



No. 08-070067 - 00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

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

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: HELICON THERAPEUTICS, INC.

Dirección: 1Bioscience Park Drive,
Farmingdale, New York 11735, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o domicilio: Farmingdale,
New York, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: New York, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: BLACKBURN, Thomas P.

Dirección: 114th Street, Apt. 412, Hoboken, New Jersey 07030, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o domicilio: Hoboken, New Jersey, Estados Unidos de América.

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/046826 **Fecha** 8 de diciembre de 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/070362 A1 **Fecha** 21 de junio de 2007

6 **TÍTULO (54)** COMPUESTOS DE INDOLONA ÚTILES PARA TRATAR DETERIORO COGNITIVO.

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/404 // A61K31/428 // A61K31/416 // A61K31/429
A61K31/422 // A61K31/4045 // A61K31/4439 // A61P25/28

8 **Prioridad**

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(32) Fecha

9 de diciembre de 2005

(31) Número de Solicitud

60/748,851

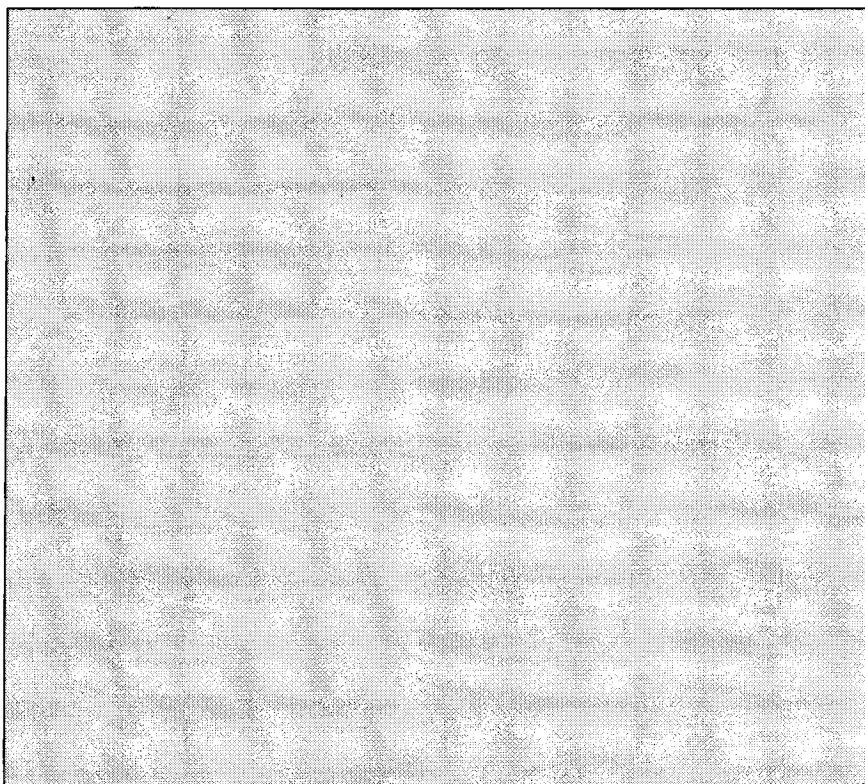
SI ☒ NO ☐

9 **Comprobante de pago No.** 08-49.742 // 08-49.829 // 08-49.901 // 08-49.902 // 08-49.903 // 08-49.905 // 08-49.904 // 08 - 49.906

Fecha todos de 20 de junio de 2008

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

P-1284
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 49,742
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070067- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
		TOTAL :	\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070067- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 49,829
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

Fecha: 2008-07-08 15:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
		TOTAL :	\$ 75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 49,901
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070067- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 49,902
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070067- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 49,903
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070067- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 49,905
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070067- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

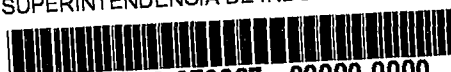
8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 49,904
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070067 - 00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MOBEL Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 49,906
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070067- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COMPUESTOS DE INDOLONA ÚTILES PARA TRATAR DETERIORO

COGNITIVO

CAMPO DE LA INVENCION

5 El campo de la invención presente se relaciona con el tratamiento del deterioro cognitivo o de un trastorno cognitivo por medio de compuestos de indolona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Un estimado de cuatro a cinco millones de Americanos (aproximadamente 2% de todas las edades y 15% de aquellos más viejos de 65) tienen alguna forma y grado de deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo o reducción de funciones cognitivas comúnmente ocurre en asociación con
15 trastornos o condiciones del sistema nervioso central (CNS).

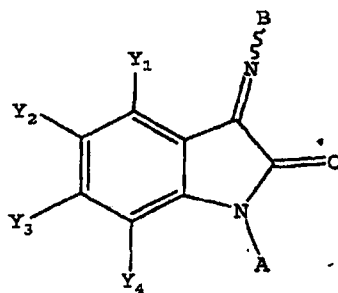
La cognición generalmente se refiere al proceso por el cual se adquirió, retuvo y utilizó conocimiento por sujetos. Se involucran la memoria y el pensamiento en el
20 almacenamiento, recuperación y manipulación de información. Los trastornos cognitivos son anormalidades de pensamiento y memoria que se asocian con el trastorno del cerebro temporal o permanente. Sus síntomas principales incluyen los problemas con memoria, orientación, idioma, información
25 proceso y capacidad de enfocar y retener la atención en una

tarea. Ejemplos de trastornos o condiciones de CNS que caen dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, deterioro de memoria asociada con la edad (AAMI); deterioro cognitivo ligero (MCI), delirio (conocido también como estado confusional agudo); demencia (a veces además clasificado como demencia del tipo de Alzheimer o no-Alzheimer); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington (conocido también como corea); retraso mental; (por ejemplo, Rubenstein-Taybi y Síndrome de Downs); enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, demencia vascular, cirugía post-cardiaca); trastornos afectivos; trastornos psicopáticos; autismo (conocido también como Síndrome de Kanner); trastornos neuróticos; trastorno de déficit de atención (ADD); hematoma subdural; hidrocefalia de presión normal; tumor del cerebro; trauma de cabeza (trastorno postconcussional) y trauma del cerebro (véase DSM-IV, APA 1994). Trastornos amnésicos y cognitivos con o sin causa establecida se describen en DSM-IV. Otros trastornos cognitivos especificados en DSM-IV, incluyen aprendizaje, trastornos de capacidades motriz y de capacidades de comunicación (DSM-IV 315.00-315.39). Para los propósitos de la presente invención los términos de condiciones cognitivas y el trastorno cognitivo se estiman para cubrir las mismas indicaciones terapéuticas. De acuerdo con, las condiciones

de deterioro cognitivo y trastorno cognitivo que se usan de forma intercambiable a lo largo de esta solicitud.

El deterioro cognitivo se manifiesta típicamente por uno o más déficit cognitivos. El deterioro de la memoria es un déficit cognitivo caracterizado por la incapacidad de aprender la nueva información o revocar la información previamente aprendida. La afasia es un déficit cognitivo caracterizado por un idioma y/o perturbación del lenguaje. Apraxia es un déficit cognitivo caracterizado por la capacidad dañada a para llevar a cabo las actividades motrices a pesar de la función del motor intacta de acuerdo a DSM-IV. Agnosia es un déficit cognitivo caracterizado por el fracaso para reconocer o identificar los objetos a pesar de la función sensorial intacta (como se describe en DSM-IV). El deterioro cognitivo también puede manifestarse por una perturbación de funcionamiento ejecutivo (es decir, planeando, organizando, secuencial, resumiendo). La presente invención se dirige a un método para tratar un sujeto que sufre de deterioro cognitivo o un trastorno cognitivo en donde el deterioro cognitivo o el trastorno cognitivo se manifiestan por uno o más de los déficits cognitivos describió aquí dentro.

El deterioro o reducción cognitivos de función cognitiva provoca el deterioro significativo de función social y/o profesional que puede interferir con la



5

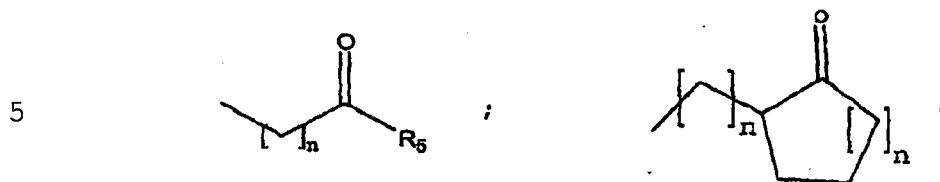
en donde cada uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 , y Y_4 es independientemente -H; alquilo, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; alqueno- o alquino de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalqueno de 5 a 7 átomos de carbono; -F, -Cl, -Br, o -I; -NO₂; -N₃; -CN; -OR₄, -SR₄, -OCOR₄, -COR₄, -NCOR₄, -N(R₄)₂, -CON(R₄)₂, o -COOR₄; arilo o heteroarilo; o cualquiera de los dos de Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 presente en los átomos de carbono adyacentes puede constituir un grupo metilendioxi;

en donde cada R_4 es independientemente -H; alquilo, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; alqueno o alquino de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; cicloalqueno de 5 a 7 átomos de carbono, arilo o arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

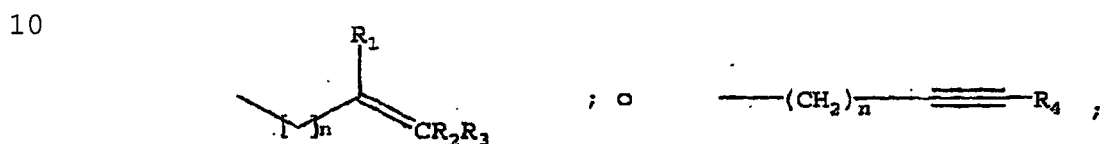
en donde A es A', alquilo, arilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; heteroarilo,

arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o heteroarilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

en donde A' es



en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente -H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, -



F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, o -CN;

en donde R₃ es -H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -OR₆, arilo o heteroarilo;

en donde R₅ es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, -N(R₄)₂, -OR₆ o arilo;

en donde R₆ es alquilo o arilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada;

en donde B es arilo, o heteroarilo; siempre que, sin embargo, si B es arilo o heteroarilo el átomo de carbono o átomos de carbono orto hacia el átomo de nitrógeno del enlace imina puede solo sustituirse con uno o más de lo siguiente: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, metilo,

etilo o metoxi;

en donde cada n es independientemente un número entero de 1 a 4 inclusive;

en donde el compuesto es un isómero de imina Z puro, un isómero de imina E puro, o una mezcla de isómeros de imina Z y E;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos indolina de la presente invención pueden utilizarse para tratar cualquiera de los deterioros cognitivos y/o trastornos cognitivos descritos en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Efectos del Compuesto 2 sobre la memoria contextual en ratones. 5 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg del Compuesto 2 de manera significativa facilita la congelación en el contexto de 24 horas después de la práctica. Todas las dosificaciones del vehículo y del Compuesto 2 se administran intraperitonealmente (i.p.).

