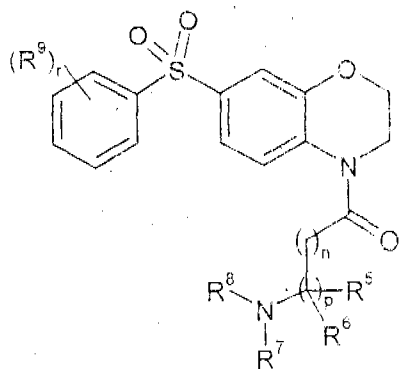
25 bonilo; imidazolinilalquilcarbonilo; aminoalquilaminocarbonilo; guanidinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo; pirrolidinilcarbonilo; o acetidinilcarbonilo.

42. El compuesto de la reivindicación 41, donde R^4 es:
 2-dimetilaminoetilo; 3-dimetilaminopropilo; 4-
 dimetilaminobutilo; 2-aminoetilo; 3-metilaminopropilo; imi-
 dazolin-2-ilmetilo; piperidin-4-ilo; 2-imidazol-1-il-etilo;
 5 azetidín-3-ilmetilo; pirrolidin-3-ilo; piridin-4-ilo; imi-
 dazolin-2-ilmetilcarbonilo; guanidinilcarbonilo; 2-
 aminoetilaminocarbonilo; 2-dimetilaminoetilcarbonilo; 2-
 metilaminoetilcarbonilo; metilaminometilcarbonilo; dimeti-
 laminometilcarbonilo; 2-aminoetilaminocarbonilo; acetidin-
 10 3-il-carbonilo; pirrolidin-3-il-carbonilo; piperidin-3-il-
 carbonilo; o piperidin-4-il-carbonilo.

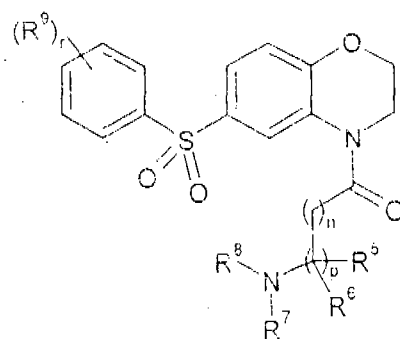
43. El compuesto de la reivindicación 39, donde R^4 es:



44. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho
 compuesto es de fórmula IIIa o IIIb:



IIIa;



IIIb;

donde:

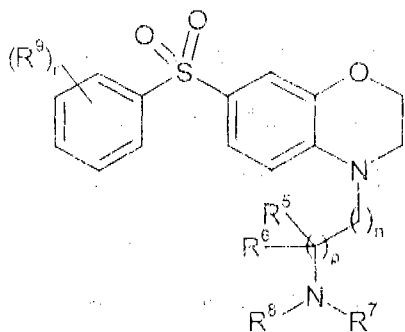
r es de 0 a 4;

cada R^9 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, $-S(O)_s-R^j$, $-C(=O)-NR^kR^m$, $-SO_2-NR^kR^m$, $-N(R^n)-C(=O)-R^p$, o $-C(=O)-R^p$, donde s va de 0 a 2, R^j , R^k , R^m y R^n son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^9 es hidrógeno, alquilo, alcoxi o hidróxi; y

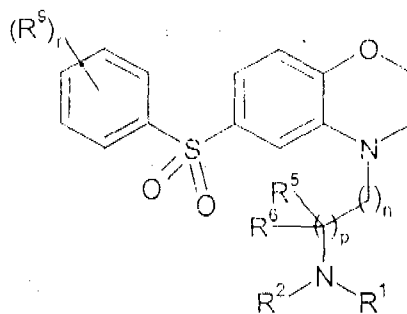
n, p, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son tal y como se ha descrito en la reivindicación 1.

45. El compuesto de la reivindicación 44, donde r es 0 ó 1 y R^9 es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

46. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de la fórmula IVa o IVb:



IVa;



IVb;

donde:

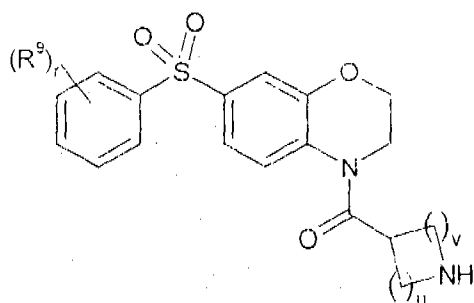
r va de 0 a 4;

cada R^9 es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, $-S(O)_s-R^j$, $-C(=O)-NR^kR^m$, $-SO_2-NR^kR^m$, $-N(R^n)-C(=O)-R^l$, o $-C(=O)-R^l$, donde s va de 0 a 2, R^j , R^k , R^m y R^n son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^p es hidrógeno, alquilo, alcoxi o hidroxilo; y

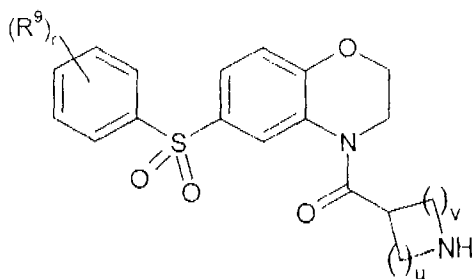
n, p, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son tal y como se ha descrito en la reivindicación 1.

