



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

5.5

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-53257

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE FENIL-PIPERAZINA-METANONA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 277/82

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

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

22. BOGOTÁ, D.C.

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053257- -00000-0000

Fecha: 2007-05-28 16:31:09 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Evo: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

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

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@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 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215*

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: JOLIDON, Synese; NARQUIZIAN, Robert ; NORCROSS, Roger, David
y PINARD, Emmanuel.Dirección: Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen; 72, rue de Mulhouse, F-68300 Saint
Louis; Maettell 244, CH-4305 Olseberg y 7, rue de Pujo, F-68480 Linsdorf.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/012833Fecha: 01/12/05Publicación Internacional No. WO 2006/061135 A1Fecha: 15/06/06

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE FENIL-PIPERAZINA-METANONA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 277/82

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

09/12/04

(31) Número de Solicitud

04106440.3

⑨

Comprobante de Pago No. 07 - 39.407Fecha: 18/05/07

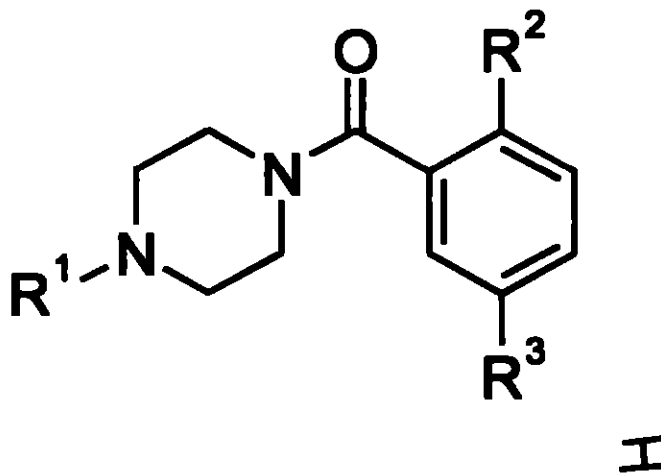
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión de los inventores
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio 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: ALCIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053257 - 00000-0000

Fecha: 2007-05-28 16:31:09 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 39,407
FECHA : MAYO 16 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55092725	16/05/2007	9,461,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACIÓN 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

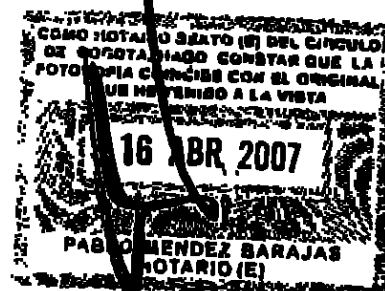
de la ciudad de Basel (Basilea)

Rüedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12:12

Luc

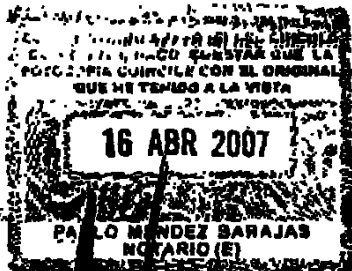
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

358651

Pang Orcochea

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



5

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 8o., 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 creyeran 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, perclbir 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 2007.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner, Denise Strebel
Holder of procura, i.e. attorney at law
PODERADO CON EL CRIMINAL
QUINTA 1953 LA VISTA
10-ABR-2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strehel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente 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).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strehel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

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

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

D. P. Kuster
Notar

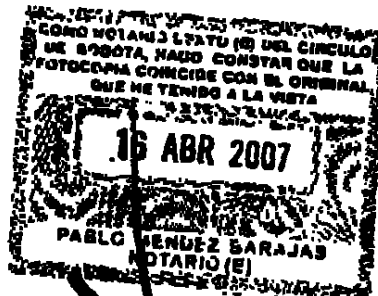
17.08.2004

2 Fr.

Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. No. 20

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



6

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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Mendez*

3. in his/her function as *Notary*

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

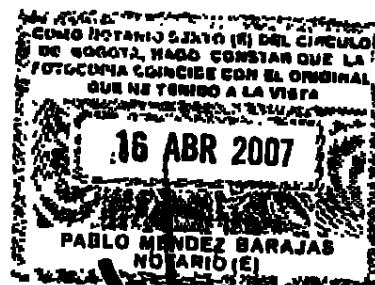
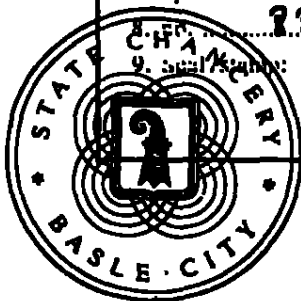
Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8835/11 226

9. Seal/Stamp: 10. Signature: *P. Mendez*





**FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS**



**Royal
Technologies S.A.**
Empresario Especial del Poder Judicial

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

Observaciones:

Retiro folios 9, 10 y 11

- Extracto

- Toxígeno

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/012833
A. CLASIFICACION DE MATERIA C07D277/82 C07D277/64 C07D275/04 C07D263/58 C07D215/38 C07D241/44 A61K31/428 A61K31/423 A61K31/47 A61K31/498 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		
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, Dato BEILSTEIN, Dato WPI, Dato CHEM ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELIVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; LUYTEN, WALTER, HERMAN, MARIA, LOUIS; JANSSE) 10 de Septiembre de 1999 (1999-09-10) reivindicación 1	1-14
A	WO 03/010132 A (AKZO NOBEL N.V.; MORPHY, JOHN, RICHARD; RANKOVIC, ZORAN) 6 de February de 2003 (2003-02-06) reivindicación 7	1-14
A	WO 2004/072034 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; ALBERATI-GLANI, DANIELA; CECCARELLI, SIMONA,) 26 de Agosto de 2004 (2004-08-26) página 2, línea 3 - línea 7; reivindicación 1	1-14
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
27 de Marzo de 2006	10/04/2006	
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 Bakboord, J	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012833

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9944596	A	10-09-1999	AU 3408999 A BG 104685 A BR 9907951 A CA 2322164 A1 CN 1292698 A EE 200000482 A HR 20000523 A1 HU 0101048 A2 JP 2002505277 T NO 20004431 A PL 343435 A1 SK 13082000 A3 TR 200002567 T2	20-09-1999 30-04-2001 30-01-2001 10-09-1999 25-04-2001 15-02-2002 28-02-2001 28-10-2001 19-02-2002 30-10-2000 13-08-2001 12-03-2001 21-11-2000
WO 03010132	A	06-02-2003	JP 2005519859 T US 2004242685 A1	07-07-2005 02-12-2004
WO 2004072034	A	26-08-2004	AU 2004212064 A1 BR PI0407543 A CA 2515838 A1 US 2004167166 A1	26-08-2004 14-02-2006 26-08-2004 26-08-2004
WO 0181308	A	01-11-2001	AU 5454601 A CA 2406652 A1 EP 1296950 A2	07-11-2001 01-11-2001 02-04-2003
FR 2861073	A	22-04-2005	WO 2005037781 A2	28-04-2005
WO 2004113280	A	29-12-2004	NINGUNO	
WO 2005103042	A	03-11-2005	NINGUNO	
WO 2005110983	A	24-11-2005	NINGUNO	
WO 2005023260	A	17-03-2005	US 2005070539 A1	31-03-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012833

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D277/82 C07D277/64 C07D275/04 C07D263/58 C07D215/38
 C07D241/44 A61K31/428 A61K31/423 A61K31/47 A61K31/498
 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

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, BEILSTEIN Data, 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 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; LUYTEN, WALTER, HERMAN, MARIA, LOUIS; JANSSEN) 10 September 1999 (1999-09-10) claim 1	1-14
A	WO 03/010132 A (AKZO NOBEL N.V.; MORPHY, JOHN, RICHARD; RANKOVIC, ZORAN) 6 February 2003 (2003-02-06) claim 7	1-14
A	WO 2004/072034 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; ALBERATI-GIANI, DANIELA; CECCARELLI, SIMONA,) 26 August 2004 (2004-08-26) page 2, line 3 - line 7; claim 1	1-14
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 March 2006

Date of mailing of the international search report

10/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5818 Patentkan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PC/EP2005/012833

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/81308 A (NPS ALLELIX CORP; EGLE, IAN, R; FREY, JENNIFER; ISAAC, METHVIN, B; SLA) 1 November 2001 (2001-11-01) claim 26	1-14
P,A	FR 2 861 073 A (SANOFI-SYNTHELABO) 22 Apr 11 2005 (2005-04-22) page 2, line 24 - line 26; claim 1	1-14
P,A	WO 2004/113280 A (GLAXO GROUP LIMITED; BRANCH, CLIVE, LESLIE; NASH, DAVID, JOHN; PORTER,) 29 December 2004 (2004-12-29) claims 1,12,13	1-14
P,A	WO 2005/103042 A (GLAXO GROUP LIMITED; BRANCH, CLIVE, LESLIE; NASH, DAVID, JOHN) 3 November 2005 (2005-11-03) claims 1,25	1-14
P,A	WO 2005/110983 A (MERCK & CO., INC; MERCK SHARP & DOHME LIMITED; LINDSLEY, CRAIG, W; HAL) 24 November 2005 (2005-11-24) page 3, final paragraph, claim 1	1-14
P,A	WO 2005/023260 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; ALBERATI-GIANI, DANIELA; JOLIDON, SYNESE; NAR) 17 March 2005 (2005-03-17) claims 1,13,14	1-14

* Form PCT/ISA/210 (continuation of annex sheet) (April 2003)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012833

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9944596	A	10-09-1999	AU	3408999 A	20-09-1999
			BG	104685 A	30-04-2001
			BR	9907951 A	30-01-2001
			CA	2322164 A1	10-09-1999
			CN	1292698 A	25-04-2001
			EE	200000482 A	15-02-2002
			HR	20000523 A1	28-02-2001
			HU	0101048 A2	28-10-2001
			JP	2002505277 T	19-02-2002
			NO	20004431 A	30-10-2000
			PL	343435 A1	13-08-2001
			SK	13082000 A3	12-03-2001
			TR	200002567 T2	21-11-2000
WO 03010132	A	06-02-2003	JP	2005519859 T	07-07-2005
			US	2004242685 A1	02-12-2004
WO 2004072034	A	26-08-2004	AU	2004212064 A1	26-08-2004
			BR	PI0407543 A	14-02-2006
			CA	2515838 A1	26-08-2004
			US	2004167166 A1	26-08-2004
WO 0181308	A	01-11-2001	AU	5454601 A	07-11-2001
			CA	2406652 A1	01-11-2001
			EP	1296950 A2	02-04-2003
FR 2861073	A	22-04-2005	WO	2005037781 A2	28-04-2005
WO 2004113280	A	29-12-2004	NONE		
WO 2005103042	A	03-11-2005	NONE		
WO 2005110983	A	24-11-2005	NONE		
WO 2005023260	A	17-03-2005	US	2005070539 A1	31-03-2005

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de Junio de 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/061135 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 277/82 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
C07D 277/64 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
C07D 275/04 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 263/58 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
C07D215/38 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2005/012833

(22) Fecha de Registro Internacional: 1 de Diciembre de 2005
(01.12.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

04106440.3 9 de Diciembre de 2004 (09.12.2004) EP

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante: (para US solamente): JOLIDON, Synese [CH/CH]; Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen (CH). NARQUIZIAN, Robert [FR/FR]; 4, rue de Montreux, F-68300 St. Louis (FR). NORCROSS, Roger, David [GB/CH]; Maeteli 244, CH-4305 Olaberg (CH). PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Pujo, F-68480 Linodorf (FR).

(74) Agente: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): 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, KN, 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.

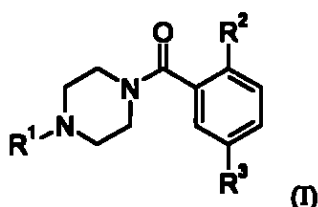
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, 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).

Publicado:

— con reporte de Búsqueda Internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

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

(54) Título: DERIVADOS DE FENIL-PIPERAZINA-METANONA



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) en la que R¹ es el grupo (A) o (B) o (C) o (D); R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂; R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo; R'' es alquilo inferior; R³ es NO₂, CN o SO₂R'; R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, SO₂R' o C(O)OR''; R⁵/R⁶/R⁷ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno; X¹/X^{1'} son CH o N, con la condición de que X¹/X^{1'} no sean simultáneamente CH; X² es O, S, NH o N(alquilo inferior); n es 0, 1 ó 2; y a sales de adición de ácido farmacéuticamente activas y a su utilización para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 June 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/061135 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 277/82 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
 C07D 277/64 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
 C07D 275/04 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
 C07D 263/38 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
 C07D 215/38 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 C07D 241/44 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/012833

(22) International Filing Date:

1 December 2005 (01.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

04106440.3 9 December 2004 (09.12.2004) EP

(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): JOLIDON, Synese
[CH/CH]; Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen (CH). NAR-
QUIZIAN, Robert [FR/TR]; 4, rue de Montreux, F-68300
St. Louis (FR). NORCROSS, Roger, David [GB/CH];
Mastell 244, CH-4305 Olsberg (CH). PINARD, Em-
manuel [FR/FR]; 7, rue de Pojo, F-68480 Linsdorf (FR).