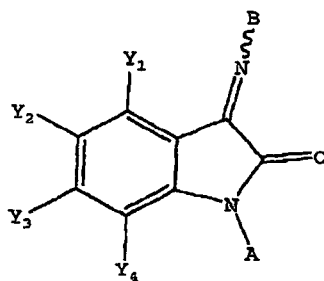
Figura 2: Efectos del Compuesto 2 sobre la memoria contextual en ratones. Una dosis única de 1 mg/kg o 30 mg/kg del Compuesto 2 mejoró de manera significativa la memoria contextual de 24 horas en ratones. Todas las dosificaciones del vehículo y del Compuesto 2 se

administraron oralmente.

Figura 3: Efectos del Compuesto 2 sobre la memoria contextual en ratones. Inyecciones de 1 mg/kg y 5 mg/kg del Compuesto 2 veinte (20) minutos antes del déficit de memoria a largo plazo mejorado por entrenamiento en ratones C57BL/6. Todas las dosificaciones de vehículo y del Compuesto 2 se administraron intraperitonealmente (i.p.).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece de un deterioro cognitivo el cual comprende administrar al sujeto una cantidad del compuesto efectivo para tratar a los sujetos que tienen deterioro cognitivo en donde el compuesto tiene la
15 estructura:



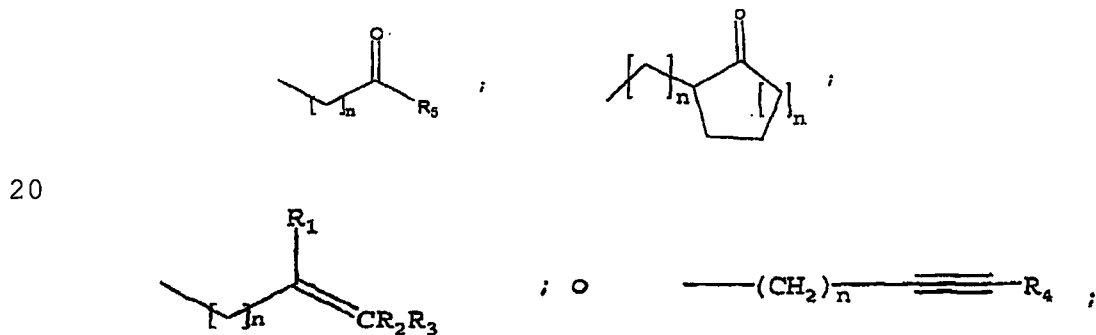
20 en donde cada uno de Y₁, Y₂, Y₃, y Y₄ es independientemente -H; alquilo, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; alquenilo o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de 3
25 a 7 átomos de carbono, o cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de

carbono; -F, -Cl, -Br, o -I; -NO₂; -N₃; -CN; -OR₄, -SR₄,
 -OCOR₄, -COR₄, -NCOR₄, -N(R₄)₂, -CON(R₄)₂, o -COOR₄; arilo o
 heteroarilo; o cualquiera de los dos de Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄
 presente en los átomos de carbono adyacentes puede
 5 constituir un grupo metilendioxi;

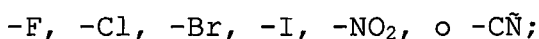
en donde cada R₄ es independientemente -H;
 alquilo, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo de 1 a 7
 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; alquenilo
 o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o
 10 ramificada; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
 cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, arilo o
 arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

en donde A es A', alquilo, arilo, heteroarilo de
 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada,
 15 arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o heteroarilalquilo
 de 1 a 6 átomos de carbono;

en donde A' es



en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente
 H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o
 25 ramificada,



en donde R_5 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, $-N(R_4)_2$, $-OR_6$ o arilo;.

en donde R_6 es alquilo o arilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada;

en donde cada n es independientemente un número entero de 1 a 4 inclusive;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los
mismos.

20

refiere a una porción de hidrocarburo saturado que tiene inclusive desde uno hasta siete átomos de carbono. Ejemplos de este tipo de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 5 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo. El término "el término alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono" se refiere a una porción de hidrocarburo monoinsaturada que tiene inclusive desde dos hasta siete átomos de carbono. Ejemplos de este tipo de sustituyentes incluyen, pero no se limitan 10 a, etenilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, but-3-en-2-ilo y hept-2-en-1-ilo. El término "alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono" se refiere a una porción de hidrocarburo que tiene desde tres hasta siete átomos de carbono y contiene un triple enlace de carbono- 15 carbono. Ejemplos de este tipo de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, prop-1-inilo, prop-2-inilo, pent-2-inilo, 4,4-dimetilpent-2-inilo, 5-metilhex-3-in-2-ilo y hept-3-inilo.

Como se utilizó en la presente invención, el 20 término "cicloalquilo" incluye porciones cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono las cuales pueden sustituirse con uno o más de lo siguiente: -F, -NO₂, -CN, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, monocicloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena 25 lineal o ramificada, polifluoroalquilo de 1 a 7 átomos de

carbono de cadena lineal o ramificada, alqueno de 2 a 7
átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, alquino
de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada,
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
5 monofluorocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
polifluorocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
cicloalqueno de 5 a 7 átomos de carbono, $-N(R_4)_2$, $-OR_4$, $-$
 COR_4 , $-NCOR_4$, $-CO_2R_4$, $-CON(R_4)_2$ o $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$,
inclusive en donde cada m es independientemente un número
10 entero de 0 a 2.

Como se utiliza en la presente invención, el
término "cicloalquilo" incluye porciones cicloalqueno de 5
a 7 átomos de carbono los cuales pueden sustituirse con uno
o más de lo siguiente: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$,
15 $-CN$, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o
ramificada, monocicloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de
cadena lineal o ramificada, polifluoroalquilo de 1 a 7
átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, alqueno
de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada,
20 alquino de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o
ramificada, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
monofluorocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
polifluorocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
cicloalqueno de 5 a 7 átomos de carbono, $-N(R_4)_2$, $-OR_4$, $-$
25 COR_4 , $-NCOR_4$, $-CO_2R_4$, $-CON(R_4)_2$ o $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$, en

donde cada m es inclusive independientemente un número entero de 0 a 2.

En la presente invención, el término "heteroarilo" se utiliza para incluir anillos de cinco y
5 seis miembros insaturados que pueden contener de uno o más átomos de oxígeno, azufre, o nitrógeno. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo,
10 triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo.

En adición el término "heteroarilo" se utiliza para incluir sistemas en el anillo bicíclico fusionados que pueden contener de uno o más heteroátomos tal como oxígeno,
15 azufre y nitrógeno. Ejemplos de este tipo de grupos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, indolizininilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, purinilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzo[b]tiazolilo, imidazo[2,1-
20 b]tiazolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalimidilo y 2,1,3-benzotiazolilo.

El término "heteroarilo" también incluye aquellas porciones químicas citadas en lo anterior las cuales pueden
25 sustituirse con uno o más de lo siguiente: -F, -Cl, -Br,

-I, -NO₂, -CN, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, monofluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, polifluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, monofluorocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, polifluorocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, -N(R₄)₂, -OR₄, -COR₄, -NCOR₄, -CO₂R₄, -CON(R₄)₂ o (CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃, en donde cada m es independientemente un número entero inclusive de 0 a 2.

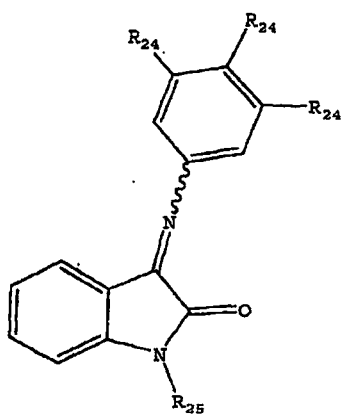
El término "heteroarilo" además incluye los N-óxidos de aquellas porciones químicas citadas en lo anterior las cuales incluyen al menos un átomo de nitrógeno.

En la presente invención el término "arilo" es fenilo o naftilo. El término "arilo" también incluye fenilo y naftilo el cual puede sustituirse con uno o más de lo siguiente: -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, monocicloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, polifluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, alquenilo de 2 a 7

átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, monofluorocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, 5 polifluorocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, $-N(R_4)_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-OCOR_4$, $-COR_4$, $-NCOR_4$, $-OO_2R_4$, $-CON(R_4)_2$ o $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$, en donde cada m es independientemente un número entero inclusive de 0 a 2.

10 La presente invención también proporciona un método para tratar a un sujeto que padece de un deterioro cognitivo el cual se compromete en administrar al sujeto una cantidad del compuesto efectivo para tratar a los sujetos que tienen deterioro cognitivo, en donde el 15 compuesto tiene la estructura:

20



en donde cada R_{24} es independientemente uno o más de lo siguiente: H, F, Cl, Br, I, CF_3 o OCH_3 ;

25 en donde R_{25} es metilo, etilo, alilo o fenilo y

el fenilo se sustituye opcionalmente con un F, Cl, Br, CF₃,
o OR₄; y

en donde cada R₄ es independientemente -H;
alquilo monofluoroalquilo o polifluoroalquilo de 1 a 7
5 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, alquenilo
o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o
ramificada, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, arilo o
arilalquinilo de 1 a 6 átomos de carbono.