47. El compuesto de la reivindicación 46, donde r es 0 ó 1 y R^9 es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

48. El compuesto de la reivindicación 44, donde dicho compuesto es de la fórmula Va o Vb:



Va;



Vb;

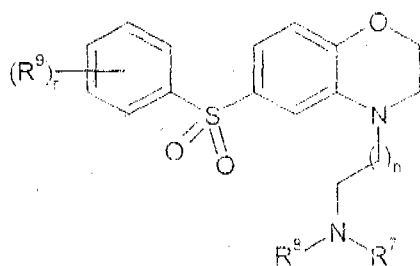
donde:

u y v son independientemente 1 ó 2; y

r y R^9 tal y como se ha descrito en la reivindicación 45.

49. El compuesto de la reivindicación 48, donde r es 0 ó 1 y R^9 es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

50. El compuesto de la reivindicación 46, donde dicho compuesto es de fórmula Via o Vib:



5

VIIa;

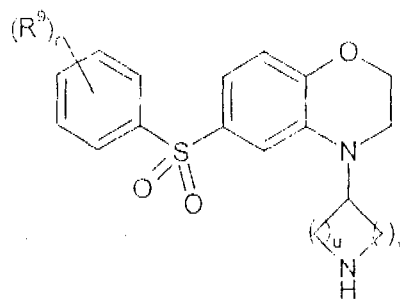
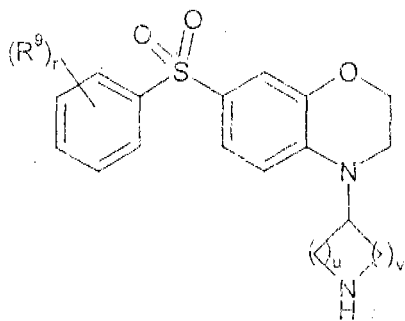
VIIb; y

n, r, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se han descrito en la reivindicación 47.

10 51. El compuesto de la reivindicación 50, donde r es 0 ó 1 y R⁹ es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

52. El compuesto de la reivindicación 46, donde dicho compuesto es de la fórmula VIIa o VIIb:

15



20

VIIa;

VIIb;

donde:

u y v son cada uno independientemente 1 ó 2; y

r y R⁹ son como se ha descrito en la reivindicación 47.

25 53. El compuesto de la reivindicación 52, donde r es 0 ó 1 y R⁹ es halo, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

54. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es seleccionado del grupo compuesto por:

- 7-Bencenosulfonil-4-(2-dimetilamino-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 7-Bencenosulfonil-4-(3-dimetilamino-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 4-(2-Amino-etil)-7-bencenosulfonil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 7-Bencenosulfonil-4-(4-dimetilamino-butil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 7-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 6-Bencenosulfonil-4-(2-dimetilamino-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 15 2-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina;
- 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etanona;
- 6-Bencenosulfonil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 20 N-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carbonil)-guanidina;
- 6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-(2-amino-etil)-carboxamida;
- 25 6-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-dimetilamino-propan-1-ona;

1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona;

1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metilamino-etanona;

5 [3-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil]-metil-amina;

1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-dimetilamino-etanona;

7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4- (2-amino-etil)-carboxamida;

1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etanona;

N-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carbonil)-guanidina;

15 7-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;

2-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina;

1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metilamino-etanona;

1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona;

[3-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil]-metil-amina;

25 7-Bencenosulfonil-4-(2-imidazol-1-il-etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;

Azetidin-3-il-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-metanona;

- 4-Azetidin-3-ilmetil-7-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- (7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-pirrolidin-3-il-metanona;
- 5 (7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-3-il-metanona;
- (7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-4-il-metanona;
- 7-Bencenosulfonil-4-pirrolidin-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 10 7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-piridin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; y
- 7-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina.
- 15 55. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es seleccionado del grupo compuesto por:
- 2-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina;
- 6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4 (2-amino-etil)-carboxamida;
- 20 6-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-dimetilamino-propan-1-ona;
- 25 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona;
- 1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metilamino-etanona;