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

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

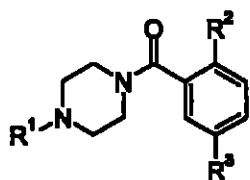
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: PHENYL-PIPERAZIN METHANONE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the general formula
(I) wherein R¹ is the group (A) or (B) or (C) or (D); R² is a non aromatic heterocycle,
or is OR⁴ or N(R⁴)₂; R³ is lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen or -(CH₂)_n-
cycloalkyl; R⁴ is lower alkyl; R⁵ is NO₂, CN or SO₂R⁶; R⁶ is hydrogen, hydroxy,
halogen, NO₂, lower alkyl, lower alkyl, substituted by halogen, lower alkoxy, SO₂R⁶
or C(O)OR⁶; R⁷/R⁸/R⁹ are hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkyl, substituted
by halogen; X¹/X² are CH or N, with the proviso that X¹/X² are not simultaneously

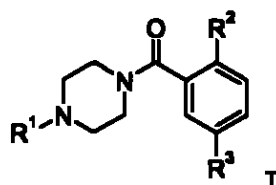
CH; X² is O, S, NH or N(lower alkyl); n is 0, 1 or 2; and to pharmaceutically active acid addition salts and to their use in the treatment
of neurological and neuropsychiatric disorders.

WO 2006/061135 A1

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

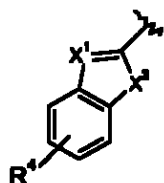
Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general

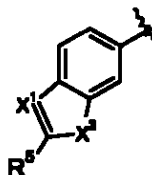


en la que

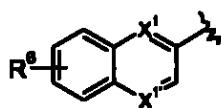
5 R¹ es el grupo



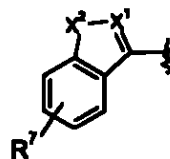
o



o



o



10

R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)ₙ-cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

15 R³ es NO₂, CN o SO₂R';

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, SO₂R' o C(O)OR'';

R⁵/R⁶/R⁷ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo

20 inferior sustituido por halógeno;

X¹/X¹' son CH o N, con la condición de que X¹/X¹' no sean simultáneamente CH;

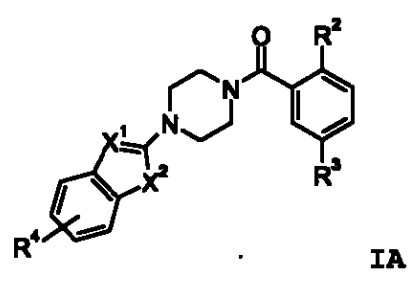
X² es O, S, NH o N(alquilo inferior);

n es 0, 1 ó 2;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

2. Compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 1 cuando R¹ es A,

5



en la que

R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo;

10 R'' es alquilo inferior;

R³ es NO₂, CN o SO₂R' ;

R⁴ es hidrógeno, hidroxil, halógeno, NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, SO₂R' o C(O)OR'' ;

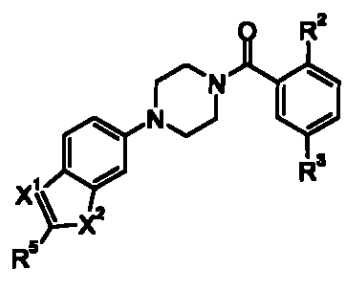
15 X¹ es CH o N;

X² es O, S, NH o N(alquilo inferior);

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

3. El compuesto de la fórmula IB según la reivindi-
20 cación 1, cuando R¹ es B



IB

en la que

R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por
5 halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R³ es NO₂, CN o SO₂R';

R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo
inferior sustituido por halógeno;

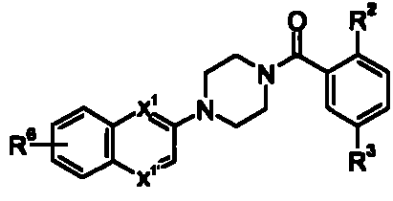
10 X¹ es CH o N;

X² es O, S, NH o N(alquilo inferior);

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

4. El compuesto de la fórmula IC según la reivindi-
15 cación 1, cuando R¹ es C



IC

en la que

R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

20 R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por
halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

21

R^3 es NO_2 , CN o $\text{SO}_2\text{R}'$;

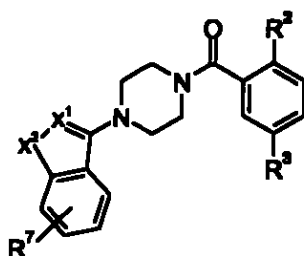
R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

$X^1/X^{1'}$ son CH o N , con la condición de que $X^1/X^{1'}$ no sean simultáneamente CH ;

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

5. El compuesto de la fórmula ID según la reivindicación 1, cuando R^1 es D



ID

en la que

R^2 es un heterociclo no aromático o es OR' o $\text{N}(\text{R}'')_2$;

R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R^3 es NO_2 , CN o $\text{SO}_2\text{R}'$;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

X^1 es CH o N ;

X^2 es O , S , NH o $\text{N}(\text{alquilo inferior})$;

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

6. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 1, dichos compuestos son:

24

- [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,
- [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- 5 (4-benzooxazol-2-il-piperazin-1-il)-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- (4-benzooxazol-2-il-piperazin-1-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- 10 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- 15 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-nitro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- [4-(4-hidroxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- [4-(5-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- 20 [4-(6-etoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o
- 25 [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

7. Compuestos de la fórmula IB según la reivindicación 3, dicho compuesto es la (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piperazin-1-il]-metanona.

8. Compuestos de la fórmula IC según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

[4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

10 (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

15 (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinolin-3-il-piperazin-1-il)-metanona o

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinolin-3-il-piperazin-1-il)-metanona.

20 9. Compuestos de la fórmula ID según la reivindicación 5, dichos compuestos son:

(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

25 (4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-(2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o

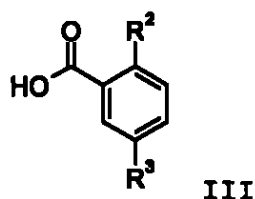
(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

10. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I definido en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

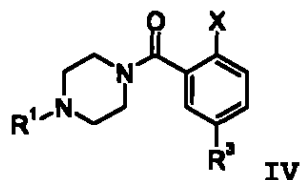


en presencia de un agente activante,
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

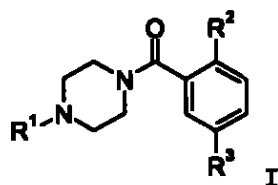
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



15 con compuesto de la fórmula

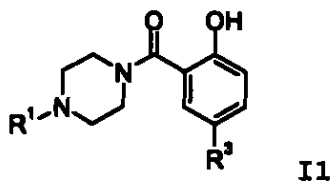


en presencia de una base o añadiendo un catalizador
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

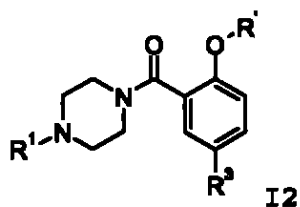


5

con un compuesto de la fórmula

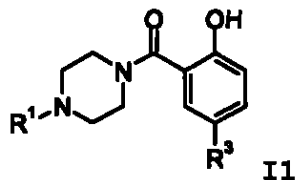


para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que los sustituyentes R¹, R' y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno; o

d) hacer reaccionar compuesto de la fórmula

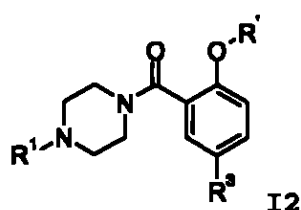


15 con un compuesto de la fórmula



en condiciones de Mitsunobu

para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes R^1 , R' y R^3 tienen los significados definidos anteriormente,

5 y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, cuando se obtiene por un proceso reivindicado en la reivindicación 10 o por un método equivalente.

10 12. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

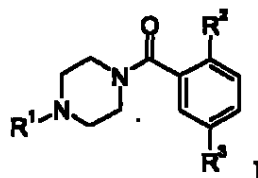
13. Un medicamento según la reivindicación 12 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15 14. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15. La invención tal como se ha descrito.

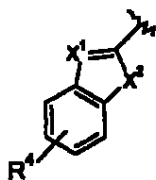
Claims

1. Compounds of general formula

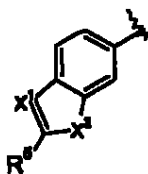


wherein

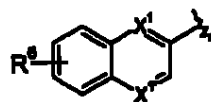
5

 R^1 is the group

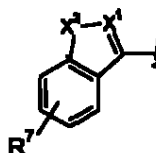
or



or



or



10

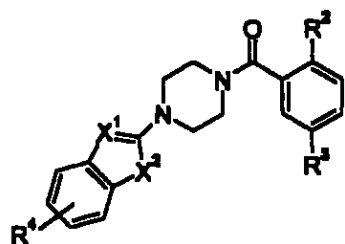
 R^2 is a non aromatic heterocycle, or is OR' or $N(R'')$; R' is lower alkyl, lower alkyl, substituted by halogen or $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl;15 R'' is lower alkyl; R^3 is NO_2 , CN or SO_2R' ; R^4 is hydrogen, hydroxy, halogen, NO_2 , lower alkyl, lower alkyl, substituted by halogen, lower alkoxy, SO_2R' or $C(O)OR''$; $R^5/R^6/R^7$ are hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkyl, substituted by halogen;20 $X^1/X^{1'}$ are CH or N, with the proviso that $X^1/X^{1'}$ are not simultaneously CH; X^2 is O, S, NH or N(lower alkyl); n is 0, 1 or 2;

and pharmaceutically active acid addition salts.

25

2. Compound of formula IA according to claim 1 for R^1 is A,

- 41 -

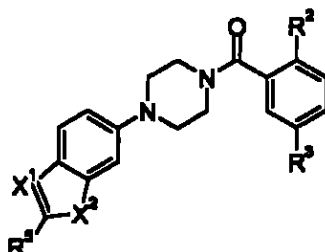


IA

wherein

- R^2 is a non aromatic heterocycle, or is OR' or $N(R'')_2$;
 5 R' is lower alkyl, lower alkyl, substituted by halogen or $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl;
 R'' is lower alkyl;
 R^3 is NO_2 , CN or SO_2R' ;
 R^4 is hydrogen, hydroxy, halogen, NO_2 , lower alkyl, lower alkyl, substituted by halogen, lower alkoxy, SO_2R' or $C(O)OR''$;
 10 X^1 is CH or N;
 X^2 is O, S, NH or N(lower alkyl);
 n is 0, 1 or 2;
 and pharmaceutically active acid addition salts.

15

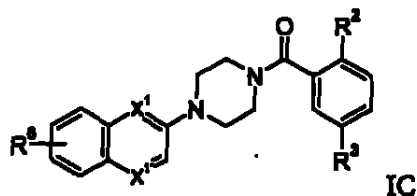
3. Compound of formula IB according to claim 1 for R^1 is B,

IB

wherein

- 20 R^2 is a non aromatic heterocycle, or is OR' or $N(R'')_2$;
 R' is lower alkyl, lower alkyl, substituted by halogen or $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl;
 R'' is lower alkyl;
 R^3 is NO_2 , CN or SO_2R' ;
 25 R^4 is hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkyl, substituted by halogen;
 X^1 is CH or N;
 X^2 is O, S, NH or N(lower alkyl);
 n is 0, 1 or 2;
 and pharmaceutically active acid addition salts.

4. Compound of formula IC according to claim 1 for R¹ is C,



5

wherein

R² is a non aromatic heterocycle, or is OR' or N(R'')₂;

R' is lower alkyl, lower alkyl, substituted by halogen or

10 -(CH₂)_n-cycloalkyl;

R'' is lower alkyl;

R³ is NO₂, CN or SO₂R';

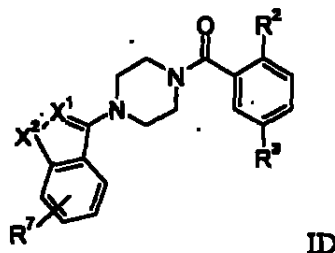
R⁶ is hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkyl, substituted by halogen;

X¹/X² are CH or N, with the proviso that X¹/X² are not simultaneously CH;

15 n is 0, 1 or 2;

and pharmaceutically active acid addition salts.

5. Compound of formula ID according to claim 1 for R¹ is D,



20

wherein

R² is a non aromatic heterocycle, or is OR' or N(R'')₂;

R' is lower alkyl, lower alkyl, substituted by halogen or

25 -(CH₂)_n-cycloalkyl;

R'' is lower alkyl;

R³ is NO₂, CN or SO₂R';

R⁷ is hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkyl, substituted by halogen;

X¹ is CH or N;

30 X² is O, S, NH or N(lower alkyl);

n is 0, 1 or 2;

- 43 -

and pharmaceutically active acid addition salts.