10 En los métodos descritos en la presente, el
compuesto contiene un enlace imina, el cual puede
potencialmente tener una estereoconfiguración Z o E. En una
modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la
presente, el compuesto es un isómero de imina Z puro. En
15 una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la
presente, el compuesto es un isómero de imina E puro. En
una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la
presente, el compuesto es una mezcla de isómeros de imina Z
y E.

20 En los métodos descritos en la presente, el
compuesto puede contener un enlace alqueno, el cual puede
potencialmente tener una estereoconfiguración Z o E. Por
ejemplo, el compuesto puede contener un grupo Y₂ unido a la
posición 5 de un sistema en el anillo indolona, donde Y₂ es
25 but-2-en-1-ilo. Un grupo butenilo puede potencialmente

tener una estereoconfiguración Z o E. En una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto es un isómero alqueno Z puro. En una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el
5 compuesto es un isómero alqueno E puro. En una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto es una mezcla de isómeros alqueno Z y E.

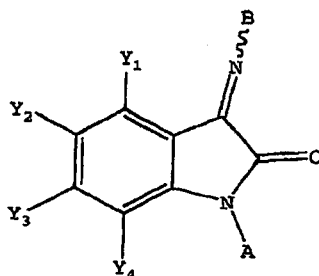
En los métodos descritos en la presente, el compuesto puede contener una o más porciones que tienen la
10 capacidad de quiralidad. Tales porciones pueden incluir, pero no se limitan a, sistemas en anillo o átomos quirales cuadrivalentes con rotación restringida dan lugar a planos disimétricos perpendiculares. En una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el
15 compuesto es enantiomérica o diastereoméricamente puro. En una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto es enantiomérica y diastereoméricamente puro. En una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto es
20 una mezcla de enantiómeros. En una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto es una mezcla de diastereómeros.

En una modalidad, el compuesto se administra oralmente.

25 En una modalidad, el compuesto tiene la

estructura:

5



en donde cada uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 , y Y_4 es independientemente -H; alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, -OR₄, -N(R₄)₂, o -CON(R₄)₂;

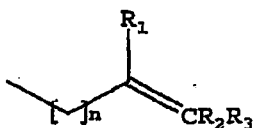
10

en donde cada R₄ es independientemente -H; alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, $-CF_3$, o fenilo;

en donde A es A', alquilo, arilo, heteroarilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o heteroarilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

en donde A' es

20



En una modalidad, B es heteroarilo. En otra modalidad, B es arilo.

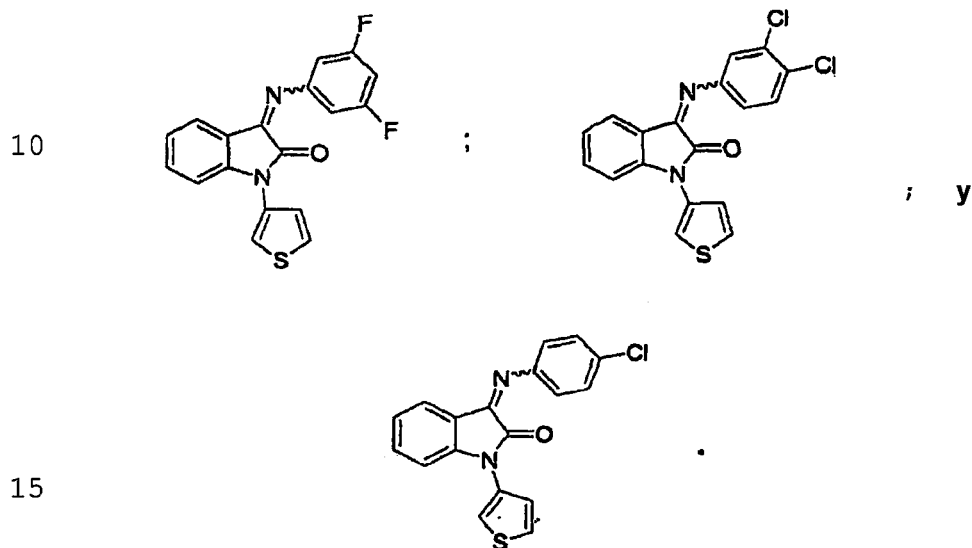
En una modalidad, B es fenilo y el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más de lo siguiente:

25 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono

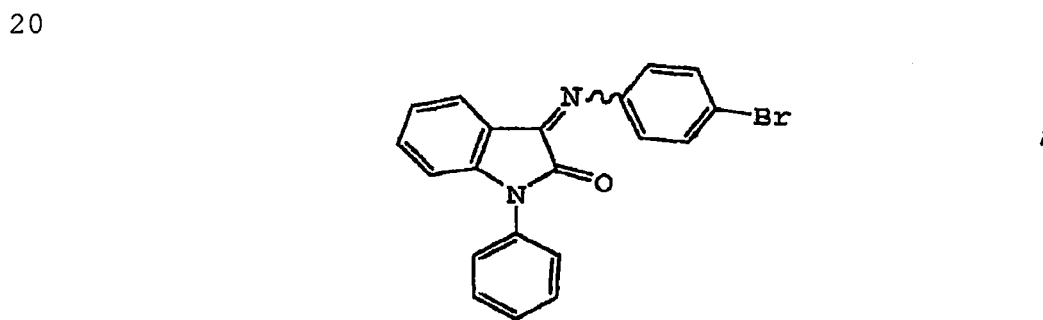
de cadena lineal o ramificada, $-N(R_4)_2$, $-OR_4$,
 $-COR_4$, $-NCOR_4$, $-CO_2R_4$, o $-CON(R_4)_2$.

En una modalidad, A es arilo. En otra modalidad,
A es heteroarilo.

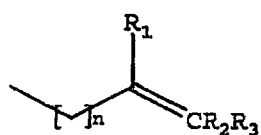
5 En una modalidad, el compuesto se selecciona del
grupo que consiste de:



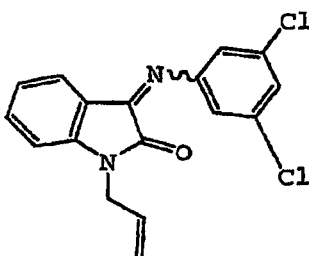
En una modalidad, el compuesto se selecciona del
grupo que consiste de:



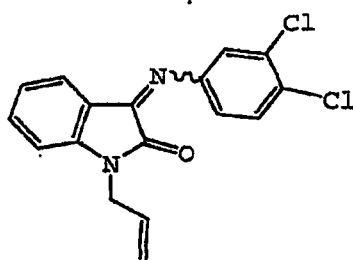
En una modalidad, A es A' y A' es



5 En una modalidad, el compuesto es:



10

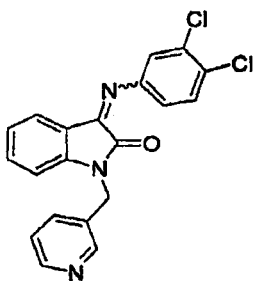


15 En una modalidad, A es arilo. En otra modalidad, B es arilo.

En una modalidad, A es heteroarilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

En una modalidad, el compuesto es:

20



25 La invención proporciona un método para tratar a

un sujeto que padece de un deterioro cognitivo el cual comprende administrar al sujeto una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, efectivo para tratar a los sujetos que tienen deterioro cognitivo.

5 Como se describió previamente, los trastornos cognitivos son anormalidades de pensamiento y memoria que se asocian con disfunción cerebral temporaria o permanente. La invención reclamada se dirige a métodos para tratar trastornos cognitivos y deterioros cognitivos los cuales
10 comprenden administrar terapéuticamente cantidades efectivas de los compuestos indolona descritos en la presente.

Ejemplos de los trastornos o condiciones que caen dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero
15 no se limitan a, deterioro de la memoria asociada con la edad(AAMI); deterioro cognitivo ligero (MCI), delirio (conocido también como estado confusional agudo); demencia (a veces además clasificado como demencia del tipo de Alzheimer o no-Alzheimer); enfermedad de Alzheimer;
20 enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington (conocido también como corea); retraso mental; (por ejemplo, Rubenstein-Taybi y Síndrome de Downs); enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, demencia vascular, cirugía post-cardíaca); trastornos afectivos; trastornos
25 psicopáticos; autismo (conocido también como Síndrome de

Kanner); trastornos neuróticos; trastorno de déficit de atención (ADD); hematoma subdural; hidrocefalia de presión normal; tumor del cerebro; trauma de cabeza (trastorno postconcusional) y trauma del cerebro (véase DSM-IV, APA 5 1994). Los síntomas principales de trastornos cognitivos y deterioros cognitivos incluyen problemas con la memoria, orientación, lenguaje, proceso de información de la capacidad para enfocar y retener la atención en una tarea. Por consiguiente, cualquier enfermedad, trastorno, o 10 condición cuyos síntomas incluyan problemas asociados con la memoria, orientación, lenguaje, proceso de información y/o la capacidad para enfocar y retener la atención en una tarea que puede tratarse por la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos 15 indolona descritos en la presente.

En una modalidad de la presente invención, los deterioros cognitivos asociados con el trastorno psiquiátrico, un trastorno sicótico, un trastorno neurológico o un trastorno neurótico. En una modalidad 20 específica, el trastorno sicótico es esquizofrenia. En una modalidad adicional, el deterioro cognitivo asociado con un trastorno del sistema nervioso central. En aún otra modalidad, el trastorno del sistema nervioso central es el deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro 25 cognitivo ligero, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de

35

Parkinson. La presente invención también cubre métodos para tratar deterioros cognitivos en donde el deterioro cognitivo se asocia con el trauma de la cabeza trauma del cerebro o enfermedad cerebrovascular. En una modalidad

5 específica, la enfermedad cerebrovascular es demencia vascular. La presente invención también cubre métodos para tratar deterioros cognitivos en donde los deterioros cognitivos se asocian con un trastorno afectivo.