[3-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil]-metil-amina;

1-(6-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-dimetilamino-etanona;

5 7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4 (2-amino-etil)-carboxamida;

7-Bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;

2-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etilamina;

1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metilamino-etanona;

1-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-metilamino-propan-1-ona;

15 [3-(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propil]-metil-amina;

7-Bencenosulfonil-4-(2-imidazol-1-il-etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;

Azetidin-3-il-(7-bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-metanona;

4-Azetidin-3-ilmetil-7-bencenosulfonil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;

(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-pirrolidin-3-il-metanona;

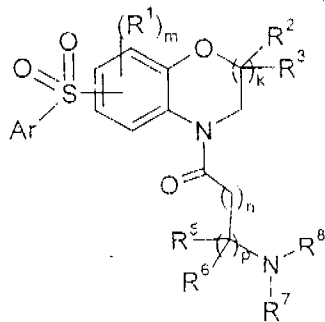
25 (7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-3-il-metanona;

(7-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piperidin-4-il-metanona; y

7-Bencenosulfonil-4-pirrolidin-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina.

56. Un método para preparar un compuesto de fórmula g:

5

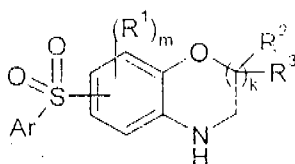


g,

donde k, m, n, p, Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal y como se ha descrito en la reivindicación 1, dicho método incluye:

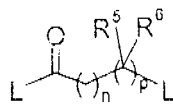
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula d

15



d,

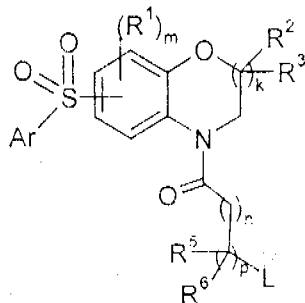
con un agente alquilante de fórmula e



e,

para proporcionar un compuesto de fórmula f

25

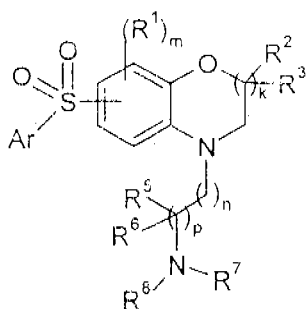


f; y

hacer reaccionar el compuesto de fórmula f con una amina HNR^7R^8 , donde R^7 y R^8 son tal y como se describe en la reivindicación 1, para proporcionar dicho compuesto de fórmula g.

- 5 57. El método de la reivindicación 56, comprendiendo también la reducción del compuesto g para proporcionar un compuesto de fórmula h:

10



h.

58. Una composición farmacéutica que comprenda una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 en mezcla
20 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

- ## Certificado

- TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
CEB
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

100-442100-1000

Anta Esedoi

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

16 de septiembre 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 16 de febrero de 2005.

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

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para la
Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y
Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)

P. R. GRANT

Funcionario que Certifica

Forma PTO-1595	
1-3-02 CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO PATENTES UNICAMENTE	
Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1. Nombre de la parte(s) que transfiere: 1. Steven SETHOFER 2. Li ZHANG 3. 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: 6 de septiembre de 2004	
4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente del Apoderado No. R0208A-PRO A. Solicitud de Patente No. (s) No. Serial EU 60/630.608 presentada el 24 de noviembre de 2004 B. Patente No. (s)	
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 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 [] Anexos [X] Autorizados para ser cargados a la cuenta de depósito 8. Número de la cuenta de depósito: 18-1700
NO USE ESTE ESPACIO	

191

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)

16 de febrero de 2005

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

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

700154865

PATENTE

REEL: 015727 FRAME: 0329

TRASPASO I

POR CUANTO, nosotros, Steven Sethofer, Li Zhang y Shu-Hai Zhao ("Cedentes"), con las direcciones respectivas indicadas a continuación, hemos inventado cierta materia objeto llamada **Derivados y Usos de la Benzoxazina y la Quinoxalina** (la "Invención"), descrita en la solicitud de patente No. Serial de los EU 60/630.608, presentada el 24 de noviembre 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 una dirección en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94034, desea perfeccionar su derecho a la Invención y en la Patente(s) de Invención para ser obtenida por lo tanto de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a él;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una consideración buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, los Cedentes reconocen el interés de Roche en la Invención, y por el presente ceden a Roche para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a él todos nuestros derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial, en la Invención, según se describe y reivindica en la Solicitud, o en cualquier solicitud de patente subsiguiente presentada bajo 35 U.S.C. § 111(a), que reivindica beneficio de dicha Solicitud bajo 35 U.S.C. § 119(e), o 35 U.S.C. §120, o en cualquier solicitud de continuación, continuación en parte, de prosecución continuada, divisional, sustituto, reexpedición, re-examen o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la invención, solicitud, y Patente(s) de Invención será posesión de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dicha Patente(s) de Invención haya podido ser otorgada.