6. Compounds of formula IA according to claim 2, which compounds are
- 5 [4-(6-chloro-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone,
- [4-(6-chloro-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
- (4-benzooxazol-2-yl-piperazin-1-yl)-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
- 10 (4-benzooxazol-2-yl-piperazin-1-yl)-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
- (2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(6-methoxy-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- (2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(6-nitro-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 15 (2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- (2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-nitro-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 20 [4-(4-hydroxy-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
- [4-(5-chloro-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
- [4-(6-ethoxy-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
- 25 [4-(6-chloro-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone or
- [4-(6-chloro-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone.

30

7. Compounds of formula IB according to claim 3, which compound is
- (2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-piperazin-1-yl]-methanone.

- 35 8. Compounds of formula IC according to claim 4, which compounds are
- (2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-methanone,

- 44 -

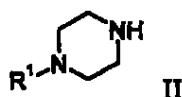
- [4-(6-chloro-quinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
 (2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(4-quinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)-methanone,
 5 (2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(4-quinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)-methanone,
 (2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(4-quinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)-methanone,
 (2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(4-quinolin-3-yl-piperazin-1-yl)-methanone or
 10 (2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(4-quinolin-3-yl-piperazin-1-yl)-methanone.

9. Compounds of formula ID according to claim 5, which compounds are
 (4-benzo[d]isothiazol-3-yl-piperazin-1-yl)-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-
 15 methanone,
 (4-benzo[d]isothiazol-3-yl-piperazin-1-yl)-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone or
 (4-benzo[d]isothiazol-3-yl-piperazin-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone.

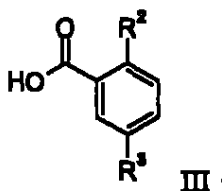
20

10. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1, which process comprises

a) reacting a compound of formula

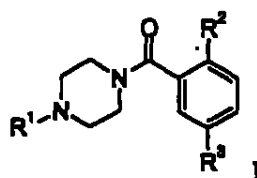


25 with a compound of formula



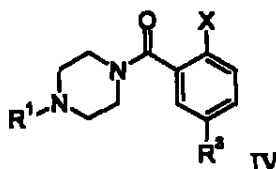
in the presence of an activating agent

to a compound of formula



wherein the substituents are as defined in claim 1, or

b) reacting a compound of formula

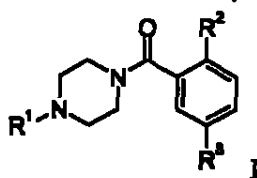


with a compound of formula



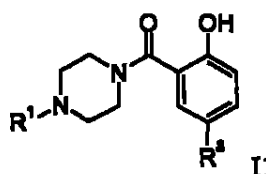
in the presence of a base or with addition of a catalyst

to a compound of formula



wherein the substituents R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1, and X is halogen, or

c) reacting a compound of formula

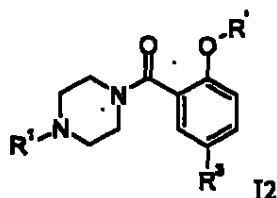


with a compound of formula



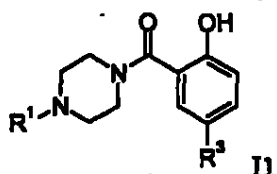
- 46 -

to a compound of formula



wherein the substituents R^1 , R' and R^3 are as defined in claim 1 and X is halogen;
or

5 d) reacting a compound of formula

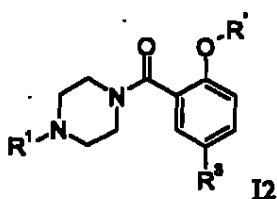


with a compound of formula



under Mitsunobu conditions

10 to a compound of formula



wherein the substituents R^1 , R' and R^3 are as defined above,
and

15 if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable
acid addition salts.

11. A compound according to any one of claims 1 – 10, whenever prepared by a
process as claimed in claim 10 or by an equivalent method.

- 47 -

12. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 – 10 and pharmaceutically acceptable excipients.

13. A medicament according to claim 12 for the treatment of Alzheimer's disease.

14. The use of a compound in any one of claims 1 – 10 for the manufacture of
5 medicaments for the treatment of Alzheimer's disease.

15. The invention as hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

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

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22845	PARA FUTURAS ACCIONES <i>Ver Forma PCT/IPEA/416</i>																									
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/012833	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 01.12.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09.12.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D277/82																										
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>7</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (Indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) __ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 2006-06-06	Fecha de terminación de este reporte 21.03.2007																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Bakboord, Joan Teléfono No. +49 89 2399-0																									

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Abril 2005)

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 basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-39 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-15 como se presentaron originalmente

- ☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

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*):
- ☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

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

1. Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 15

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. referente a la solicitud industrial (Regla 67.1(iv) PCT) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 15
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no se ha proporcionado
 ☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

☐ no se ha proporcionado
 ☐ no cumple con el estándar
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver la hoja separada para más detalles.

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	<u>1-14</u>
	No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	<u>1-14</u>
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	<u>1-14</u>
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Algunos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Escritos no revelados (Regla 70.9)

ver hoja separada

39

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

La reivindicación 15 es una reivindicación general, la cual no es clara de acuerdo con el Artículo 6 del PCT. Por lo tanto, no se ha realizado búsqueda para esta reivindicación.

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

V.1 La presente invención se relaciona con derivados de fenil-piperazina metanona los cuales son inhibidores del transportador 1 de glicina (GlyT-1).

V.2 Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 99/44596 A
- D2: WO 03/010132 A
- D3: WO 2004/072034 A
- D4: WO 01/81308 A
- D5: FR-A-2 861 073 (SANOFI-SYNTHELABO) Abril 22, 2005 (2005-04-22)
- D6: WO 2004/113280 A (GLAXO GROUP LIMITED; BRANCH, CLIVE, LESLIE; NASH, DAVID, JOHN; PORTER) Diciembre 29, 2004 (2004-12-29)
- D7: WO 2005/103042 A (GLAXO GROUP LIMITED; BRANCH, CLIVE, LESLIE; NASH, DAVID, JOHN) Noviembre 3, 2005 (2005-11-03)
- D8: WO 2005/110983 A (MERCK & CO. INC; MERCK SHARP & DOHME LIMITED; LINDSLEY, CRAIG, W; HAL) Noviembre 24, 2005 (2005-11-24)
- D9: WO 2005/023260 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; ALBERATI-GIANI, DANIELA; JOLIDON, SYNESE; NAR) Marzo 17, 2005 (2005-03-17)

Los documentos D5-D9 fueron publicados después de la fecha de prioridad. Asumiendo que la prioridad es válida, estos documentos no son considerados como arte previo.

V.3 Novedad

El documento D1 revela derivados de [4,4-bis(4-fluorofenil)butil]-1-piperazinilo y piperidinilo

como inhibidores del transporte de glicina.

El documento D2 revela derivados de N-[(1-dimetilaminocicloalquil)metil] benzamida como inhibidores de GlyT-2.

El documento D3 revela derivados de piperidina-bencenosulfonamida como inhibidores de GlyT-1.

El documento D4 revela aminopiperidinas como inhibidores de GlyT-1.

Se anota que el documento D5 revela derivados de N-[heteroaril(piperidin-2-il)metil]benzamida como inhibidores de GlyT-1 y/o GlyT-2.

Se anota que el documento D6 revela derivados de 3-aminopropilsulfonamida como inhibidores de GlyT-1.

Se anota que el documento D7 revela derivados de N-piperidinilmetil-N-4-morfolinilfenil-propenamida como inhibidores de GlyT-1.

Se anota que el documento D8 revela derivados de azetidina como inhibidores del transportador de glicina.

Se anota que el documento D9 revela derivados de benzolpiperazina que difieren en el grupo R1 de los compuestos de la presente solicitud como inhibidores de la captación de glicina.

En ninguno de estos documentos se revela un compuesto de fórmula I. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-9 y 11 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(2) del PCT.

La reivindicación 10 describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y en consecuencia es novedosa.

Las reivindicaciones 12 y 13 describen un medicamento que contiene un compuesto de fórmula I y en consecuencia son novedosas.

La reivindicación 14 describe el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento y en consecuencia es novedosa.

V.4 Nivel Inventivo

Partiendo de los documentos D1, D3 y D4, puede considerarse que el problema a ser resuelto por la presente solicitud es la provisión de inhibidores novedosos y posiblemente mejorados, del transportador 1 de glicina. En las páginas 15 y 16 el solicitante muestra que en efecto ciertos

compuestos de la presente invención poseen esta actividad. Dado que los compuestos de la presente solicitud no han sido evidentes a partir del arte previo, puede considerarse que la solución del solicitante involucra nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT).

VI Algunos documentos citados

FR-A-2 861 073

WO 2004/113280 A

WO 2005/103042 A

WO 2005/110983 A

WO 2005/023260 A

Applicant's or agent's file reference Case 22845	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA418	
International application No. PCT/EP2005/012833	International filing date (day/month/year) 01.12.2005	Priority date (day/month/year) 09.12.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D277B2		
Applicant F. HOFFMANN - LA ROCHE AG		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the International application ☐ Box No. VIII Certain observations on the International application		
Date of submission of the demand 2006-06-06	Date of completion of this report 21.03.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Bakboord, Joan Telephone No. +49 89 2399-0 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/012833

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

1-39 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 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/EP2005/012833

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 15
because:
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 15
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

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 | <u>1-14</u> |
| | No: Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | <u>1-14</u> |
| | No: Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-14</u> |
| | No: Claims | |
2. Citations and explanations (Rule 70.7):
- see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012833

Box No. VI Certain documents cited

- 1. Certain published documents (Rule 70.10)
 and / or
- 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)
 see separate sheet

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

Claim 15 is an omnibus claim, which is not clear under Art 6 PCT. This claim has therefore not been searched

V Reasoned statement with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to phenyl-piperazin methanone derivatives which are inhibitors of glycine transporter 1 (GlyT-1).

V.2 Reference is made to the following documents:

- D1: WO 99/44596 A
- D2: WO 03/010132 A
- D3: WO 2004/072034 A
- D4: WO 01/81308 A
- D5: FR-A-2 861 073 (SANOFI-SYNTHELABO) 22 April 2005 (2005-04-22)
- D6: WO 2004/113280 A (GLAXO GROUP LIMITED; BRANCH, CLIVE, LESLIE; NASH, DAVID, JOHN; PORTER,) 29 December 2004 (2004-12-29)
- D7: WO 2005/103042 A (GLAXO GROUP LIMITED; BRANCH, CLIVE, LESLIE; NASH, DAVID, JOHN) 3 November 2005 (2005-11-03)
- D8: WO 2005/110983 A (MERCK & CO., INC; MERCK SHARP & DOHME LIMITED; LINDSLEY, CRAIG, W; HAL) 24 November 2005 (2005-11-24)
- D9: WO 2005/023260 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; ALBERATI-GIANI, DANIELA; JOLIDON, SYNESE; NAR) 17 March 2005 (2005-03-17)

Documents D5-D9 were published after the priority date. In the presumption the priority is valid these documents are not regarded as prior art.

V.3 Novelty

Document D1 discloses [4,4-bis(4-fluorophenyl)butyl]-1-piperaziny and piperidiny

derivatives as glycine transport inhibitors.

Document D2 discloses N-[(1-dimethylaminocycloalkyl)methyl]benzamide derivatives as GlyT-2 inhibitors.

Document D3 discloses piperidine-benzenesulfonamide derivatives as GlyT-1 inhibitors.

Document D4 discloses aminopiperidines as GlyT-1 inhibitors.

It is noted that document D5 discloses N-[heteroaryl(piperidin-2-yl)methyl]benzamide as inhibitors of GlyT-1 and/or GlyT-2.

It is noted that document D6 discloses 3-aminopropylsulfonamide derivatives as GlyT-1 inhibitors.

It is noted that document D7 discloses N-piperidinylmethyl-N-4-morpholinylphenyl-propenamide derivatives as GlyT-1 inhibitors.

It is noted that document D8 discloses azetidine derivatives as glycine transporter inhibitors.

It is noted that document D9 discloses benzolpiperazine derivatives differing in the group R1 from the compounds of the present application as glycine uptake inhibitors.

A compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claims 1-9 and 11 therefore fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

Claim 10 describes a process for preparing a compound of formula I and is novel by consequence.

Claims 12 and 13 describe a medicament containing a compound of formula I and are novel by consequence.

Claim 14 describes the use of a compound of formula I for the manufacture of a medicament and is novel by consequence.

V.4 Inventive step

Starting from documents D1, D3 and D4 the problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide novel possibly improved inhibitors of Glycine transporter 1. The applicant shows on pages 15 and 16 that certain

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

International application No.

PCT/EP2005/012833

compounds of the present invention indeed possess this activity. As the compounds of the present application have not been made obvious by the prior art the solution of the applicant may be regarded as involving an inventive step (Art 33(3) PCT).