10 **Síntesis de los Compuestos Químicos**

La siguiente descripción ilustra métodos que pueden utilizarse para sintetizar los compuestos indolona de esta invención.

15 **Métodos Generales**

Todas las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de Argón y se transfirieron los reactivos, nítidos o en solventes apropiados, al vaso de la reacción vía la jeringa y técnicas de cánula. Se compraron solventes

20 anhídros de Aldrich Chemical Company y se usaron como se recibieron. Se nombraron los compuestos descritos en lo siguiente usando el Programa ACD/Nombre (versión 4.01, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá). Los espectros ^1H NMR y ^{13}C NMR se

25 registraron en ya sea 300 MHz (GEQE Plus) o 400 MHz (Bruker

35

Avance) en CDCl_3 como solvente o tetrametilsilano como la norma interna a menos que se observe por otra parte. Los cambios químicos (δ) se expresan en ppm, constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz, y se describen como

5 siguen los patrones de separación s = singulete; d = doblete; t = triplete; q = cuarteto; quinteto; sexteto; septeto; br = amplio; m = mutiplete; dd = doblete de dobletes; dt = doble de tripletes. Los análisis elementales se realizaron por Robertson Microlit Laboratories, Inc. A

10 menos que se indique de otra forma, se obtuvieron espectros de masa usando la ionización de electroaspersión (ESI, Plataforma de Micromasa II) y MH^+ se reportó. Se llevó a cabo la Cromatografía de Capa Fina (TLC) en placas de vidrio pre-recubiertas con gel de sílice 60 F254 (0.25 mm,

15 EM Separations Tech.). El TLC preparativo se llevó a cabo en hojas de vidrio pre-recubiertas con gel de sílice GF (2 mm, Analtech). Se realizó la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice Merck 60 (230 -400 mallas). Los puntos de fusión (mp) se determinaron en tubos

20 capilarmente abiertos en un aparato de Mel-Temp y no se corrigieron.

Se usaron las siguientes abreviaciones adicionales: HOAc, ácido acético; DIPEA, diisopropiletilamina; DMF, N, N-dimetilformamida; EtOAc,

25 acetato del etilo; MeOH, metanol; TEA, trietilamina; THF,

tetrahidrofurano; Todas las relaciones de solventes son volumen/volumen a menos que se establezca de otro modo.

I. Procedimiento General para la Preparación de Indolonas

5 Los siguientes métodos demuestran los procedimientos útiles para los compuestos que se sintetizan de esta invención (ilustrados en los Esquemas 1-5). Isatinas sustituidas útiles para los compuestos que se sintetizan de esta invención pueden obtenerse
10 alternativamente utilizando los procedimientos descritos en las siguientes referencias:

 Garden, S. J.; Da Silva, L. E.; Pinto, A.C.;
Synthetic Communications, 1998, 28, 1679 -1689.

 Coppola, G.M.; Journal of Heterocyclic Chemistry,
15 1987, 24, 1249.

 Hess, B.A. Jr; Corbino, S.; Journal of
Heterocyclic Chemistry, 1971, 8, 161.

 Bryant, W. M. III; Huhn, G.F.; Jensen, J.H.;
Pierce, M. E.; Stambach, C.; Synthetic Communications,
20 1993, 23, 1617-1625.

Procedimiento General para la Síntesis de Iminoisatinas

 La istatina sustituida apropiadamente (10 mg
10 g) se colocó en un frasco y se agregó anilina apropiada (1.0-1.1 equivalentes) y la mezcla se agitó a homogeneidad.
25 La mezcla luego se calentó a 110°C durante 2-7 horas y

luego se enfrió. Los sólidos se cristalizaron a partir de metanol caliente y se filtraron, para dar los productos deseados (usualmente como una mezcla de interconversión inseparable de isómeros E/Z).

5

Procedimiento A:

1-(3-TIENIL)-1H-INDOL-2,3-DIONA: Se agregó trietilamina (56.9 mL, 0.408 mol), a una mezcla de 1H-indol-2,3-diona (15.0 g, 0.102 mol), cobre (II) acetato
 10 (46.0 g, 0.255 mol), y ácido 3-tienilborónico (19.6 g, 0.153 mol) en CH₂Cl₂ (500 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc/hexano (1:1, 300 mL), y se concentró *in vacuo*. El producto sin purificar se purificó por
 15 cromatografía en columna en sílice utilizando Hexano/EtOAc (1:1), para dar el producto deseado (1.1 g, 50 %).

Procedimiento B:

(3E)-3-[(4-METILFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIHI-
 20 DRO-2H-INDOL-2-ONA: Se agregó una solución de 1-(3-tienil)-1H-indol-2,3-diona (20 mg, 0.087 mmol) en 1% de HOAc/MeOH (8 mL) a una solución de p-toluidina (19 mg, 0.18 mmol) en 1% de HOAc/MeOH (8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente; se calentó a
 25 50°C durante 1 h, y se concentró *in vacuo*. El residuo se

purificó por TLC preparativo en sílice utilizando EtOAc/hexanos (3:7, 0.1 % de TEA) para dar el producto deseado (14 mg, 50%).

5 **Procedimiento C:**

(3Z)-5-BROMO-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL) FENIL]-IMINO}-
1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:

Una mezcla de 5-bromo-1H-indol-2,3-diona (1.0 g, 0.442 mmol) y 3-trifluorometilánilina (0.993 g, 6.2 mmol) en una solución de 1% de ácido acético en metanol se agitó a 50°C durante 12 h. El producto sin purificar se concentró *in vacuo*, para dar el producto deseado sin purificar (640 mg, 40%).

15 **Procedimiento D:**

(3Z) 1,5-BROMO-1-FENIL-3-{[3-TRIFLUOROMETIL)-
FENIL] IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:

Una mezcla de (3Z)-5-bromo-3-{[3-(trifluorometil)fenil]imino}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (100 mg, 0.272 mmol), cobre (II) acetato (54 mg, 0.33 mmol), trietilamina (82.8 mg, 0.817 mmol), y ácido bencenborónico (40 mg, 0.325 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla sin purificar se concentró *in vacuo* y se purificó por TLC preparativo utilizando EtOAc:hexano (3:7, 1% de

triethylamina), para dar el producto deseado (22 mg, 20%).

Procedimiento E:

(3Z)-1,5-DIFENIL-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-

5 IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Una mezcla de (3Z)-5-bromo-1-fenil-3-{[3-(trifluorometil)fenil]imino}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (22 mg, 0.05 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12.0 mg, 0.01 mmol), ácido bencenborónico (10 mg, 0.08 mmol) en THF (5 mL), y
 10 Na₂CO₃ acuoso (2M, 100 µL) se calentó a 67°C durante 24 h. El producto sin purificar se concentró *in vacuo* y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 1 mL), concentró, y se purificó por TLC preparativo utilizando 10 % de metanol en CHCl₃, para dar el producto deseado (4 mg, 18%).

15

Procedimiento F:

1-[(5-CLORO-1-BENZOTIEN-3-IL)METIL]-2H-INDOL-2,3-

DIONA: Una solución de isatina (125mg, 0.85 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) se agregó por goteo a una solución
 20 de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 25. mg, 0.62 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) a 0°C bajo argón. La mezcla se dejó agitar durante 5 minutos y luego se agregó una solución de 3-(bromometil)-5-clorobenzo[b]tiofeno (267 mg, 1.02 mmol) en dioxano (10 mL)
 25 por goteo a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se

calentó a reflujo bajo argón durante 16 h y se concentró *in vacuo*. El material sin purificar se purificó por TLC preparativo utilizando metanol de 1:24 de cloroformo como el eluyente, para dar el producto deseado como un sólido
 5 amarillo (125 mg, 0.38 mmol, 45%).

Procedimiento G:

1-[(5-CLORO-1-BENZOTIEN-3-IL)METIL]-3-{(3-
 (TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:

10 Una mezcla de 1-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2H-indol-
 2,3-diona (50 mg, 0.15 mmol) y 3-trifluorometilánilina
 (0.020 mL, 0.15 mmol) se calentó puro a 140°C durante 2 h.
 El material sin purificar se purificó por TLC preparativo
 utilizando una mezcla de 1:3 acetato de etilo y hexano como
 15 el eluyente dando el producto deseado como un sólido
 amarillo (13 mg, 0.030 mmol, 18%).

Procedimiento H:

6-METOXI-1-FENIL-1H=INDOL-2,3-DIONA: Una solución
 20 de N-(3-metoxifenil)-N-fenilamina (1.14 g, 5.72 en éter (3
 mL) se agregó a una solución de cloruro de oxalilo (728 g,
 5.75 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla
 resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a
 sequedad, y se redisolvió en nitrobenceno (35 mL). Se
 25 agregó la solución a una solución de AlCl₃ en nitrobenceno

(0.762 g, 5.72 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 16 h. El producto sin purificar se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía en columna utilizando EtOAc/hexano (1:1), para dar el producto deseado
5 60, mg, 50 %).

Los compuestos 2-17, incluso, se compraron de Bionet Research Ltd., 3 Highfield Industrial Estate, Camelford, Cornwall PL32 9QZ, UK. Estos compuestos también pueden sintetizarse utilizando el Procedimiento General
10 descrito en lo anterior.