Los Cedentes por el presente convienen que tienen pleno derecho para ceder todo el interés en el presente cedido y no han ejecutado ni ejecutarán ningún acuerdo en conflicto con el presente.

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

Los Cedentes además convienen cooperar y participar en cualquier administración o procedimiento legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables por Roche, sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener, mantener, y ejecutar la protección de patente en la Invención en todos los países, siempre y cuando que Roche le rembolse a los Cedentes cualquier gasto incurrido en relación con ellos 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 a la Solicitud, según se indica en el Recibo de Presentación para la Solicitud.

He leído y entiendo este documento de Cesión para dicha Solicitud, y estoy de acuerdo con él, como se indica por mi firma puesta a continuación.

Firma (ilegible)

Fecha 2-16-2005

Steven Sethofer

265 Union Avenue, No. C1057, Campbell, California 95008

Firma (ilegible)

Fecha 2-16-2005

Li Zhang

3354 Brittan Avenue, No. 16, San Carlos, California 94070

Firma (ilegible)

Fecha 2-16-2005

Shu-Hai Zhao

426 Ositos Avenue, Sunnyvale, California 94086

No. Serial 60/630.608

Caso No. R0208A-PRO

REEL: 015727 FRAME: 0331

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

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

El 16 de febrero de 2005, ante mí, Christina G. Myers, Notario Público compareció personalmente Steven Sethofer, Li Zhang y Shu-Hai Zhao,

- ☒ a quien conozco personalmente
☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos 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.

Christina G. Myers
Comisión # 1296594
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 9 de marzo de 2005

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.

(firma: ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

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

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Traspaso para solicitud de patente provisional de

los EU No. Serial 60/630.608 (R0208A-PRO)

Fecha del Documento: Basilea No. 22967

Número de Páginas: ____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba:

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

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

El Signatario es Representante de: sí mismo

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

REGISTRADO: 02/16/2005

PATENTE

REEL: 015727 FRAME: 0332

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 13 de marzo de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by P. R. Grant

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

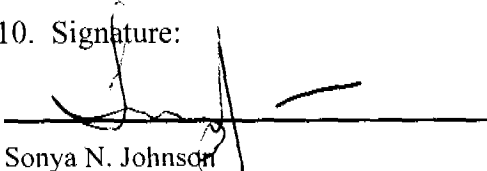
6. the fourth of October, 2005

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

8. No. 06000213-7

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

Have 2 copies
Columbia
Library

A 1367438



THE UNITED STATES OF AMERICA

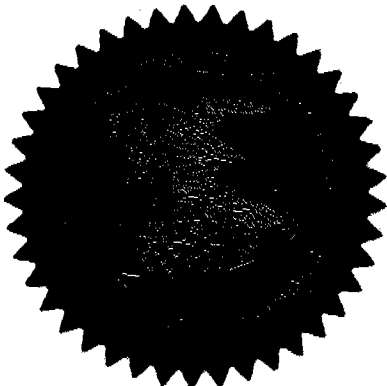
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

September 16, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
February 16, 2005.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office



P. R. GRANT
Certifying Officer

Form PTO-1585
1-4-02RECORDATION 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. Steven SETHOFER
2. LI ZHANG
3. 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: ☒ ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment: February 16, 2005

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

A. Patent Application No.(s)

U.S. Serial No. 60/630,608 filed November 24, 2004

Attorney Docket No. R0208A-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:

ONE7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ 40.00☐ Enclosed☒ Authorized to be charged to deposit account8. 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. HallReg. No. 39,209

Name of Person Signing

Signature

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: (4)

RETURN FAX (650) 855-5322

128009

700154865

PATENT
REEL: 016727 FRAME: 0329

252

ASSIGNMENT 1

WHEREAS, We, Steven Sethofer, Li Zhang and Shu-Hai Zhao ("Assignors"), having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled, *Benzoxazine and Quinoxaline Derivatives and Uses Thereof* (the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No. 60/630,608, filed November 24, 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.