VI Certain documents cited

FR-A-2 861 073
WO 2004/113280 A
WO 2005/103042 A
WO 2005/110983 A
WO 2005/023260 A

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

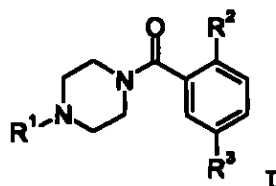
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

DERIVADOS DE FENIL-PIPERAZINA-METANONA

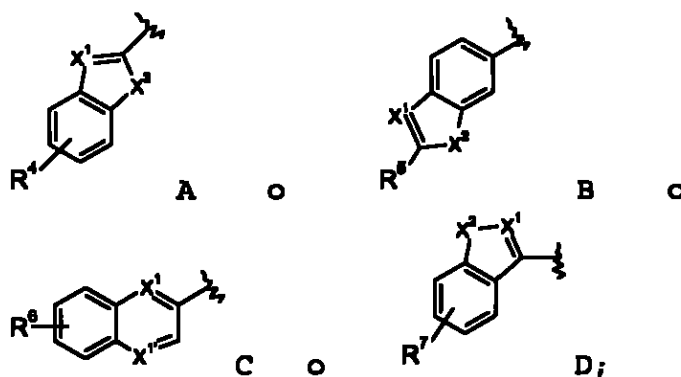
RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I



en la que

R¹ es el grupo



R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)ₙ-cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R³ es NO₂, CN o SO₂R';

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, SO₂R' o C(O)OR'';

$R^5/R^6/R^7$ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

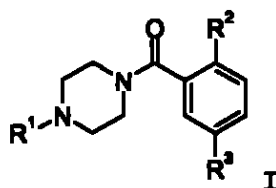
$X^1/X^{1'}$ son CH o N, con la condición de que $X^1/X^{1'}$ no sean simultáneamente CH;

X^2 es O, S, NH o N(alquilo inferior);

n es 0, 1 ó 2;

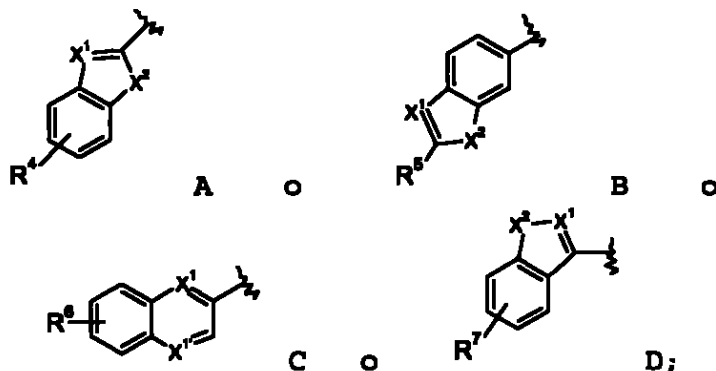
y a sales de adición de ácido farmacéuticamente activas y a su utilización para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I



en la que

5 R¹ es el grupo



R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

10 R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)ₙ-cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R³ es NO₂, CN o SO₂R';

15 R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, SO₂R' o C(O)OR'';

R⁵/R⁶/R⁷ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

X¹/X¹' son CH o N, con la condición de que X¹/X¹' no sean

20 simultáneamente CH;

X² es O, S, NH o N(alquilo inferior);

n es 0, 1 ó 2;

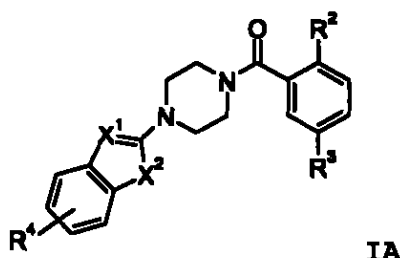
y a sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I, a procesos para la obtención de estos compuestos, a una composición farmacéutica que los contiene y a su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

Los siguientes compuestos de las fórmulas IA, IB, IC y ID están contemplados por la presente invención.

El compuesto de la fórmula



en la que

R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)ₙ-cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R³ es NO₂, CN o SO₂R' ;

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NO_2 , alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, SO_2R' o $C(O)OR''$;

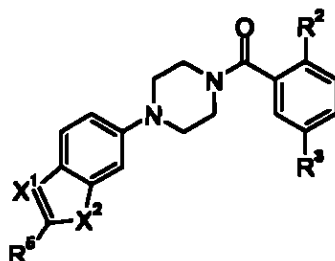
X^1 es CH o N;

5 X^2 es O, S, NH o N(alquilo inferior);

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

El compuesto de la fórmula



IB

10 en la que

R^2 es un heterociclo no aromático o es OR' o $N(R'')_2$;

R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

15 R^3 es NO_2 , CN o SO_2R' ;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

X^1 es CH o N;

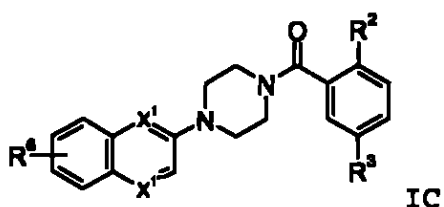
X^2 es O, S, NH o N(alquilo inferior);

20 n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

El compuesto de la fórmula

55



en la que

R^2 es un heterociclo no aromático o es OR' o $N(R'')_2$;

5 R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R^3 es NO_2 , CN o SO_2R' ;

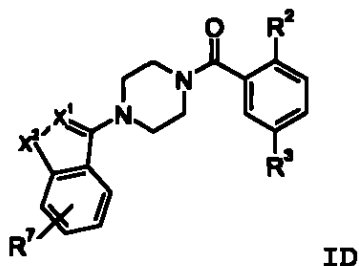
10 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

$X^1/X^{1'}$ son CH o N , con la condición de que $X^1/X^{1'}$ no sean simultáneamente CH ;

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

15 El compuesto de la fórmula



en la que

R^2 es un heterociclo no aromático o es OR' o $N(R'')_2$;

20 R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R^3 es NO_2 , CN o SO_2R' ;

58

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

X¹ es CH o N;

X² es O, S, NH o N(alquilo inferior);

5 n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena
10 selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones,
15 trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron* 28, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la
20 "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets* 5(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S, y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* 10(1), 75-98, 2000). Esta
25 estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* 174 (supl. 28), 44-51, 1999).

58

A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes
5 afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la
10 esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., Biol. Psychiatry 45, 668-679, 1999 y referencias que mencionan). Además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan anormalidades de comportamiento similares a las observadas en modelos de
15 esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando al modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., Cell 98, 427-236, 1999).

La neurotransmisión del glutamato, en particular la
20 actividad de receptor de NMDA, desempeña un papel crucial en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que los receptores de NMDA parece que sirven como palanca gradual para abrir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Hebb, D.O., The organiz-
25 ation of behavior, Wiley, NY, 1949; Bliss, T.V. y Collingridge, G.L., Nature 361, 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de la NMDA presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad

superior para el aprendizaje y la memoria (Tang, J.P. y col., Nature 401, 63-69, 1999).

Por lo tanto, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, cabría suponer que
5 la mejora de la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor de NMDA, producirá efectos no solo antipsicóticos, sino también de mejora cognitiva.

Se sabe que el aminoácido glicina tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido
10 inhibidor, fijando los receptores de glicina sensibles a la estricnina e influyen en la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial del glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). El glutamato se libera de un modo dependiente de la actividad en los
15 terminales sinápticos, mientras que la glicina está aparentemente presente en un nivel más constante y parece que modula/controla el receptor en su respuesta al glutamato.

Una de las vías más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en
20 influir en su reabsorción en las sinapsis. Los transportadores neurotransmisores, cuando se eliminan los neurotransmisores del espacio extracelular, pueden controlar su vida útil extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., Trends in
25 Pharm. Sci. 23(8), 367-373, 2002).

Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo del sodio y del cloruro de neurotransmisores transportadores, desempeñan un papel importante en la terminación de

las acciones glicinérgicas post-sinápticas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina por reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y envolviendo finos procesos gliales.

5 Se han clonado dos genes distintos de transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que permiten obtener transportadores con una homología del ~50 % en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen de un empalme alternativo y del uso de
10 un promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de tales isoformas en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también un cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que el
15 GlyT-1 está ubicado en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en zonas exteriores a
20 los mismos, en las que se postula que intervienen en la modulación de la función del receptor del NMDA (López-Corcuera, B. y col., Mol. Mem. Biol. 18, 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad de los receptores de NMDA consiste en elevar la concentración de
25 glicina en el microentorno local de los receptores del NMDA sináptico inhibiendo el transportador de la GlyT-1 (Berge-reon, R. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730-15734,

1998; Chen, L. y col., J. Neurophysiol., 89 (2), 691-703, 2003).

Los inhibidores de transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y 5 neuropsiquiátricos. La mayoría de estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001), los trastornos psicóticos del ánimo, por ejemplo los trastornos depresivos graves, los trastornos de ánimo asociados con 10 trastornos psicóticos, por ejemplo la manía o depresión aguda asociada con trastornos bipolares y los trastornos de ánimo asociados con la esquizofrenia, (Pralong, E.T. y col., Prog. Neurobiol. 67, 173-202, 2002), los trastornos autistas (Carlsson, M.L., J. Neural Transm. 105, 525-535, 1998), los 15 trastornos cognitivos, tales como demencias, incluida la demencia resultante de la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en animales mamíferos, incluidos los humanos, los trastornos por déficit de atención y el dolor (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. 20 Patents 11 (4), 563-572, 2001).

Por consiguiente, una mayor activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 conduce a agentes que pueden tratar la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que están alterados los 25 procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I propiamente dichos, el uso de los compuestos de

la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores del NMDA mediante la inhibición del Glyt-1, su obtención, los
5 medicamentos basados en un compuesto según con la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que
10 están alterados los procesos cognitivos, tales como los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el
15 trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Además, la invención abarca todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término
20 "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

25 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alcoxi inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, ya definido, y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "cicloalquilo" indica un anillo carbonado saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "heterociclo no aromático" indica un anillo heterocíclico de cinco o seis eslabones, que tiene uno o dos heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por O, N y S. Los anillos preferidos son la 1-pirrolidina, 1-piperidina, 1-piperazina o
10 1-morfolina.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un grupo
15 alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 y similares.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y
20 orgánicos, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

25 Los compuestos más preferidos de la fórmula I son los de las fórmulas IA e IC.

Los compuestos preferidos de la fórmula IA son los siguientes:

- [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,
- [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- 5 (4-benzooxazol-2-il-piperazin-1-il)-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- (4-benzooxazol-2-il-piperazin-1-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- 10 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- 15 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-nitro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- [4-(4-hidroxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- [4-(5-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- 20 [4-(6-etoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o
- 25 [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula IC son:

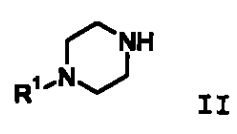
- (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil) - (4-quinolin-2-il-piperazin-1-il) - metanona,
 [4 - (6-cloro-quinolin-2-il) - piperazin-1-il] - (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - metanona,
 5 (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil) - (4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il) - metanona,
 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil) - (4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il) - metanona,
 (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - (4-quinoxalin-2-il-
 10 piperazin-1-il) - metanona,
 (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil) - (4-quinolin-3-il-piperazin-1-il) - metanona o
 (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - (4-quinolin-3-il-piperazin-1-il) - metanona.

15 Un compuesto preferido de la fórmula IB es:
 la (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4 - (2-metil-benzotiazol-5-il) - piperazin-1-il] - metanona.

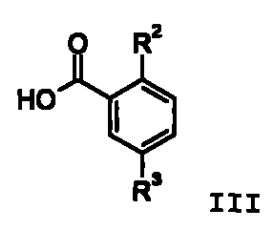
Los compuestos preferidos de la fórmula ID son:
 (4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il) - (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil) - metanona,
 20 (4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il) - (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil) - metanona o
 (4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il) - [5-metanosulfonil-2 - ((S) - 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi) - fenil] - metanona.