Compuesto 1: 3-[(2-METOXIFENIL) IMINO]-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 2: 1-FENIL-3-[[3-(TRIFLUOROMETIL) FENIL] IMINO]-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

15 Compuesto 3: 3-[(3-METILFENIL) IMINO]-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 4: 3-[(3-CLOROFENIL) IMINO]-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

20 Compuesto 5: 1-FENIL-3-[[4-(TRIFLUOROMETIL)-FENIL] IMINO]-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 6: 3-[(4-METILFENIL) IMINO]-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 7: 3-[(4-CLOROFENIL) IMINO]-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

25 Compuesto 8: 3-[(4-BROMOFENIL) IMINO]-1-FENIL-1,3-

DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 9: 3-[(4-FLUOROFENIL) IMINO]-1-FENIL-
1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 10: 3-[(4-FENOXIFENIL) IMINO]-1-FENIL-
5 1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 11: 3-[(4-ETOXIFENIL) IMINO]-1-FENIL-
1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 12: 3-[(4-METOXIFENIL) IMINO]-1-FENIL-
1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

10 Compuesto 13: 3-[(3,5-DICLOROFENIL) IMINO]-1-
FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 14: 3-[(3,5-DIMETILFENIL) IMINO]-1-
FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 15: 1-ALIL-3-[(3,4-DICLOROFENIL) IMINO]-
15 1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 16: 1-ALIL-3-[(3,5-DICLOROFENIL) IMINO]-
1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Compuesto 17: 3-[(4-BROMOFENIL) IMINO]-1-
ISOPROPIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

20 Compuesto 18: 1-[(5-CLORO-2-TIENIL)METIL]-3-{[3-
(TRIFLUOROMETILFENIL) IMINO-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Una
mezcla de 1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2H-indol-2,3-diona
(25 mg, 0.09 mmol) (preparado como se describe en lo
siguiente) y 3-trifluorometilanilina (11.3 µL, 0.09 mmol)
25 se calentó puro a 140°C durante 2 h. El material sin

purificar se purificó por TLC preparativo utilizando una mezcla de 3:7 acetato de etilo en hexano como el eluyente, para dar el producto deseado (23 mg, 0.05 mmol, 61 %). ^1H NMR (400 MHz): δ (isómero secundario) 7.57 (t, $J = 7.7$, 1H), 7.53 (t, $J = 7.8$, 1H), 7.33 (t, $J = 7.8$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$, 2H), 6.94-6.72 (m, 4H), 6.56 (d, $J = 7.7$, 1H), 5.02 (s, 2H); ESI-MS m/z encontrado 421 (MH^+).

1-1(5-CLORO-2-TIENIL)METIL]-2H-INDOL-2,3-DIONA:

Una solución de isatina (125 mg, 0.85 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) se agregó por goteo a una solución de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 24 mg, 0.62 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) a 0°C bajo argón. La mezcla se dejó agitar durante 5 minutos y luego se agregó por goteo 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno (0.12 mL, 1.02 mmol) en dioxano (10 mL) a la mezcla resultante. La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo argón durante 16 h y se concentró *in vacuo*. El material sin purificar se purificó por TLC preparativo utilizando 1:24 metanol en cloroformo como el eluyente, para dar el producto deseado como un sólido amarillo (53 mg, 0.19 mmol, 22 %). ^1H NMR (400 MHz): δ 7.62 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.56 (t, $J = 7.8$, 1H), 7.14 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$, 1H), 6.90 (d, $J = 3.2$, 1H), 6.78 (d, $J = 3.7$, 1H), 4.90 (s, 2H).

Compuesto 19: 1-(3-TIENIL)-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:

Una mezcla de 1-(3-tienil)-2H-indol-2,3-diona (25 mg, 0.11 mmol) (preparado como se describe en lo siguiente) y 3-trifluorometilnilina (14 uL, 0.11 mmol) se calentó puro a 1.40°C durante 2 h. El material sin purificar se purificó
5 por TLC preparativo utilizando una mezcla de 3:7 acetato de etilo y hexano como el eluyente, para dar el producto deseado como un sólido amarillo (7.3 mg, 0.02 mmol, 22 %).
¹H NMR (400 MHz) δ 7.62-7.19 (m, 9H), 6.94 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.6, 1H); ESI-MS *m/z* encontrado 373
10 (MH⁺).

1-(3-TIENIL)-2H-INDOL-2,3-DIONA: Cobre(II)
monohidrato de acetato (4.25 g, 23.4 mmol) se calentó a reflujo en anhídrido acético (30 mL) durante 2 h. La mezcla se filtró y se lavó con éter anhídrido (500 mL). El sólido se
15 secó *in vacuo* a 55°C durante 16 h. Se agregó diclorometano (1 mL) a una mezcla de cobre(II) acetato (62 mg, 0.34 mmol), isatina (50 mg, 0.34 mmol), y ácido tiofeno-3-borónico (87 mg, 0.68 mmol), seguido por trietilamina (0.10 mL, 0.68 mmol) bajo argón. La solución resultante se
20 agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se recargó con 0.10 mmol cobre(II) acetato, 0.10 mmol de ácido 3-tiofenborónico, y 1 gota de trietilamina, y la mezcla se calentó a 50°C durante 6 h. El material sin purificar se purificó por TLC preparativo
25 utilizando 3:97 metanol en cloroformo como el eluyente,

para dar el producto deseado como un sólido amarillo (25 mg, 0.11 mmol, 33 %). ^1H NMR (400 MHz): δ 7.70 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$, 1H), 7.50 (d, $J = 5.1$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 5.1$, 1H), 7.18 (t, $J = 7.51$, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$, 1H).

Compuesto 20: 2-METIL-5-[(2-OXO-1-FENIL-1,2-DIHIDRO-3H-INDOL-3-ILIDEN)AMINO]-2H-ISOINDOL-1,3(2H)-DIONA:

Una mezcla de 1-fenilisatina (50 mg, 0.22 mmol) y 4-amino-N-metilptalimida (40 mg, 0.22 mmol) se calentó puro a 215°C durante 2 h. El material sin purificar se purificó por TLC preparativo utilizando una mezcla de 3:7 acetato de etilo y hexano como el eluyente, para dar el producto deseado como un sólido amarillo (8 mg, 0.02 mmol, 10 %). ^1H NMR (400 MHz): δ 7.88 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 7.5$, 1H), 7.47-7.18 (m, 6H), 7.02 (t, $J = 8.0$, 1H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 7.5$, 1H), 3.22 (s, 3H); ESI-MS m/z encontrado 382 (MH^+).

Compuesto 21: 1-[(5-CLORO-1-BENZOTIEN-3-IL)METIL]-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIHIDRO-

2H-INDOL-2-ONA: 1-[(5-CLORO-1-BENZOTIEN-3-IL)METIL]-2H-INDOL-2,3-DIONA Se preparó por el Procedimiento F. ^1H NMR (400 MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.65 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.14 (t, $J = 7.5$, 1H), 6.88 (d, $J = 7.8$, 1H), 5.13 (s, 2H). A partir de este intermediario, 1-[(5-CLORO-

1-BENZOTIEN-3-IL)METIL]-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)-FENIL]-

IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA se preparó por

Procedimiento G. ^1H NMR (400 MHz): δ 7.98 (d, J = 2.0, 1H), 7.80 (d, J = 8.6, 1H), 7.58 (t, J = 7.7, 1H), 7.52 (d, J = 8.1, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 1.9, 1H), 7.31 (singulete y dt traslapados, J = 1.2, 7.8, 2H), 7.24 (d, J = 7.8, 1H), 6.87 (d, J = 7.9, 1H), 6.77 (t, J = 7.7, 1H), 6.59 (d, J = 7.7, 1H), 5.20 (s, 2H). ESI-MS m/z encontrado 471 (MH^+ con ^{35}Cl), 473 (MH con ^{37}Cl).

10 Compuesto 22: 3-(1H-INDOL-5-ILIMINO)-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: 1-Fenilisatina (51.8 mg, 0.23 mmol) y 5-aminoindol (31 mg, 0.23 mmol) se mezclaron y se calentaron a 140°C durante 2 h. El producto resultante sin purificar se purificó por TLC preparativo utilizando 15 acetato de etilo/hexano (6:4) como el eluyente, dando el producto deseado como un sólido amarillo (10.8 mg, 14%). ^1H NMR (400 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.7, 2H), 7.49-7.40 (m, 6H), 7.29-7.23 (m., 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 1.7, 1H), 6.98 (d, J = 7.6, 1H), 6.83 (d, J = 8.0, 1H), 6.74, J 20 = 7.6, 1H), 6.59 (s, 1H); ESI-MS m/z encontrado 338 (MH^+).

Compuesto 23: 3-[(6-CLORO-3-PIRIDINIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: 1-Fenilisatina (23.0 mg, 0.10 mmol) y 5-amino-2-cloropiridina (12.8 mg, 0.10 mmol) se mezclaron y se calentaron a 140°C durante 7 h. El 25 producto resultante sin purificar se purificó por TLC

preparativo utilizando hexano/acetato de etilo (8:2) como el eluyente, para dar el producto deseado como un sólido amarillo (19.7 mg, 59%). ^1H NMR (400 MHz) δ 8.15 (d, J = 8, 1H), 7.6-7.2 (m, 9H), 6.85-6.75 (m, 2H); ESI-MS m/z encontrado 334 (MH^+).

Compuesto 24: 3-((2-METIL-1,3-BENZOTIAZOL-5-IL)IMINO)-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: 5-Amino-2-metilbenzotiazol (52.2 mg, 0.31 mmol) se mezcló con 1-fenilisatina (69.7 mg, 0.31 mmol) y se calentó a 140°C durante 3 h. El producto resultante sin purificar se purificó por TLC preparativo utilizando acetato de etilo/hexano (6:4) como el eluyente para dar el producto deseado como un sólido amarillo (36.9 mg, 32.3%). ^1H NMR: δ 7.9-6.7 (m, 12H), 2.9 (s, 3H). ESI-MS m/z encontrado 370 (MH^+).

Compuesto 25: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1-(2-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los Procedimientos F (por sustitución de cloruro de 2-picolilo) y G. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51-8.46 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 7.1), 7.53-7.31 (m, 5H), 7.28 (d, 1H, J = 4.1), 7.12 (d, 1H, J = 8.1), 6.58-6.53 (m, 1H), 5.51 (s, 2H); ESI-MS m/z 381 (MH^+).