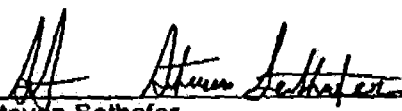
Assignors further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Roche, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention, Application and Letters Patent(s) and all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

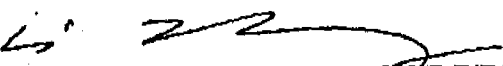
Assignors further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Roche, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the Invention in all countries, provided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

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

Signature  Date 2-16-2005
Steven Sethofer
265 Union Avenue, No. C1057, Campbell, California 95008

Signature  Date 2-16-2005
Li Zhang
3354 Brittan Avenue, No. 16, San Carlos, California 94070

Signature  Date 2/16/2005
Shu-Hai Zhao
426 Ositos Avenue, Sunnyvale, California 94086

202

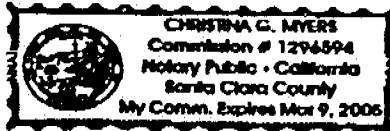
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Santa Clara } ss.On February 16, 2005 before me, Christina G. Myers, Notary Publicpersonally appeared Steven Sathofer, Li Zhang and Shu-Hai Zhao

☐ 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.

Christina G. Myers
 Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

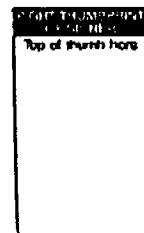
Title or Type of Document: Assignment for U.S. provisional patent application
Serial No. 60/630,608 (R0208A-PRO)
 Document Date: Basel No. 22967 Number of Pages: _____

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: self

RECORDED: 02/16/2005

PATENT
REEL: 015727 FRAME: 0332

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-03-13-158
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

203

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 E. Bornett
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el 4 de octubre de 2005
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de
Estado de los Estados Unidos
8. No. 06000213-12
9. Sello/Estampilla
Sello
10. Firma: (ilegible)
Sonya N. Johnson

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Cela
NITA ESCOBAR DETAMAYO

SECRETARÍA DE JUSTICIA
OFICINA DE AUTENTICACIONES
2007-03-13-158
NITA ESCOBAR DETAMAYO

SECRETARÍA DE JUSTICIA
OFICINA DE AUTENTICACIONES
2007-03-13-158
NITA ESCOBAR DETAMAYO

204

204

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

25 de julio 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 12 de noviembre de 2004.

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

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para la
Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y
Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)

E. BORNETT

Funcionario que Certifica

204

Forma PTO-1595

1-3-92

CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO

PATENTES UNICAMENTE

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere: 1. Douglas William BONHAUS 2. Renee Sharon MARTIN	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3. Naturaleza del traspaso: [TRASPASO] Fecha de Ejecución del Traspaso: (1 & 2) 3 de noviembre de 2004	
4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente del Apoderado No. R0228A-PRO A. Solicitud de Patente No. (s) No. Serial EU 60/614.705 presentada el 30 de septiembre de 2004 B. Patente No. (s)	
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	

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.

David J. Chang Reg. No. 50.374

(firma: ilegible)

8 de noviembre de 2004

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

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

700130730

PATENTE

REEL: 015372 FRAME: 0965

TRASPASO I

POR CUANTO, nosotros, Douglas William BONHAUS, Renee Sharon MARTIN ("Cedentes"), con las direcciones respectivas indicadas a continuación, hemos inventado cierta materia objeto llamada,

"COMPOSICIONES Y METODOS PARA TRATAR DESORDENES COGNITIVOS"

(la "Invención"), descrita en la solicitud de patente No. Serial de los EU 60/614.705, presentada el 30 de septiembre 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 una dirección en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94034, desea perfeccionar su derecho a la Invención y en la Patente(s) de Invención para ser obtenida por lo tanto de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a él;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una consideración buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, los Cedentes reconocen el interés de Roche en la Invención, y por el presente ceden a Roche para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a él todos nuestros derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial, en la Invención, según se describe y reivindica en la Solicitud, o en cualquier solicitud de patente subsiguiente presentada bajo 35 U.S.C. § 111(a), que reivindica beneficio de dicha Solicitud bajo 35 U.S.C. § 119(e), o 35 U.S.C. §120, o en cualquier solicitud de continuación, continuación en parte, de prosecución continuada, divisional, sustituto, reexpedición, re-examen o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país

extranjero a los Estados Unidos de América; la invención, solicitud, y Patente(s) de Invención será posesión de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dicha Patente(s) de Invención haya podido ser otorgada.

Los Cedentes por el presente convienen que tienen pleno derecho para ceder todo el interés en el presente cedido y no han ejecutado ni ejecutarán ningún acuerdo en conflicto con el presente.

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

Los Cedentes además convienen cooperar y participar en cualquier administración o procedimiento legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables por Roche, sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener, mantener, y ejecutar la protección de patente en la Invención en todos los países, siempre y cuando que Roche le rembolse a los Cedentes cualquier gasto incurrido en relación con ellos 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 a la Solicitud, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud.