25 Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en:

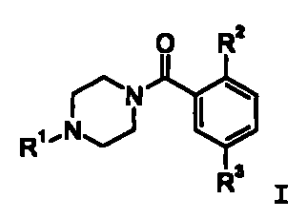
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

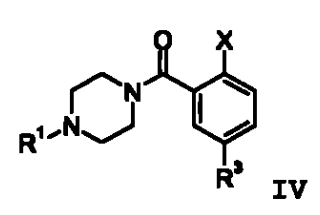


5 en presencia de un agente activante, tal como el TBTU,
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos
anteriormente, o

10 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

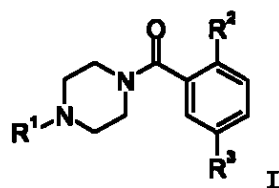


con compuesto de la fórmula



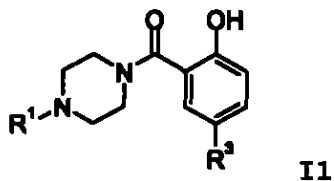
en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico, o

15 añadiendo un catalizador del tipo Cu(I)I
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



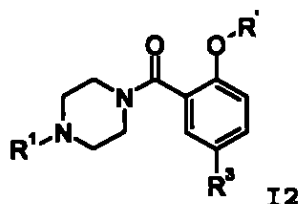
5

con un compuesto de la fórmula

$R'X$

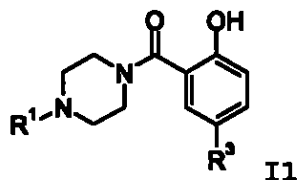
VI

para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que los sustituyentes R^1 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente y R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo y X es halógeno; o

d) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



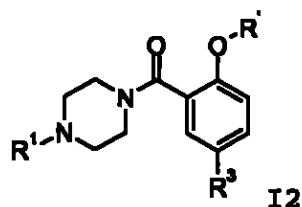
15

con un compuesto de la fórmula

$R'OH$

VII

en condiciones de Mitsunobu
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes R¹ y R³ tienen los significados
5 definidos anteriormente y R' es alquilo inferior, alquilo
inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo,

y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en
sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

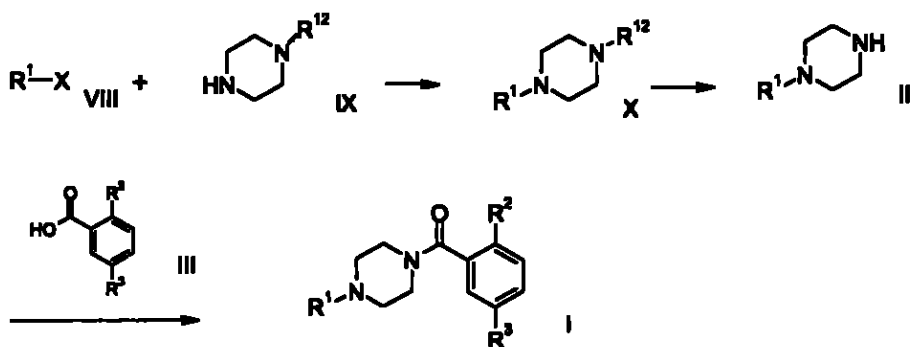
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con
10 arreglo a las variantes a), b) c) o d) del proceso y a los
siguientes esquemas 1, 2, 3 y 4. Todos los materiales de
partida son productos comerciales, descritos en la
bibliografía técnica o que pueden obtenerse por métodos ya
conocidos de la técnica.

15 Se emplea la abreviatura siguiente:

TBTU = (tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-
1,1,3,3-tetrametiluronio)

Esquema 1

Obtención de compuestos de las fórmulas II y I

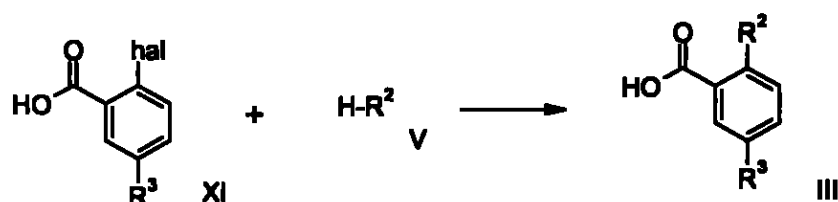


en las que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados descritos anteriormente, R^{12} es hidrógeno o un grupo protector, por ejemplo el tert-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo y X es halógeno, mesilato o triflato.

5 Cuando X es un grupo saliente activado (por ejemplo en posición orto con respecto al átomo de nitrógeno), los compuestos de la fórmula X se obtienen calentando un compuesto de la fórmula VIII en presencia de un compuesto de la fórmula IX y una base del tipo carbonato potásico o sódico,
10 en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol, acetona o acetonitrilo.

Cuando X es un grupo saliente sin activar, los compuestos X se obtienen por reacciones de adición ya conocidas, catalizadas por Pd o Cu, entre compuestos de las fórmulas
15 VIII y IX (véase por ejemplo S.L. Buchwald y col., Org. Lett. 4, 581, 2002 o J.F. Hartwig y col., JOC 67, 6479, 2002).

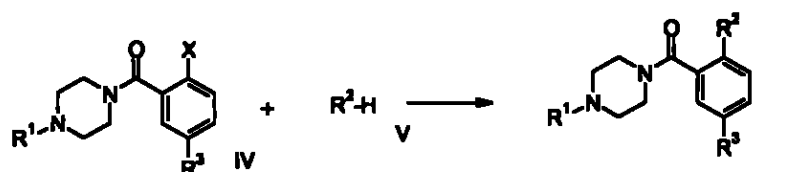
Cuando R^{12} es un grupo protector, entonces por desprotección realizada con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica se obtienen los compuestos de la fórmula II. A continuación se trata un compuesto de la fórmula II con un
20 compuesto de la fórmula III en presencia de TBTU y una base, por ejemplo la N-etildíisopropilamina, para obtener un compuesto de la fórmula I.

Esquema 2Obtención de compuestos de la fórmula III:

en la que R^2 y R^3 tienen los significados descritos anteriormente y hal es halógeno.

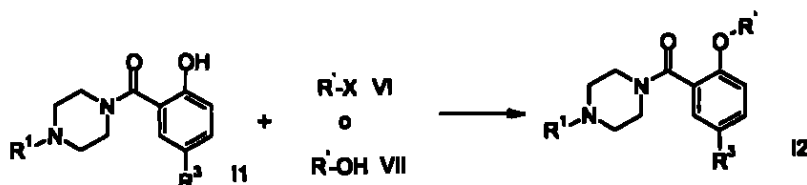
Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse por métodos convencionales. Si H-R^2 es un heterociclo no aromático, por ejemplo morfolina, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante unas 2 horas.

Si R^2 es OR' y R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo, la reacción se lleva a cabo con el alcohol correspondiente de la fórmula V por reacción con una mezcla de un compuesto de la fórmula XI y Cu(I)Br en trietilamina.

15 Esquema 3Obtención de compuestos de la fórmula I:

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados descritos anteriormente y X es halógeno.

X puede reemplazarse por R^2 mediante métodos convencionales, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o por adición de un catalizador del tipo Cu(I)Br .

Esquema 4Obtención de compuestos de la fórmula I2:

en la que R', R¹ y R³ tienen los significados descritos anteriormente y X es halógeno.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente usables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador de glicina I (GlyT-1).

Los compuestos se investigan con arreglo a los métodos que se describen a continuación.

Soluciones y materiales

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life technologies), suero fetal bovino (FBS): 5 %, (Gibco Life technologies), penicilina/estreptomicina: 1 % (Gibco Life technologies), higromicina: 0,6 mg/ml (Gibco Life technologies), glutamina: 1 mM (Gibco Life technologies)

Tampón de absorción (UB): NaCl 150 mM, Hepes-Tris 10 mM, pH 7,4, CaCl₂ 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO₄ 2,5 mM, (+)-D-glucosa 10 mM.

Células Flp-inTM-CHO (Invitrogen n° de catálogo: R758-5 07) transfectadas de forma estable con cDNA de mGlyT1b.

Ensayo de inhibición de la absorción de glicina (mGlyT-1b)

En el día 1 se depositan en placas de cultivo de 96 hoyos las células de mamífero (Flp-inTM-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, se aspira el medio y se lavan las células dos veces con tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min (i) sin competidor potencial, (ii) con glicina no radiactiva 10 mM, o (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza un abanico de concentraciones del potencial inhibidor para generar datos para calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50 % (p.ej. IC₅₀, la concentración de competidor que inhibe en un 50 % la absorción de la glicina). Después se añade de inmediato una solución que contiene la glicina-[³H] 60 nM (11-16 Ci/mmol) y glicina no radiactiva 25 µM. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción por aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se lisan las células con el líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se realiza el recuento de la radiactividad de las células en un contador de centelleo.

Los compuestos preferidos tienen un valor de IC₅₀ (μM) del GlyT-1 < 0,5.

Ejemplo n°	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo n°	IC ₅₀ (μM)
1.1 formula IA	0,271	1.15 formula IA	0,339
1.2 formula IA	0,398	1.17 formula IB	0,440
1.4 formula IA	0,097	1.23 formula IC	0,167
1.5 formula IA	0,144	1.24 formula IC	0,287
1.8 formula IA	0,174	1.25 formula IC	0,067
1.9 formula IA	0,206	1.27 formula IC	0,082
1.11 formula IA	0,148	1.28 formula IC	0,149
1.12 formula IA	0,375	1.29 formula ID	0,500
1.13 formula IA	0,158	1.31 formula ID	0,467
1.14 formula IA	0,218	1.33 formula ID	0,055
1.19 formula IC	0,078	1.39 formula IA	0,230
1.22 formula IC	0,399	1.40 formula IA	0,039

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéu-
ticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden
utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones
farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden
5 administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas,
tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o
blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo,
la administración puede efectuarse también por vía rectal,
p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en
10 forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con
excipientes inorgánico u orgánicos, farmacéuticamente inertes
para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Por
ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para
15 tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de
gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados,
el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los
materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina
blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras,
20 las grasas y los polioles semisólidos y líquidos y similares.
Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente
activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el
caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales
soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes
25 son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites
vegetales y similares. Los materiales soporte idóneos para
los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o

hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes y
5 emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la
10 fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su producción que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéutica-
15 mente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la
20 presente invención son aquellas que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, del trastorno cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites
25 y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 0,01 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, o de la

cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria podrá administrarse en una dosis única o dividirse en varias subdosis, y, además, podrá rebasarse el límite superior indicado, si se considera indicado.

a) Formulación de tabletas (granulación húmeda):

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula IA o IB	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

1. Procedimiento de fabricación:

- 10
1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se seca el granulado a 50°C.
3. Se pasa el granulado por un molino idóneo.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

b) Formulación de cápsulas:

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula IA o IB	5	25	100	500

2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

1. Procedimiento de fabricación:

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.

2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 5 minutos.

3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

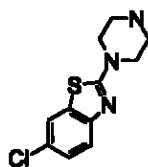
Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

10 Todos los materiales de partida son productos comerciales, o descritos en la bibliografía técnica (se indican los números de CA-Abstracts) o que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de la técnica.

Ejemplo 1.1

15 Obtención de la [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

(a) 6-cloro-2-piperazín-1-il-benzotiazol

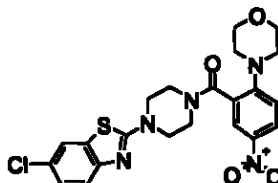


Se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 horas una
20 mezcla de 10 mmoles de 2,6-diclorobenzotiazol, 12,3 mmoles de

piperazina y 20 mmoles de carbonato potásico en 50 ml de acetonitrilo. Se concentra la mezcla reaccionante y se trata con 25 ml de agua. Por extracción con acetato de etilo, secado con sulfato magnésico y evaporación del disolvente se
5 obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 254,7 (MH⁺).

(b) [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

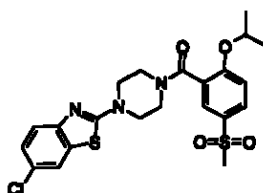


10 A una solución de 0,25 mmoles del ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoico (ejemplo 2.1) en 0,7 ml de dimetilformamida se le añaden sucesivamente 0,26 mmoles de TBTU, 1,6 mmoles de N-etildiisopropilamina y 0,25 mmoles de 6-cloro-2-piperazin-1-il-benzotiazol. Se agita la mezcla reaccionante a
15 t.a. durante dos horas, se concentra con vacío y se trata con 5 ml de agua. Se separa el sólido por filtración y se recristaliza en metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM (m/e): 488,1 (M+H⁺).

20 Ejemplo 1.2

Obtención de la [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



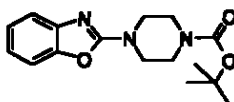
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) y del 6-cloro-2-piperazin-1-il-benzotiazol. Se purifica el material en bruto por cromatografía 5 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 95/5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento.

EM (m/e): 552,3 (M+CH₃COOH⁺).

Ejemplo 1.3

Obtención de la (4-benzoxazol-2-il-piperazin-1-il)-(2-10 isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

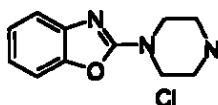
(a) 4-benzoxazol-2-il-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



Se mantiene en ebullición a reflujo durante 16 horas 15 una mezcla de 52,5 mmoles de 2-clorobenzoxazol, 53,6 mmoles de piperazina-1-carboxilato de tert-butilo y 63 mmoles de carbonato potásico en 60 ml de acetonitrilo. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra, 20 obteniéndose el compuesto epigrafiados en forma de sólido ligeramente anaranjado.

EM (m/e): 304,2 (M+H⁺).

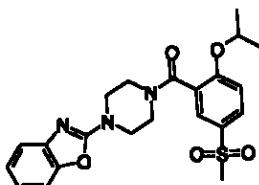
(b) 2-piperazin-1-il-benzoxazol clorhidrato de



Se tratan 10,8 mmoles de 4-benzoxazol-2-il-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo con 30 ml de un dioxano saturado con ácido clorhídrico gaseoso. Se agita la mezcla heterogénea a temperatura ambiente durante 1 hora, después se evapora el disolvente. De este modo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 204,1 ($M+H^+$).