Compuesto 26: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1-[(3,5-DIMETIL-4-ISOXAZOLIL)METIL]-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los Procedimientos F (por sustitución de

4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol) y B (calentado en microondas). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H, $J = 9.1$), 7.46 (dt, 1H, $J = 8.1, 2.0$), 7.28 (d, 1H, $J = 2.1$), 7.02 (d, 1H, $J = 2.0$), 6.88 (dt, 1H, $J = 8.0, 2.1$), 6.74-5 6.72 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI-MS m/z 399 (MH^+).

Compuesto 27: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:

Preparado por los Procedimientos A y B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.87 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, $J = 8$), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, $J = 2$), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.96-6.80 (m, 5H); ESI-MS m/z 435 (MH^+).

Compuesto 28: (3Z)-1-(3,5-DICLOROFENIL)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los Procedimientos A y B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, 1H, $J = 8.1$), 7.79 (d, 1H, $J = 6.0$), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.59-7.45 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, $J = 8.1$), 7.32 (dt, 1H, $J = 8.0, 2.1$), 7.23 (d, 1H, $J = 2.5$), 6.97 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.1$), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H); ESI-MS 15 m/z 435 (MH^+). 20

Compuesto 29: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-6-METOXI-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los Procedimientos H y B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.54 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.29 (d, 1H, $J = 2.0$), 25 7.17 (d, 1H, $J = 8.1$), 7.12 (d, 1H, $J = 8.0$), 6.84 (d, 1H,

$J = 2.5$), 6.78 (d, 1H, $J = 8$), 6.6 (dd, 2H, $J = 8.0, 2.0$), 6.55 (dd, 2H, $J = 8.1, 2.5$); ESI-MS m/z (398 MH^+).

Compuesto 30: (3Z)-3-[(4-CLORO-3-METILFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:

5 Preparado por los Procedimientos A y B (80°C). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.62 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (dt, 1H, $J = 7.1, 1.6$), 7.3 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.6$), 7.05-6.97 (m, 1H, 6.93-6.86 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 2.53 (s, 3H); ESI-MS m/z 353 (MH^+).

10 Compuesto 31: (3Z)-3-(2-NAFTILIMINO)-1-(3-TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los Procedimientos A y B (80°C). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, 1H, $J = 9.1$), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.71-7.47 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 1H), 15 7.33 (d, 1H, $J = 5.2$), 7.28 (d, 1H, $J = 6.8.1$), 7.00 (d, 1H, $J = 8.0$), 6.76 (t, 1H, $J = 7.8$), 6.67 (d, 1H, $J = 7.9$); ESI-MS m/z 355 (MH^+).

Compuesto 32: (3Z)-3-[(4-CLOROFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los 20 Procedimientos A y B (80°C). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.56 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.41 (dt, 1H, $J = 8, 2$), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 3H), 6.89 (dt, 1H, $J = 8$), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.66-6.33 (m, 1H); ESI-MS m/z 339 (MH^+).

25 Compuesto 33: (3Z)-3-[(4-YODOFENIL)IMINO]-1-(3-

TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los
 Procedimientos A y B (1% de HOAc en MeOH). ^1H NMR (400
 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.74 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.35
 (dt, 1H, $J = 8.0, 1.2$), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J =$
 5 8.0), 6.89-6.75 (m, 4H); ESI-MS m/z 431 (MH^+).

Compuesto 34: (3Z)-3-[(4-METILFENIL)IMINO]-1-(3-
TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los
 Procedimientos A y 13 (1% de HOAc en MeOH). ^1H NMR (400
 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.44 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 4H), 6.99-
 10 6.93 (m, 3H), 6.87-6.78 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); ESI-MS m/z
 319 (MH^+).

Compuesto 35: (3Z)-3-[(3,5-DIFLUOROFENIL)IMINO]-
1-(3-TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los
 Procedimientos A y B (1% de HOAc en MeOH). ^1H NMR (400 MHz,
 15 CDCl_3) δ 7.54-7.16 (m, 4H), 6.99 (dt, 1H, $J = 8.2, 0.8$),
 6.89 (dt, 1H, $J = 7.7, 1.1$), 6.76 (d, 1H, $J = 7.5$), 6.71
 (tt, 1H, $J = 9.3, 2.3$), 6.64-6.57 (m, 2H); ESI-MS m/z 341
 (MH^+),

Compuesto 36: 3-{[(3Z)-2-OXO-1-(3-TIENIL)-1,2-
 20 DIHIDRO-3H-INDOL-3-ILIDEN]AMINO}BENZOATO DE ETILO:
 Preparado por los Procedimientos A y B (1% de HOAc en
 MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, 1H, $J = 7.4$),
 7.75-7.17 (m, 6H), 6.98 (d, 1H, $J = 8.0$), 6.87-6.78 (m,
 2H), 6.63 (d, 1H, $J = 7.8$), 4.45-4.32 (m, 2H), 1.43-1.33
 25 (m, 3H); ESI-MS m/z 377 (MH^+).

52

Compuesto 37: (3Z)-3-[(6-CLORO-3-PIRIDINIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:
Preparado por los Procedimientos A y B (1% de HOAc en MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21-6.81 (m, 10H); ESI-MS
5 m/z 340 (MH^+).

Compuesto 38: (3Z)-3-[(4-FENOXIFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los
Procedimientos A y B (1% de HOAc en MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85-6.70 (m, 16H); ESI-MS m/z 397 (MH^+).

10 Compuesto 39: (3Z)-3-[(4-BROMOFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los
Procedimientos A y G. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82-6.55 (m, 11H); ESI-MS m/z 383 (MH^+).

15 Compuesto 40: (3Z)-3-[(3-CLOROFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los
Procedimientos A y G. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55-6.50 (m, 11H); ESI-MS m/z 339 (MH^+).

20 Compuesto 41: (3Z)-3-[(3-METILFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los
Procedimientos A y B (1% de HOAc en MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-6.78 (m, 11H), 2.39 (s, 3H); ESI-MS m/z 319 (MH^+).

25 Compuesto 42: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los
Procedimientos A y B (1% de HOAc en MeOH). ^1H NMR (400

52

MHz, CDCl₃) δ 7.82-6.80 (m, 10H); ESI-MS *m/z* 373 (MH⁺).

Compuesto 43: (3Z)-1-(2-PIRIDINILMETIL)-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:

Preparado por el Procedimiento B. ESI-MS *m/z* 382 (MH⁺).

5 Compuesto 44: (3Z)-3-[(3,5-DICLOROFENIL)IMINO]-1-(2-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el Procedimiento B. ESI-MS *m/z* 382 (MH⁺).

Compuesto 45: (3Z)-1-[(3,5-DIMETIL-4-ISOXAZOLIL)METIL]-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el Procedimiento B. ESI-MS *m/z* 400 (MH⁺).

Compuesto 46: (3Z)-3-[(3,4-DIFLUOROFENIL)IMINO]-1-(3-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por los Procedimientos F (por sustitución de cloruro de 3-picolilo) y B. ESI-MS *m/z* 350 (MH⁺).

Compuesto 47: (3Z) 1-(3-PIRIDINILMETIL)-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el Procedimiento B. ESI-MS *m/z* 382 ((MH⁺)).

Compuesto 48: (3Z)-3-[(3,4-DIFLUOROFENIL)IMINO]-1-(2-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el Procedimiento B. ESI-MS *m/z* 350 (MH⁺).

Compuesto 49: (3Z)-3-(3,5-DICLOROFENIL)IMINO]-1-(3-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el Procedimiento B. ESI-MS *m/z* 384 (MH⁺).

25 Compuesto 50: (3Z)-3-[(3,5-DICLOROFENIL)IMINO]-1-

SA

[(3,5-DIMETIL-4-ISOXAZOLIL)METIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-

ONA: Preparado por el Procedimiento B. ESI-MS m/z 402 (MH^+).

Compuesto 51: (3Z)-1-FENIL-3-(5-QUINOLINILIMINO)-

5 1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el Procedimiento G. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38-9.32 (m, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.01-6.62 (m, 12H), 6.43-6.35 (m, 1H); ESI-MS m/z 350 (MH^+).

Compuesto 52: (3Z)-3-[(4-YODOFENIL)IMINO]-1-

10 FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el Procedimiento B (0.1 % de HOAc, 80°C, 92 h, 4 eq RNH_2 , 3 Å tamices moleculares). ESI-MS m/z 425 (MH^+).

Compuesto 53: (3Z)-3-[(3,4-DIFLUOROFENIL)IMINO]-

15 1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el Procedimiento B (0.1% de HOAc, 80°C, 92 h, .4 eq RNH_2 , 3 Å tamices moleculares). ESI-MS m/z 335 (MH^+).

Compuesto 54: (3Z)-3-[(2-CLORO-4-METILFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:

20 Preparado por el Procedimiento B (0.1 % de HOAc, 80°C, 92 h, 4 eq RNH_2 , 3 Å tamices moleculares). ESI-MS m/z 347 (MH^+ con ^{35}Cl), 349 (MH^+ con ^{37}Cl).

Compuesto 55: (3Z)-3-[(2,4-DIMETIOXIFENIL)IMINO]-

25 1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el Procedimiento B (0.1 % de HOAc, 80°C, 92 h, 4 eq RNH_2 , 3 Å tamices moleculares). ESI-MS m/z 359 (MH^+).

54

Compuesto 56: 3-([(3Z)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden]amino)benzonitrilo: Preparado por el Procedimiento B (0.1 % de HOAc, 80°C, 92 h, eq RNH₂, 3 Å tamices moleculares). ESI-MS m/z 324 (MH⁺).

5 Compuesto 57: (3Z)-3-([2-metil-5-(trifluorometil)fenil]imino)-1-fenil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona: Preparado por el Procedimiento B (0.1 % de HOAc, 80°C, 92 h, 4 eq RNH₂, 3 Å tamices moleculares). ESI-MS m/z 381 (MH⁺).