He leído y entiendo este documento de Cesión para dicha Solicitud, y estoy de acuerdo con él, como se indica por mi firma puesta a continuación.

Firma (ilegible)

Fecha

11/03/04

Douglas William Bonhaus

516 Spruce Street, Half Moon Bay, California 94019, EU

209

Firma (ilegible)

Fecha

11/03/04

Renee Sharon Martin

510 N. Castlerock Terrace, Sunnyvale, California 94087, EU

Documento No. 126767v1

Caso No. R0228A-PRO

No. Serial 60/614.705

REEL: 015372 FRAME: 0967

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

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

El 3 de noviembre de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público compareció personalmente Douglas William Bonhaus y Renee Sharon Martin,

- ☐ a quien conozco personalmente
☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos 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 Santa Mateo
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.

(firma: ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

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

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Traspaso 1 a Roche Palo Alto LLC

Fecha del Documento:

Número de Páginas: -2-

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: ninguno

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

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

El Signatario es Representante de: sí mismo

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

REGISTRADO: 11/12/2004

PATENTE

REEL: 015372 FRAME: 0968

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 13 de marzo de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

2/2

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by E. Bornett

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

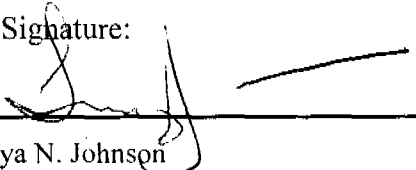
6. the fourth of October, 2005

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

8. No. 06000213-12

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

Case 2:05-00000
Columbia
assign I 2/11
213

A 1347921



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

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

July 25, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
November 12, 2004.**

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office



E. BORNETT
Certifying Officer

214

Form PTO-1595 1-3-92		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): 1. Douglas William BONHAUS 2. Renee Sharon MARTIN		2. Name and address of receiving party(ies): ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT Execution Date of Assignment: (1 & 2) November 3, 2004			
4. Application number(s) or patent number(s): A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 60/614,705 filed September 30, 2004		Attorney Docket No. R0228A-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 ☒ Authorized to be charged to deposit account	
		8. Deposit Account Number: 18-1700	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. <i>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.</i>			
David J. Chang. Reg. No. 50,374 Name of Person Signing		November 8, 2004 Signature Date	
Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [4]			

CH \$40.00 181700 60614705

RETURN FAX (650) 855-5322

126776v1

700130730

PATENT
REEL: 015372 FRAME: 0965

15
2/2ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, **Douglas William BONHAUS and Renee Sharon MARTIN** ("Assignors"), having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled,

"COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING COGNITIVE DISORDERS"

(the "Invention"), described in patent application **U.S. Serial No.60/614,705**, filed **September 30, 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.

ASSIGNMENT I

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.

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 Douglas William Bonhaus Date 11/03/04
Douglas William Bonhaus
516 Spruce Street, Half Moon Bay, California 94019, US

Signature Renee Sharon Martin Date 11/03/04
Renee Sharon Martin
510 N. Castlerock Terrace, Sunnyvale, California 94087, US

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Santa Clara

} ss.

On November 3, 2004, before me, Barbara Nolan, Notary Public

Date

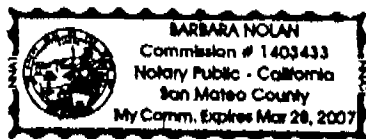
Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Douglas William Donhaus and Renee Sharon Martin

Name(s) of Signer(s)

☐ I 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.



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Barbara Nolan
Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment 1 to Roche Palo Alto LLC
Case R0228A-PRO - USSN 60/614,705Document Date: _____ Number of Pages: -2-Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

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

RECORDED: 11/12/2004

PATENT
REEL: 015372 FRAME: 0968

212

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-03-13-157
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 E. Bornett
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el 4 de octubre de 2005
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. No. 06000213-13
9. Sello/Estampilla
Sello
10. Firma: (ilegible)
Sonya N. Johnson

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/99 MIN. JUSTICIA

WILITA ESCOBAR DE TAMAYO

SECRETARIA DE JUSTICIA
SECRETARIA DE JUSTICIA
2007-03-13-157
2007-03-13-157
SECRETARIA DE JUSTICIA

SECRETARIA DE JUSTICIA
SECRETARIA DE JUSTICIA
Wilita Escobar
2007-03-13-157
SECRETARIA DE JUSTICIA

212

229

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

15 de septiembre 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 17 de febrero de 2005.