(c) 4-benzoxazol-2-il-piperazin-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



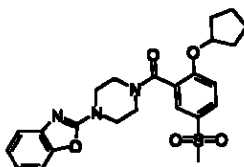
10

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) y del clorhidrato del 2-piperazin-1-il-benzoxazol. Se tritura el material en bruto con éter de dietilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 444,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 1.4

Obtención de la (4-benzoxazol-2-il-piperazin-1-il)-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



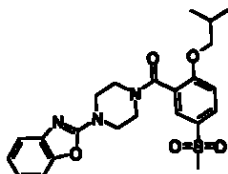
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-

benzoico (ejemplo 2.3) y del clorhidrato del 2-piperazin-1-il-benzoxazol. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

5 EM (m/e): 470,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.5

Obtención de la (4-benzoxazol-2-il-piperazin-1-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



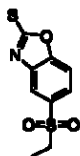
10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.4) y del clorhidrato del 2-piperazin-1-il-benzoxazol. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo), obteniéndose el compuesto
15 epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM (m/e): 458,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.6

Obtención de la (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona
20 tanona

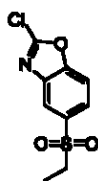
(a) 5-etanosulfonil-benzoxazol-2-tiol



Se disuelven 100 mmoles de 1-amino-5-etilsulfonil-2-hidroxibenceno en 200 ml de etanol y 150 ml de disulfuro de carbono. Se añaden 120 mmoles de hidróxido potásico y se mantiene la mezcla en reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente, se trata el residuo con ácido clorhídrico 1 M, se extrae con acetato de etilo y se seca. Por concentración se obtiene el producto en bruto, que se recrystaliza en acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento.

10 EM (m/e): 242,4 (M-H).

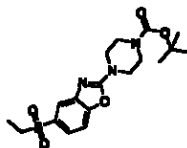
(b) 2-cloro-5-etanosulfonil-benzoxazol



Se disuelven 8 mmoles de 5-etanosulfonil-benzoxazol-2-tiol en 10 ml de cloruro de tionilo. Se añade 1 gota de N,N-dimetilformamida y se mantiene la mezcla reaccionante a 65° durante 45 min. Por evaporación del disolvente se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido parduzco.

EM (m/e): 262,9 (M+NH₄⁺).

20 (c) 4-(5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

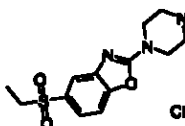


Se mantiene en ebullición a reflujo durante 16 horas una mezcla de 8,1 mmoles de 2-cloro-5-etanosulfonil-

benzoxazol, 8,3 mmoles de piperazina-1-carboxilato de tert-butilo y 9,8 mmoles de carbonato potásico en 20 ml de acetonitrilo. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra con vacío y se trata con 50 ml de agua. Por extracción con acetato de etilo y recristalización en una solución concentrada de acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido parduzco.

EM (m/e): 454,4 ($M+CH_3COO$).

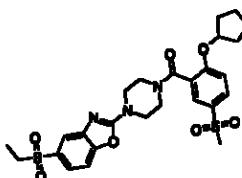
(d) clorhidrato del 5-etanosulfonil-2-piperazin-1-il-benzoxazol



Se tratan 10,8 mmoles de -(5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo con 256 ml de un dioxano saturado con ácido clorhídrico gaseoso. Se agita la mezcla heterogénea durante una noche a temperatura ambiente. Por evaporación del disolvente se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 296,4 ($M+H^+$).

(e) (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona



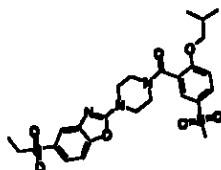
Se obtiene de modo similar al escrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.3) y del clorhidrato del 5-etanosulfonil-

2-piperazin-1-il-benzoxazol. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 562,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Ejemplo 1.7

Obtención de la [4-(5-etanosulfonil-benzoxazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



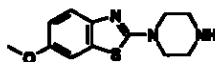
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 10 1.1 b) a partir del ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.4) y del clorhidrato del 5-etanosulfonil-2-piperazin-1-il-benzoxazol. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

15 EM (m/e): 550,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.8

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(a) 6-metoxi-2-piperazin-1-il-benzotiazol



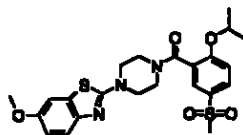
20

En un tubo sellado se calienta a 160°C por irradiación con microondas durante 5 min una mezcla de 1,50 mmoles del 2-cloro-6-metoxibenzotiazol (CA = [2605-14-3]), 4,51 mmoles de piperazina y 4,51 mmoles de trietilamina en 5 ml de tetrahi-
25 drofurano. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica

el residuo por cromatografía (SiO_2 , metanol/diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM (m/e): 250,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 5 (b) (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona



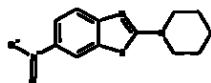
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzotiazolico (ejemplo 2.2) y 6-metoxi-2-piperazin-1-il-benzotiazol en tetrahidrofurano. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO_2 , heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca.

EM (m/e): 490,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 15 Ejemplo 1.9

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(a) 6-nitro-2-piperazin-1-il-benzotiazol

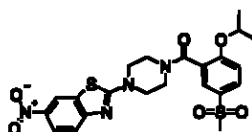


20 En un tubo sellado se calienta a 160°C por irradiación con microondas durante 10 min una mezcla de 1,40 mmoles de 2-cloro-6-nitrobenzotiazol (CA = [2407-11-6]), 4,19 mmoles de piperazina y 4,19 mmoles de trietilamina en 5 ml de tetrahidrofurano. Se concentra la mezcla reaccionante y se
25 purifica el residuo por cromatografía (SiO_2 , metanol/dicloro-

metano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM (m/e): 264,9 (M+H⁺).

(b) (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4-(6-nitro-
5 benzotiazol-2-il) -piperazin-1-il] -metanona

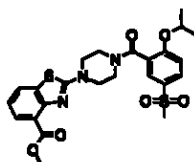


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) y del 6-nitro-2-piperazin-1-il-benzotiazol en tetrahidrofurano. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo) y después se tritura el residuo en éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

EM (m/e): 505,3 (M+H⁺).

15 Ejemplo 1.10

Obtención del (2-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoyl)-piperazin-1-il]-benzotiazol-4-carboxilato de metilo



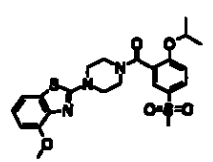
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) y del clorhidrato del 2-piperazin-1-il-benzotiazol-4-carboxilato de metilo en tetrahidrofurano. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo) y después se tritura el residuo en

éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM (m/e): 518,5 (M+H⁺).

Ejemplo 1.11

5 Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-
[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

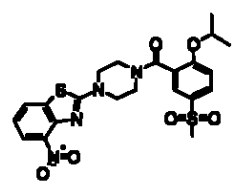


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) y del clorhidrato del 4-metoxi-2-piperazin-1-il-benzotiazol en tetrahydrofurano. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo) y después se tritura el residuo en éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

15 EM (m/e): 490,5 (M+H⁺).

Ejemplo 1.12

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-nitro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona



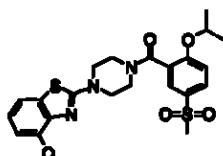
20 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) y del clorhidrato del 4-nitro-2-piperazin-1-il-benzotiazol en tetrahydrofurano. Se purifica

el material en bruto por cromatografía (SiO_2 , heptano/acetato de etilo) y después se tritura el residuo en éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM (m/e): 505,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Ejemplo 1.13

Obtención de la [4-(4-Hidroxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



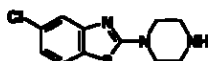
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1
 10 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) y del clorhidrato del 2-piperazin-1-il-benzotiazol-4-ol en tetrahidrofurano. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO_2 , heptano/acetato de etilo) y después se tritura el residuo en éter, obteniéndose el
 15 compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM (m/e): 476,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.14

Obtención de [4-(5-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

20 (a) 5-cloro-2-piperazin-1-il-benzotiazol

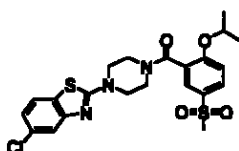


En un tubo sellado se calienta a 160°C por irradiación con microondas durante 5 min una mezcla de 0,49 mmoles de 2,5-diclorobenzotiazol (CA = [2941-48-2]), 1,47 mmoles de
 25 piperazina y 1,47 mmoles de trietilamina en 5 ml de

tetrahidrofurano. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía (SiO_2 , metanol/dicloro-metano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

5 EM (m/e): 254,1 ($\{\text{Cl}^{35}\}\text{M}+\text{H}^+$), 256,2 ($\{\text{Cl}^{37}\}\text{M}+\text{H}^+$).

(b) [4-(5-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



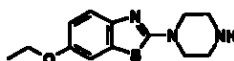
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 10 1.1 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) y del 5-cloro-2-piperazin-1-il-benzotiazol en tetrahidrofurano. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO_2 , heptano/acetato de etilo) y después se tritura el residuo en éter, obteniéndose el compuesto epigra-
15 fiado en forma de sólido blanco.

EM (m/e): 494,3 ($\{\text{Cl}^{35}\}\text{M}+\text{H}^+$), 496,2 ($\{\text{Cl}^{37}\}\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.15

Obtención de la [4-(6-etoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

20 (a) 6-etoxi-2-piperazin-1-il-benzotiazol

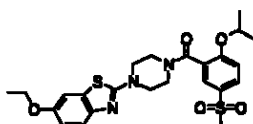


En un tubo sellado se calienta a 160°C por irradiación con microondas durante 5 min una mezcla de 1,36 mmoles de 2-cloro-6-etoxi-benzotiazol (CA = [79071-17-3]), 3,00 mmoles de
25 piperazina y 3,00 mmoles de trietilamina en 5 ml de

tetrahidrofurano. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía (SiO_2 , metanol/diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

5 EM (m/e): 264,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(b) [4-(6-etoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



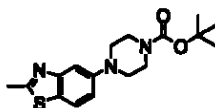
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 10 1.1 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) y del 6-etoxi-2-piperazin-1-il-benzotiazol en tetrahidrofurano. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO_2 , heptano/acetato de etilo) y después se tritura el residuo en éter, obteniéndose el compuesto 15 epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM (m/e): 504,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.16

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piperazin-1-il]-metanona

20 (a) 4-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

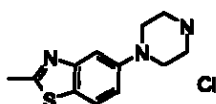


A una mezcla de 1,3 mmoles del 5-bromo-2-metilbenzotiazol, 1,4 mmoles del ácido piperazina-1-carboxílico, 2,0 25 mmoles de hidróxido potásico, 0,01 mmoles de bis(tri-tert-

butilfosfina)paladio y 0,01 mmoles de bromuro de cetiltrimetilamonio en 1 ml tolueno se le añade 1 gota de agua. Se calienta la mezcla reaccionante en atmósfera de argón a 90°C durante una noche. Por adición de agua y extracción con acetato de etilo se obtiene un aceite parduzco, que se purifica
5 tato de etilo se obtiene un aceite parduzco, que se purifica por cromatografía (SiO₂; ciclohexano / acetato de etilo 7:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento.

EM (m/e): 334,4 (M+H⁺).

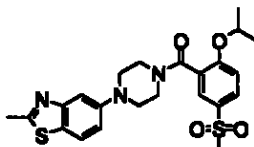
10 (b) clorhidrato del 2-metil-5-piperazin-1-il-benzotiazol
zol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.6 (d) a partir del 4-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piperazina-
15 1-carboxilato de tert-butilo y dioxano saturado con ácido clorhídrico gaseoso.

EM (m/e): 234,1 (M+H⁺).

(c) (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-metil-
benzotiazol-5-il)-piperazin-1-il]-metanona



20

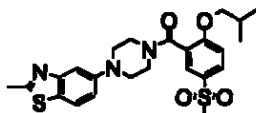
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato del 2-metil-5-piperazin-1-il-benzotiazol y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) en acetonitrilo.

Por trituración en éter de dietilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento.

EM (m/e): 474,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 1.17

- 5 Obtención de la (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-
[4-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piperazin-1-il]-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato del 2-metil-5-piperazin-1-il-benzotiazol y del ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.4) en acetonitrilo.

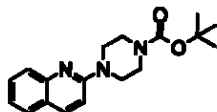
Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido parduzco.

EM (m/e): 488,4 ($M+H^+$).

- 15 Ejemplo 1.18

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-
(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-metanona

(a) 4-quinolin-2-il-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



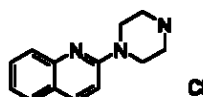
20

Se mantiene en reflujo durante una noche una mezcla de 6,1 mmoles de 2-cloroquinolina, 6,7 mmoles de piperazina-1-carboxilato de tert-butilo y 12,2 mmoles de carbonato potásico en 15 ml acetonitrilo. Se concentra la mezcla
25 reaccionante, se le añade agua y se extrae el compuesto con

acetato de etilo. Por cromatografía (SiO_2 ; ciclohexano / acetato de etilo 9/1) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 314,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

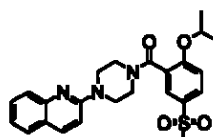
5 (b) 2-piperazin-1-il-quinolina clorhidrato de



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.6 (d) a partir del 4-quinolin-2-il-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo y de dioxano saturado con ácido clorhídrico
10 gaseoso.