10 Compuesto 58: (3Z)-3-[(4-cloro-3-metilfenil)imino]-1-(3-tienil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona: Preparado por los Procedimientos A y B (80°C). ESI-MS m/z 353 (MH⁺).

Compuesto 59: (3Z)-3-(6-quinolinilimino)-1-(3-tienil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona: Preparado por los Procedimientos A y B (80°C). ESI-MS m/z 356 (MH⁺).

Compuesto 60: (3Z)-3-[(4-clorofenil)imino]-1-(3-tienil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona: Preparado por los Procedimientos A y B (80°C). ESI-MS m/z 339 (MH⁺).

20 Compuesto 61: (3Z)-3-[(3-isopropilfenil)imino]-1-(3-tienil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona: Preparado por los Procedimientos A y B (80°C). ESI-MS m/z 347 (MH⁺).

Compuesto 62: (3Z)-3-[(4-ciclohexilfenil)imino]-1-(3-tienil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona: Preparado por los Procedimientos A y B (80°C). ESI-MS m/z 387 (MH⁺).

25

Compuesto 63: (3Z)-3-(1,3-BENZOTIAZOL-6-ILIMINO)-
1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el
 Procedimiento G. ESI-MS m/z 356 (MH^+).

Compuesto 64: (3Z)-3-(1H-INDAZOL-6-ILIMINO)-1-
 5 FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el
 Procedimiento G. ESI-MS m/z 339 (MH^+).

Compuesto 65: (3Z)-3-[(3-CLOROFENIL)IMINO]-6-
METOXI-1-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por
 los Procedimientos H y G. ESI-MS m/z 363 (MH^+).

10 Compuesto 66: (3Z)-6-METOXI-1-FENIL-3-{[3-
(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:
 Preparado por los Procedimientos H y G. ESI-MS m/z 397
 (MH^+).

Compuesto 67: (3Z)-3-[(3-BROMOFENIL)IMINO]-1-
 15 FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el
 Procedimiento B. ESI-MS m/z 378 (MH^+).

Compuesto 68: (3Z)-1,5-DIFENIL-3-{[3-
(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA:
 Preparado por los Procedimientos C, D, y E. ESI-MS m/z 443
 20 (MH^+).

Compuesto 69: (3Z)-1-(4-HIDROXIFENIL)-3-{[3-
(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIHIDRO-2H-1-INDOL-2-ONA:
 Preparado por los Procedimientos G (6 eq de anilina) y D.
 ESI-MS m/z 383 (MH^+).

25 Compuesto 70: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-

57

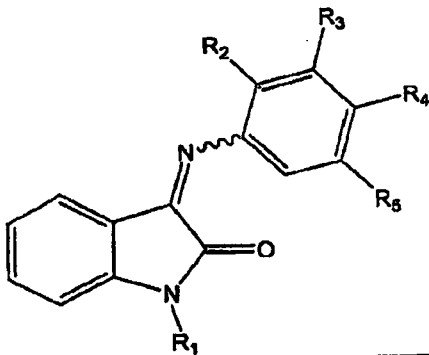
1-(3-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado por el Procedimiento G (75°C, 2 h). ESI-MS m/z 383 (MH^+).

Compuestos 1-70 como se describieron en lo anterior son solamente ilustrativos de los compuestos indolona los cuales pueden utilizarse en los métodos de la presente invención. Los compuestos de indolona adicionales pueden obtenerse utilizando los métodos mostrados en los Esquemas 1-5 y los procedimientos generales conocidos en la técnica.

10 Puede ser necesario incorporar las estrategias de protección y desprotección para sustituyentes tal como amino, amido, ácido carboxílico, y grupos hidroxilo en los métodos sintéticos descritos en lo anterior para formar derivados indol. Los métodos para la protección y desprotección de este tipo de grupos se conocen bien en la técnica, y pueden encontrarse, por ejemplo en Green, T. W. y Wuts, P. G. M. (1991) Protection Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition John Wiley & Sons, New York.

15 Las estructuras de los compuestos 1-70 se ilustran en las Tablas 1 y 1a.

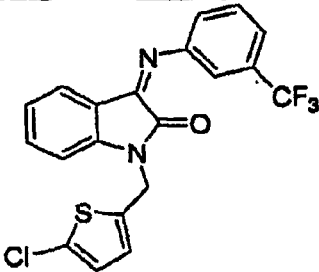
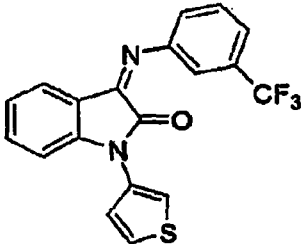
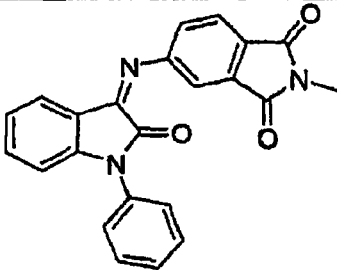
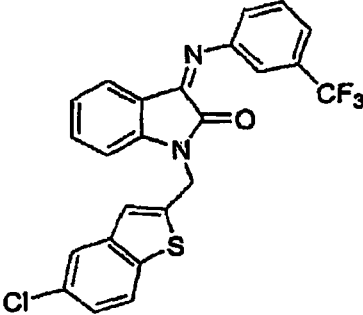
Tabla 1. Estructuras Químicas de los Compuestos

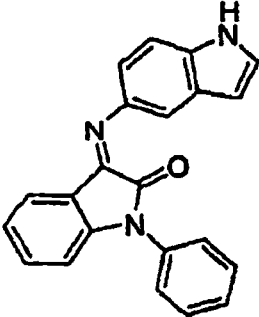
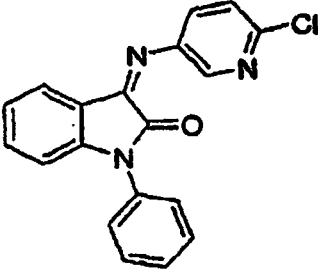
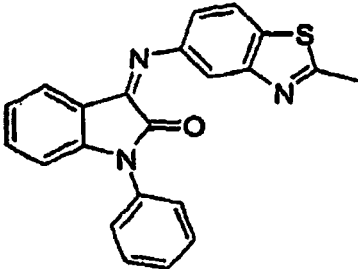
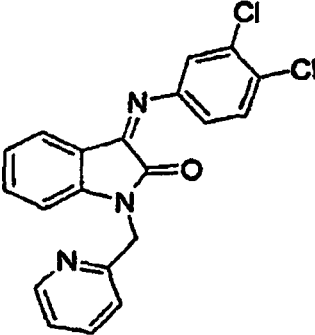


Compuesto	Sustitución				
	R1	R2	R3	R4	R5
1	Ph	OMe	H	H	H
2	Ph	H	CF ₃	H	H
3	Ph	H	Me	H	H
4	Ph	H	Cl	H	H
5	Ph	H	H	CF ₃	H
6	Ph	H	H	Me	H
7	Ph	H	H	Cl	H
8	Ph	H	H	Br	H
9	Ph	H	H	F	H
10	Ph	H	H	OPh	H
11	Ph	H	H	OEt	H
12	Ph	H	H	OMe	H
13	Ph	H	Cl	H	Cl
14	Ph	H	Me	H	Me
15	Alilo	H	Cl	Cl	H
16	Alilo	H	Cl	H	Cl
17	Isopropilo	H	H	Br	H

Clave: Ph = Fenilo OMe = Metoxi OEt = Etoxi
Me = Metilo OPh = Fenoxi

Tabla 1. Estructuras Químicas de los Compuestos

Compuesto	Estructura
18	
19	
20	
21	

Compuesto	Estructura
22	
23	
24	
25	

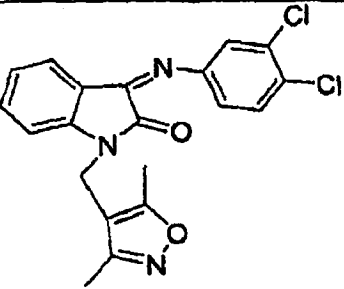
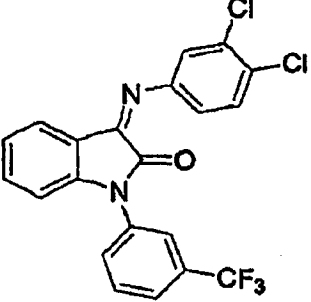
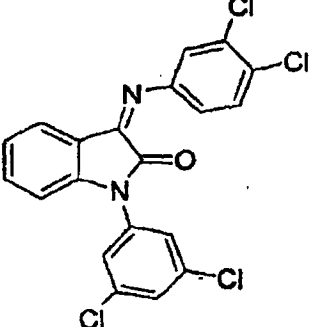
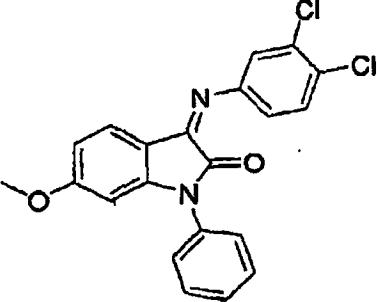
5

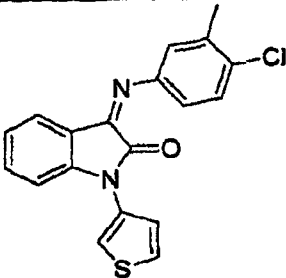
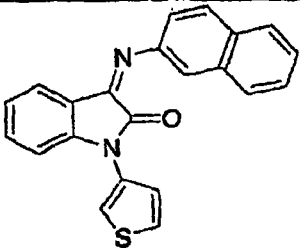
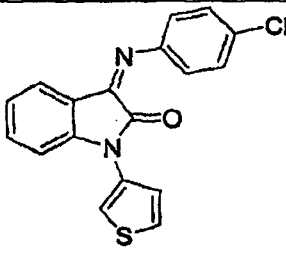
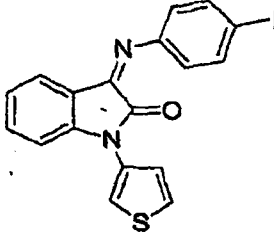
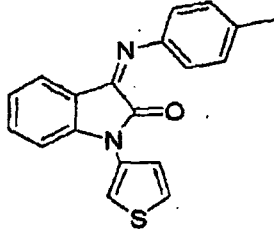
10