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

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para la
Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y
Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)

E. BORNETT

Funcionario que Certifica

Forma PTO-1595	
1-3-02 CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO PATENTES UNICAMENTE	
Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1. Nombre de la parte(s) que transfiere: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND
3. Naturaleza del traspaso: ☒ TRASPASO II Fecha de Ejecución: 17 de febrero de 2005	
4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente del Apoderado No. R0208A-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 EU 60/630.608 presentada el 24 de noviembre 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 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 ☒ Autorizados para ser cargados a la cuenta de depósito 18-1700 8. Número de la cuenta de depósito: 18-1700
NO USE ESTE ESPACIO	

9. Declaración y firma.

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

Robert C. Hall Reg. No. 39.209

(firma: ilegible)

17 de febrero de 2005

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

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

700155395

PATENTE

REEL: 015738 FRAME: 0923

203
País: _____

Ref de Basilea No. 22967

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. 60/640.608, presentada el 24 de noviembre de 2004, llamada

DERIVADOS Y USOS DE LA BENZOXAZINA Y LA QUINOXALINA

Por Steven Sethofer, Li Zhang 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 60/630.608 como prioridad. Respecto a la invención y a todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 16 de febrero de 2005 por Steven Sethofer, Li Zhang y Shu-Hai Zhao.

22

La presente cesión es por, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de los cual se reconoce por el presente.

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, 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, EU

Fecha: 17 de febrero de 2005

ROCHE PALO ALTO LLC

Por: (firma: ilegible)

Grant D. Green

Director Legal de Propiedad
Intelectual

226

RECONOCIMIENTO

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

El 17 de febrero de 2005, ante mí, Cristina G. Myers, Notario Público, compareció personalmente Grant D. Green, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto, y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actuó, firmó el documento.

Cristina G. Myers
Comisión # 1296594
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 9 de marzo de 2005

EN TESTIMONIO DE LO CUAL,
coloco mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)

Caso No R0208A-PRO

USSN 60/630.608

REGISTRADO: 02/17/2005

PATENTE

REEL: 015738 FRAME: 0925

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 13 de marzo de 2007, 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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

223

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by E. Bornett

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

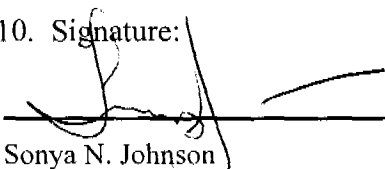
6. the fourth of October, 2005

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

8. No. 06000213-13

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

111-22467
Patricia
Assisted
226

A 1167213



THE UNITED STATES OF AMERICA

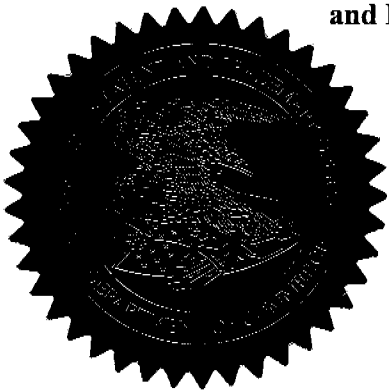
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

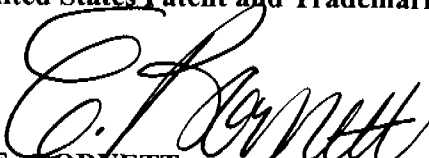
**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

September 15, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
February 17, 2005.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**




E. BORNETT
Certifying Officer

Form PTO-1585
1-3-92RECORDATION 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 IIExecution Date of Assignment: February 17, 2005

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. 60/630,608, filed November 24, 2004

Attorney Docket No. R0208A-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. 18-1700.8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

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

Robert C. Hall Reg. No. 39,209
Name of Person Signing

Signature

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 3

RETURN FAX (650) 855-5322

128010

700155395

PATENT
REEL: 015738 FRAME: 0923

Country: _____
Basel Ref. No. 22967

ASSIGNMENT II

ROCHE PALO ALTO LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 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. 60/630,608, filed November 24, 2004, entitled

BENZOXAZINE AND QUINOXALINE DERIVATIVES AND USES THEREOF

by Steven Sethofer, Li Zhang 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. 60/630,608 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 February 16, 2005 by Steven Sethofer, Li Zhang and Shu-Hai Zhao.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

Assignment II cont'd

Basel Ref. No. 22967

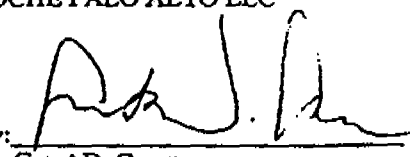
Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHE PALO ALTO LLC

Date: February 17, 2005

By:

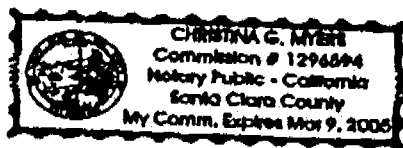


Grant D. Green
Director of Intellectual Property Law

ACKNOWLEDGMENT

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

On FEBRUARY 17, 2005, before me, Christina G. Myers, 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



TRADUCCION OFICIAL No. 2007-03-14-159
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

23

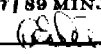
APOSTILLA

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

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

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el 4 de octubre de 2005
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de
Estado de los Estados Unidos
8. No. 06000213-11
9. Sello/Estampilla
Sello
10. Firma: (ilegible)
Sonya N. Johnson

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

2007 OCT 10 11:06
SECRETARÍA DE RELACIONES
EXTERIORES
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

5-00-910
ANITA ESCOBAR
SECRETARÍA DE RELACIONES
EXTERIORES

201

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

237

25 de julio 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 19 de noviembre de 2004.

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

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para la
Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y
Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)

E. BORNETT

Funcionario que Certifica

237

232

Forma PTO-1595

1-3-02

CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO
PATENTES UNICAMENTE

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere:

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

2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASLE, SWITZERLAND

3. Naturaleza del traspaso:

☒ TRASPASO II

Fecha de Ejecución: 18 de noviembre de 2004

4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente del Apoderado No. R0228A-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 EU 60/614.705 presentada el 30 de septiembre 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
3431 Hillview Avenue
Palo Alto, California 94304

6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: UNA

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

☒ Autorizados para ser cargados a la cuenta de depósito y a 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

233

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.

David J. Chang Reg. No. 50.374

(firma: ilegible)

11 - 18 - 04

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

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

700132746

PATENTE

REEL: 015393 FRAME: 0457

País: _____

Ref de Basilea No. 22850

3X

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. 60/614.705, presentada el 30 de septiembre de 2004, llamada

COMPOSICIONES Y METODOS PARA TRATAR DESORDENES COGNITIVOS

Por Douglas William Bonhaus y Renee Sharon Martin

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 60/614.705 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 3 de noviembre de 2004 por Douglas William Bonhaus y Renee Sharon Martin.

La presente cesión es por, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de los cual se reconoce por el presente.

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, 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, EU

Fecha: 11 - 18 - 04

ROCHE PALO ALTO LLC

Por: (firma: ilegible)

Grant D. Green

Director Legal de Propiedad
Intelectual

RECONOCIMIENTO

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

El 18 de noviembre 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 28 de marzo de 2007

EN TESTIMONIO DE LO CUAL,
coloco mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)

Caso No R0228A-PRO

USSN 60/614.705

REGISTRADO: 11/19/2004

PATENTE

REEL: 015393 FRAME: 0459

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 13 de marzo de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

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

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by E. Bornett

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

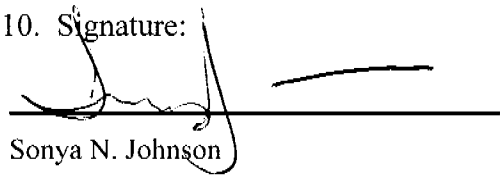
6. the fourth of October, 2005

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

8. No. 06000213-11

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

Case 221510
Columbia
assign II
R6228

A 1347924

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

July 25, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
November 19, 2004.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office



E. BORNETT
Certifying Officer

239

Form PTO-1595
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):

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:

November 18, 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. 60/614,705, filed September 30, 2004

Attorney Docket No. R0228A-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. 18-1700.

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

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

David J. Chang Reg. No. 50,374
Name of Person Signing

Signature

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [3]

#126890

700132746

PATENT
REEL: 016393 FRAME: 0457

Country: _____
Basel Ref. No.22850

ASSIGNMENT II

ROCHE PALO ALTO LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 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. 60/614,705, filed September 30, 2004, entitled

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING COGNITIVE DISORDERS

by **Douglas William Bonhaus and Renee Sharon Martin**

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. 60/614,705 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 November 3, 2004 by Douglas William Bonhaus and Renee Sharon Martin.

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

IOSCIENCE PAT

ID:6508555322

NOV 19'04

11:34 No.001 P.03

Assignment II cont'd

Ref. 22850

Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHE PALO ALTO LLC

Date: 11-18-04

By: 

Grant D. Green

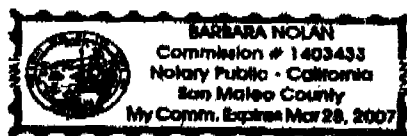
Director of Intellectual Property Law

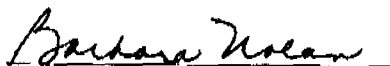
ACKNOWLEDGMENT

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

On November 18, 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





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

242

**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] 64
- ◆ 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