EM (m/e): 214,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(c) (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-metanona



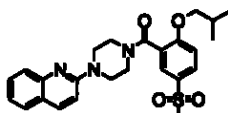
15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato de la 2-piperazin-1-il-quinolina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) en acetonitrilo.

Por tritución en éter de dietilo se obtiene el
20 compuesto epigrafiado en forma de espuma amarillenta.

EM (m/e): 454,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.19

Obtención de la (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato de la 2-piperazin-1-il-quinolina y del ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.4) en acetonitrilo.

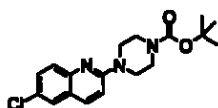
Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento.

EM (m/e): 468,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.20

10 Obtención de la [4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

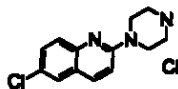
(a) 4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.18 (a) a partir de la 2,6-dicloroquinolina y del piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. Por cristalización en metanol se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

20 EM (m/e): 348,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

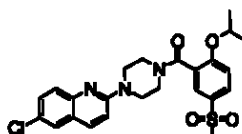
(b) clorhidrato de la 6-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.6 (d) a partir del 4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo y de dioxano saturado con ácido clorhídrico gaseoso.

5 EM (m/e): 248,1 ($M+H^+$).

(c) [4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



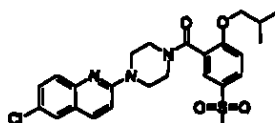
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 10 1.1 (b) a partir del clorhidrato de la 6-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) en acetonitrilo.

Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarillenta.

15 EM (m/e): 488,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 1.21

Obtención de la [4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



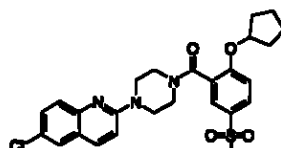
20 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato 6-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina y del ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.4) en acetonitrilo.

Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 503,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.22

5 Obtención de la [4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato de la 6-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina y del ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.3) en acetonitrilo.

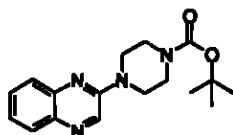
Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 515,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Ejemplo 1.23

Obtención de la (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-metanona

(a) 4-quinoxalin-2-il-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



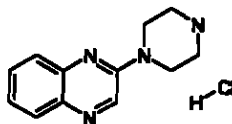
20

Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una mezcla de 9,1 mmoles de 2-cloroquinoxalina, 10,0 mmoles de piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, 22,8 mmoles de carbonato potásico y 2,1 mmoles de yoduro potásico en 20 ml

de tolueno. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se concentra y se cristaliza el compuesto epigrafiado en metanol. Sólido amarillento.

5 EM (m/e): 315,0 ($M+H^+$).

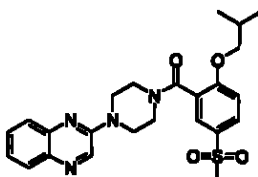
(b) clorhidrato de la 2-piperazin-1-il-quinoxalina



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.6 (d) a partir del 4-quinoxalin-2-il-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo y de dioxano saturado con ácido clorhídrico gaseoso.

EM (m/e): 215,4 ($M+H^+$).

(c) 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-metanona



15

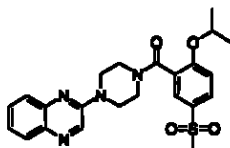
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato de la 2-piperazin-1-il-quinoxalina y del ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.4) en acetonitrilo.

20 Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarillenta.

EM (m/e): 527,3 ($M+CH_3COO$).

Ejemplo 1.24

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-metanona



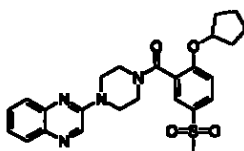
5 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato de la 2-piperazin-1-il-quinoxalina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) en acetonitrilo.

Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene
10 el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarillenta.

EM (m/e): 455,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.25

Obtención de la (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-metanona



15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato de la 2-piperazin-1-il-quinoxalina y del ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.3) en acetonitrilo.

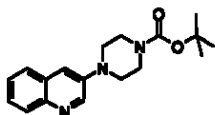
20 Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarillenta.

EM (m/e): 481,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.26

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-
(4-quinolin-3-il-piperazin-1-il)-metanona

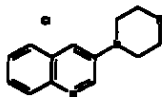
(a) 4-quinolin-3-il-piperazina-1-carboxilato de tert-
5 butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
1.16 (a) a partir de la 3-bromoquinolina y del piperazina-1-
carboxilato de tert-butilo. Por cromatografía (SiO₂; ciclo-
10 hexano / acetato de etilo 1/1) y posterior cristalización en
éter de dietilo / ciclohexano se obtiene el producto epigra-
fiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 314,2 (M+H⁺).

(b) clorhidrato de la 3-piperazin-1-il-quinolina

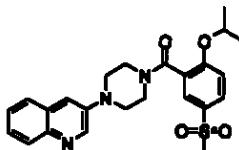


15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
1.6 (d) a partir del 4-quinolin-3-il-piperazina-1-carboxilato
de tert-butilo y de un dioxano saturado con ácido clorhídrico
gaseoso. Sólido amarillo.

20 EM (m/e): 214,4 (M+H⁺).

(c) (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil) - (4-quinolin-
3-il-piperazin-1-il) - metanona



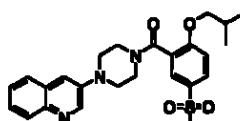
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato de la 3-piperazin-1-il-quinolina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) en acetonitrilo.

5 Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora.

EM (m/e): 454,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.27

Obtención de la (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-
10 (4-quinolin-3-il-piperazin-1-il)-metanona



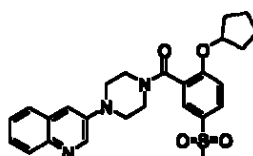
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato de la 3-piperazin-1-il-quinolina y del ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico
15 (ejemplo 2.4) en acetonitrilo.

Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 468,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.28

Obtención de la (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinolin-3-il-piperazin-1-il)-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 (b) a partir del clorhidrato de la 3-piperazin-1-il-

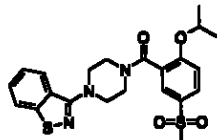
quinolina y del ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.3) en acetonitrilo.

Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

5 EM (m/e): 480,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.29

Obtención de la (4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

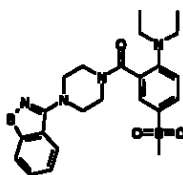


10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.2) y del clorhidrato del 3-piperazin-1-il-benzo[d]isotiazol (CA = 87691-88-1) en dimetilformamida. Se purifica el material en bruto por HPLC (Zorbax XDB, fase
15 inversa, agua/acetonitrilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca.

EM (m/e): 460,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.30

Obtención de (4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-(2-dietilamino-5-metanosulfonil-fenil)-metanona
20



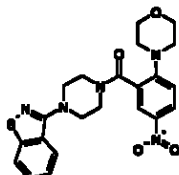
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-dietilamino-5-metanosulfonil-

benzoico (ejemplo 2.5) y del clorhidrato del 3-piperazin-1-il-benzo[d]isotiazol (CA = 87691-88-1) en acetonitrilo. Por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

5 EM (m/e): 473,4 (M+H⁺; 100%).

Ejemplo 1.31

Obtención de la (4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

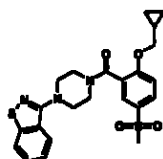


10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoico (ejemplo 2.1) y del clorhidrato del 3-piperazin-1-il-benzo[d]isotiazol (CA = 87691-88-1) en acetonitrilo. Por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) se obtiene el
15 compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 454,2 (M+H⁺; 100%).

Ejemplo 1.32

Obtención de (4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



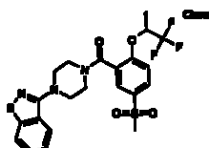
20 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.6) y del clorhidrato del 3-

piperazin-1-il-benzo[d]isotiazol (CA = 87691-88-1) en acetonitrilo. Por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 472,1 (M+H⁺; 100%).

5 Ejemplo 1.33

Obtención de la (4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

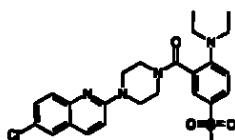


10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.7) y del clorhidrato del 3-piperazin-1-il-benzo[d]isotiazol (CA = 87691-88-1) en acetonitrilo. Por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 514,1 (M+H⁺; 37%).

Ejemplo 1.34

Obtención de la [4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-[2-dietilamino-5-metanosulfonil-fenil]-metanona



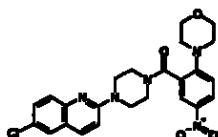
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del clorhidrato de la 6-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina (ejemplo 1.20b) y del ácido 2-dietilamino-5-

metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.5) en acetonitrilo. Por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 501,4 (M+H⁺; 100%).

5 Ejemplo 1.35

Obtención de la [4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

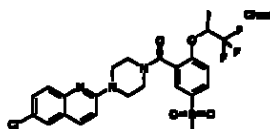


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 10 1.1 b) a partir del clorhidrato de la 6-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina (ejemplo 1.20b) y del ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoico (ejemplo 2.1) en acetonitrilo. Por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

15 EM (m/e): 482,2 (M+H⁺; 100%).

Ejemplo 1.36

Obtención de la [4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il] - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



20

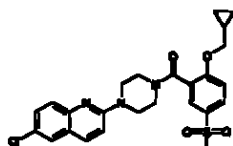
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del clorhidrato de la 6-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina (ejemplo 1.20b) y del ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.7) en

acetonitrilo. Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 542,3 ($\text{M}+\text{H}^+$; 100%).

Ejemplo 1.37

- 5 Obtención de la [4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

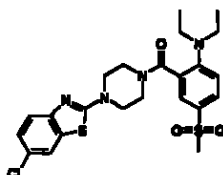


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del clorhidrato de la 6-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina (ejemplo 1.20b) y del ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.6) en acetonitrilo. Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 500,3 ($\text{M}+\text{H}^+$; 100%).

- 15 Ejemplo 1.38

Obtención de [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-dietilamino-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



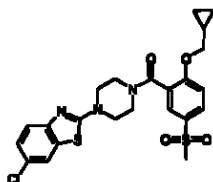
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del 5-cloro-2-piperazin-1-il-benzotiazol (ejemplo 1.14a) y del ácido 2-dietilamino-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.5) en acetonitrilo. Por cromatografía

(SiO₂; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 507,5 (M+H⁺; 100%).

Ejemplo 1.39

- 5 Obtención de la [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

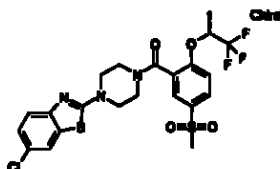


- 10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del 5-cloro-2-piperazin-1-il-benzotiazol (ejemplo 1.14a) y del ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.6) en acetonitrilo. Por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

- 15 EM (m/e): 506,3 (M+H⁺; 100%).

Ejemplo 1.40

- Obtención de la [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metiletoksi)-fenil]-metanona



20

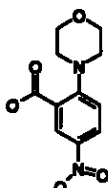
- Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 b) a partir del 5-cloro-2-piperazin-1-il-benzotiazol (ejemplo 1.14a) y del ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-

trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.7) en acetonitrilo. Por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 548,2 ($\text{M}+\text{H}^+$; 100%).

5 Ejemplo 2.1

Obtención del ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoico

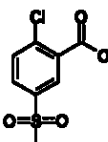


A una solución del ácido 2-fluor-5-nitrobenzoico (4,86 g, 26,2 mmoles) en dioxano (50 ml) se le añade la morfolina
10 (11,5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en agua y se acidifica la mezcla con HCl 2N. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,2 g, 93%) en forma de sólido ama-
15 rillo, EM (m/e): 251,2 ($\text{M}-\text{H}$, 100%).

Ejemplo 2.2

Obtención del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico

(a) ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico

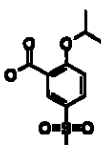


20

A 99 mmoles del ácido 2-cloro-5-(metiltio)-benzoico en 400 ml metanol se les añaden a 0 °C 296 mmoles de Oxone® y se mantiene la mezcla en agitación a t.a. durante 3,5 h. Se

filtra el precipitado y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se extrae el residuo 3 x con 400 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan 2 x con 300 ml de HCl 1N y con 300 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y se secan con MgSO₄. Por concentración a presión reducida se obtiene el compuesto epigrafiado.

(b) ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico

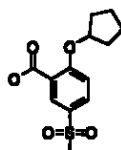


En un tubo sellado se calienta a 120°C durante 16 h una mezcla de 2,13 mmoles del ácido 2-cloro-5-metanosulfonilbenzoico, 0,64 mmoles de Cu(I)Br en 5 ml de NEt₃ y 25 ml de isopropanol. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se recoge el residuo en 70 ml de HCl 1N. Por extracción con acetato de etilo, secado de las fracciones orgánicas reunidas y concentración se obtiene un residuo que se purifica por cromatografía HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo / agua. Por concentración de las fracciones que contienen producto se obtiene el compuesto epigrafiado

EM (m/e): 257,0 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 2.3

Obtención del ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonilbenzoico

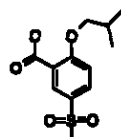


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 2.2 (b) a partir del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico y ciclopentanol.

EM (m/e): 282,9 (MH⁺, 100 %).

5 Ejemplo 2.4

Obtención del ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico

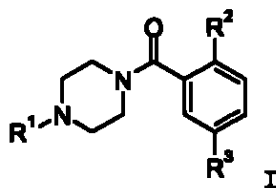


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 2.2 (b) a partir del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico e isobutanol.

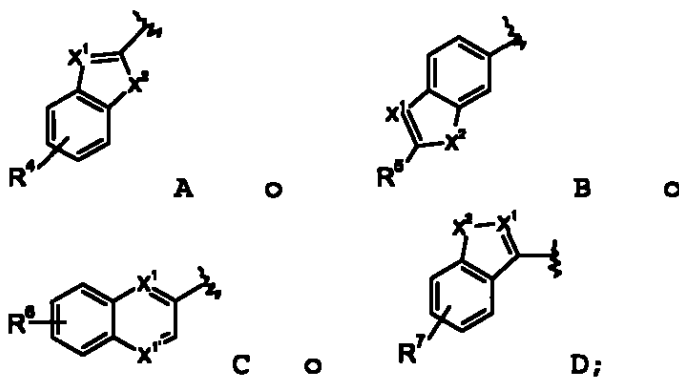
EM (m/e): 271,1 (MH⁺, 100 %).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que
R¹ es el grupo



10

R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)ₙ-cicloalquilo;

15 R'' es alquilo inferior;

R³ es NO₂, CN o SO₂R';

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, SO₂R' o C(O)OR'';

20 R⁵/R⁶/R⁷ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

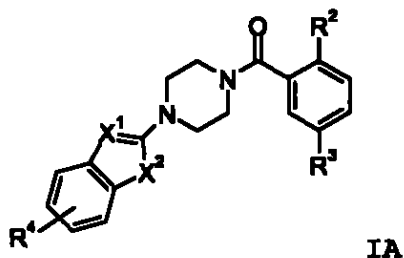
X¹/X¹' son CH o N, con la condición de que X¹/X¹' no sean simultáneamente CH;

X^2 es O, S, NH o N(alquilo inferior);

n es 0, 1 ó 2;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

2. Compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 1
5 cuando R^1 es A,



en la que

R^2 es un heterociclo no aromático o es OR' o $N(R'')_2$;

R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por
10 halógeno o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R^3 es NO_2 , CN o SO_2R' ;

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NO_2 , alquilo inferior,
alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi infe-
15 rior, SO_2R' o $C(O)OR''$;

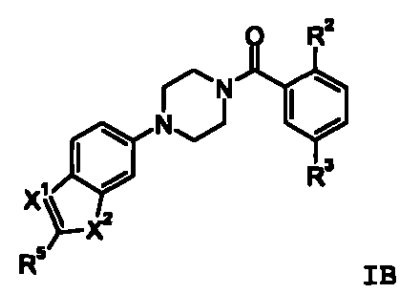
X^1 es CH o N;

X^2 es O, S, NH o N(alquilo inferior);

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

20 3. El compuesto de la fórmula IB según la reivindi-
cación 1, cuando R^1 es B



en la que

R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por
5 halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R³ es NO₂, CN o SO₂R';

R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo
inferior sustituido por halógeno;

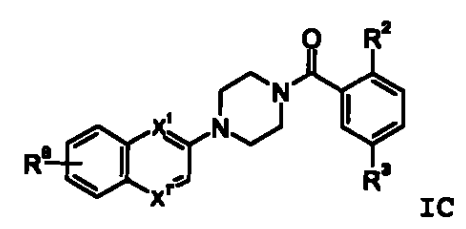
10 X¹ es CH o N;

X² es O, S, NH o N(alquilo inferior);

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

4. El compuesto de la fórmula IC según la reivindi-
15 cación 1, cuando R¹ es C



en la que

R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

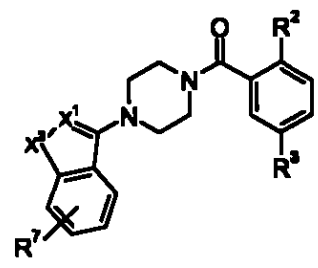
20 R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por
halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R³ es NO₂, CN o SO₂R';
R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo infe-
rior sustituido por halógeno;
X¹/X^{1'} son CH o N, con la condición de que X¹/X^{1'} no sean si-
5 multáneamente CH;
n es 0, 1 ó 2;
y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

5. El compuesto de la fórmula ID según la reivindi-
cación 1, cuando R¹ es D

10



ID

en la que
R² es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;
R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por
15 halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo;
R'' es alquilo inferior;
R³ es NO₂, CN o SO₂R';
R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo infe-
rior sustituido por halógeno;
20 X¹ es CH o N;
X² es O, S, NH o N(alquilo inferior);
n es 0, 1 ó 2;
y sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

6. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación
25 1, dichos compuestos son:

- [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,
- [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- 5 (4-benzooxazol-2-il-piperazin-1-il)-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- (4-benzooxazol-2-il-piperazin-1-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- 10 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- 15 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-nitro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- [4-(4-hidroxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- [4-(5-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- 20 [4-(6-etoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
- [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o
- 25 [4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

7. Compuestos de la fórmula IB según la reivindicación 3, dicho compuesto es la (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piperazin-1-il]-metanona.

8. Compuestos de la fórmula IC según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

[4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

10 (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

15 (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinolin-3-il-piperazin-1-il)-metanona o

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-quinolin-3-il-piperazin-1-il)-metanona.

20 9. Compuestos de la fórmula ID según la reivindicación 5, dichos compuestos son:

(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

25 (4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-(2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o

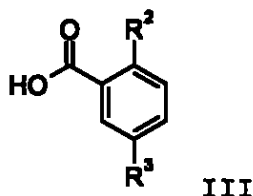
(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

10. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I definido en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

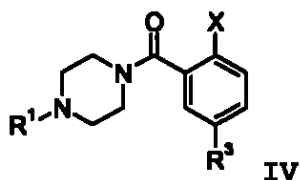


en presencia de un agente activante,
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

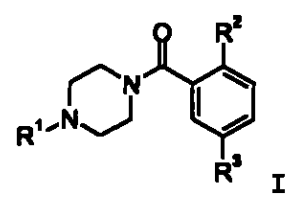
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



15 con compuesto de la fórmula

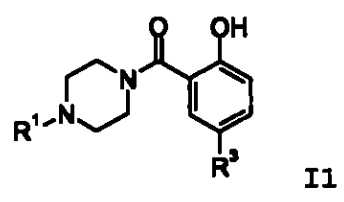


en presencia de una base o añadiendo un catalizador
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

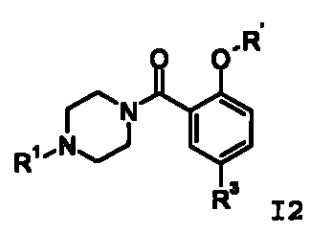


5

con un compuesto de la fórmula

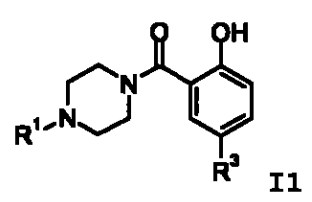


para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que los sustituyentes R¹, R' y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno; o

d) hacer reaccionar compuesto de la fórmula

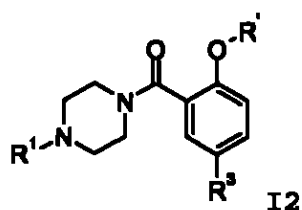


15 con un compuesto de la fórmula



en condiciones de Mitsunobu

para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes R^1 , R' y R^3 tienen los significados definidos anteriormente,

5 y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

11. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 y excipientes farmacéuticamente
10 aceptables.

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-05-22-359
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 22845

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Traspaso' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 14-09-2005 (día catorce de septiembre de dos mil cinco)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2005 No. 275

(firma: ilegible)

Notario Público

APOSTILLA

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

- 1. País: Suiza
- Este documento oficial
- 2. ha sido firmado por (ilegible)
- 3. actuando como Notario Público
- 4. y certificado por el sello de (ilegible)

Certificado

- 5. en Basilea
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
- 8. No. 8'758/14'540
- 9. Sello/Estampilla
- Sello de la Cancillería de Estado
- de la Ciudad de Basilea

6. el 15 de septiembre de 2007

10. Firma: (ilegible)
Heidi Fischer

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2171 / 99 MINJUS
LITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
b 0 1 9 4 1
Cura Finalizada
Cura Finalizada
Cura Finalizada
LAS FIRMAS INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 P. 25 A II: 32
JEFE DE LEGALIZACIONES
B. C. V. M.

120

Caso 22845

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito
Synese Jolidon, químico, ciudadano suizo
Stutzhalde 2
CH-4223 Blauen, Suiza

Robert Narquizian, químico, ciudadano francés
72, rue de Mulhouse
F-68300 St. Louis, Francia

Roger David Norcross, químico, ciudadano británico
Maetteli 244
CH-4305 Olsberg, Suiza

Emmanuel Pinard, químico, ciudadano francés
7, rue de Pujo
F-68480 Linsdorf, Francia

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

Derivados de fenil-piperazina-metanona

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

123

<u>Pais</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
22845 EP	09.12.2004	04106440.3

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, 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, EE.UU., Venezuela.

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

122

**Se requiere legalización
Las firmas están en el reverso**

Firmado en Basilea, Suiza, el 5 de septiembre de 2005

(firma: ilegible)	Synese Jolidon
(firma: ilegible)	Robert Narquizian
(firma: ilegible)	Roger David Norcross
(firma: ilegible)	Emmanuel Pinard

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

**Synese Jolidon, químico
Robert Narquizian, químico
Roger David Norcross, químico
Emmanuel Pinard, químico**

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza 12 SEP 2005

No. 14'374

**(firma: ilegible)
Heidi Fischer**

**Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea**

125

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de mayo 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 DE 1989 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

Colombia

Case 22845

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

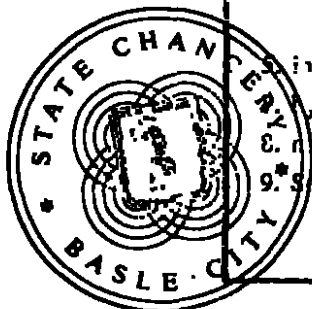
of Basle/Switzerland.

Basle, 14-09-2005 (fourteenth day of September two thousand five)

Dr. P. Kuster
Melan

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

Leg. Proc. 2005 No. 275



APOSTILLE (Hague Convention of October 5th, 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	
This official document	
2. is signed by <i>P. Kuster</i>	
3. in his/her function as <i>Advokat und Notar</i>	
4. and certified as the seal of the <i>Basle City</i>	
Certified 15. Sep. 2005	
5. in Basel (Date)	
6. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
7. No. <i>P.205/14580</i>	
8. Seal / Stamp	
9. Signature: <i>Held Fischer</i>	
Held Fischer	

Assignment

125

I/WE, the undersigned

Synese Jolidon, chemist, a Swiss citizen
 Stutzhalde 2
 CH-4223 Blauen, Switzerland

Robert Narquizian, chemist, a French citizen

~~4 Rue de Montreux~~
 F-68300 St. Louis, France

72, rue de Mulhouse

Roger David Norcross, chemist, a British citizen
 Maetteli 244
 CH-4305 Olsberg, Switzerland

Emmanuel Pinard, chemist, a French citizen
 7, rue de Pujo
 F-68480 Linsdorf, France

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Phenyl-piperazin methanone derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
22845 EP	09.12.2004	04106440.3

notaire libellé

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
 Grenzacherstrasse 124,
 CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Notarization required

Signatures see reverse side

128

Signed at Basel, Switzerland on September 5, 2005

<u>Synese Jolidon</u>	Synese Jolidon
<u>Robert Narquizian</u>	Robert Narquizian
<u>Roger David Norcross</u>	Roger David Norcross
<u>Emmanuel Pinard</u>	Emmanuel Pinard

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Synese Jolidon, chemist
Robert Narquizian, chemist
Roger David Norcross, chemist
Emmanuel Pinard, chemist

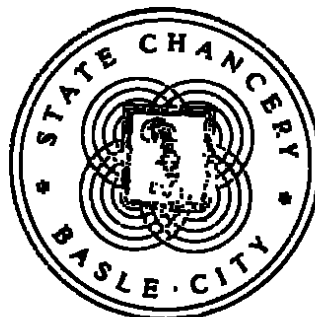
in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

No.

12 Sep. 2005
14'374

Fischer
Heidi Fischer



State Chancery of the
Canton of Basle-City

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

727
Folio 136

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	7 53257
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/012833
	Fecha inicio fase nacional	09/07/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	3426
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 JUL 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11