15

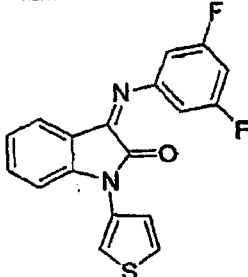
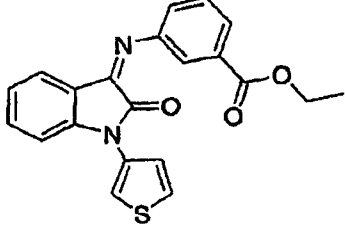
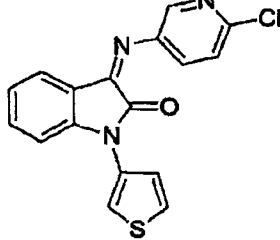
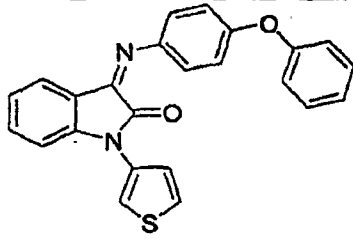
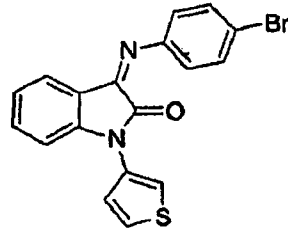
20

25

Compuesto	Estructura
26	
27	
28	
29	

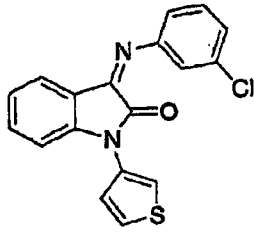
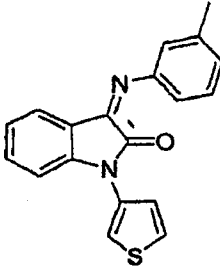
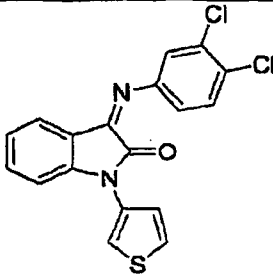
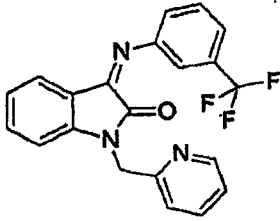
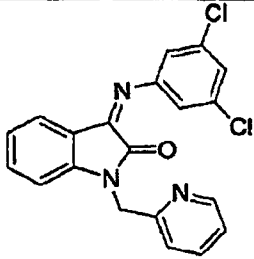
Compuesto	Estructura
30	
31	
32	
33	
34	

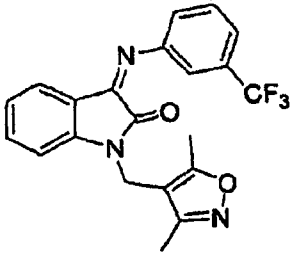
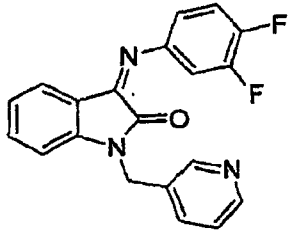
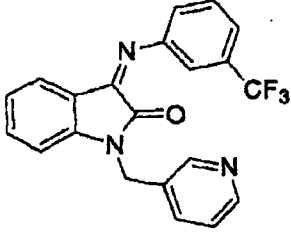
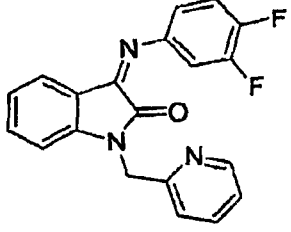
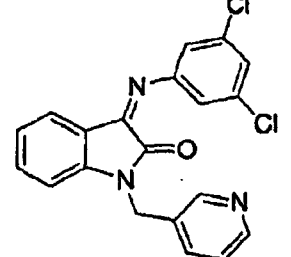
63

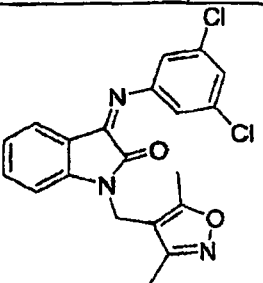
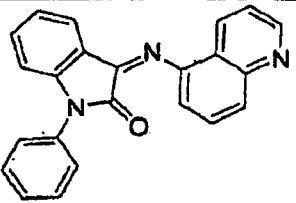
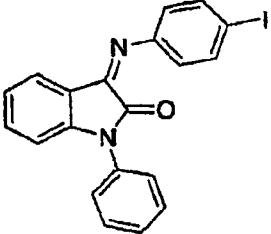
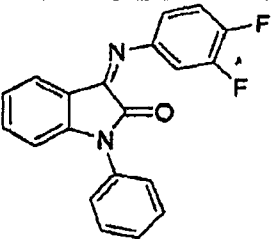
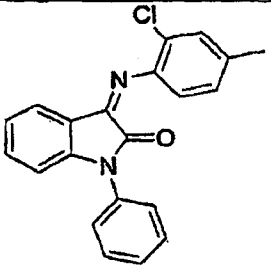
Compuesto	Estructura
35	
36	
37	
38	
39	

63

64

Compuesto	Estructura
40	
41	
42	
43	
44	

Compuesto	Estructura
45	
46	
47	
48	
49	

Compuesto	Estructura
50	
51	
52	
53	
54	

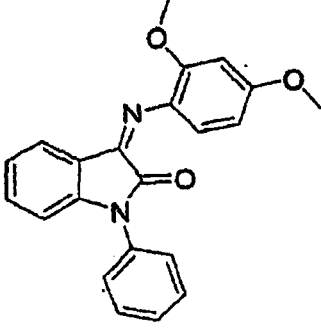
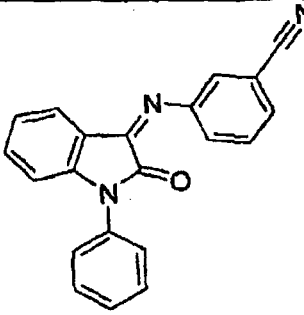
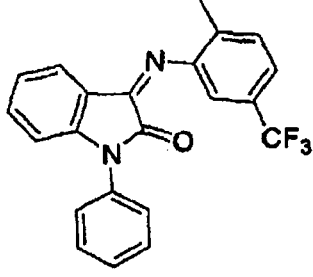
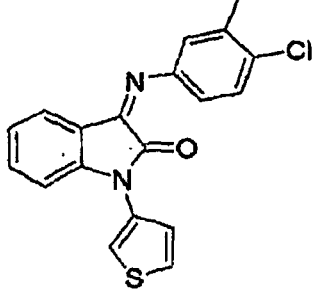
5

10

15

20

25

Compuesto	Estructura
55	 <chem>COc1cc(OC)cc(N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)c1</chem>
56	 <chem>N#Cc1ccc(N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)cc1</chem>
57	 <chem>FC(F)(F)c1cccc(N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)c1</chem>
58	 <chem>Clc1cccc(N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)c1</chem>

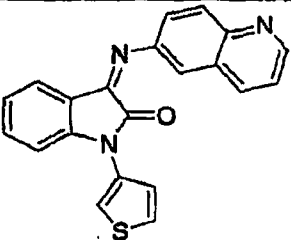
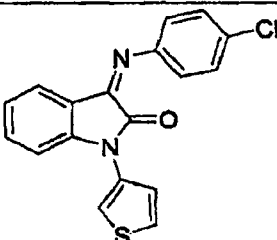
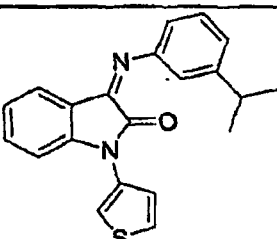
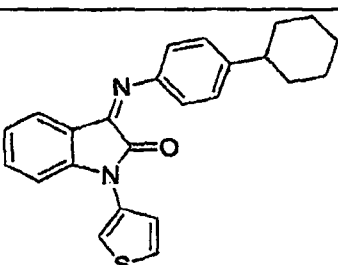
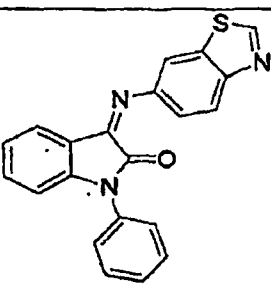
5

10

15

20

25

Compuesto	Estructura
59	
60	
61	
62	
63	

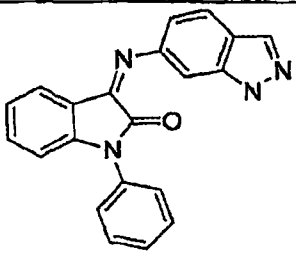
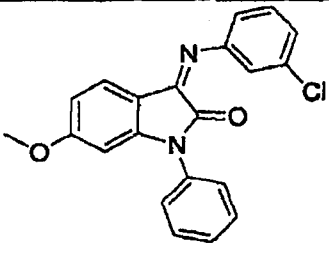
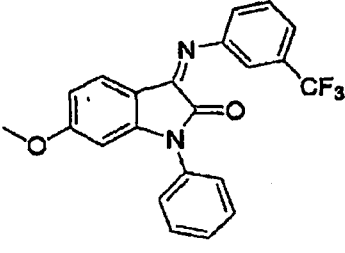
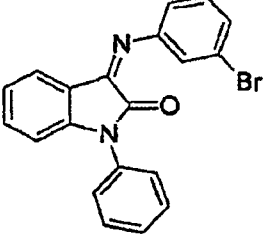
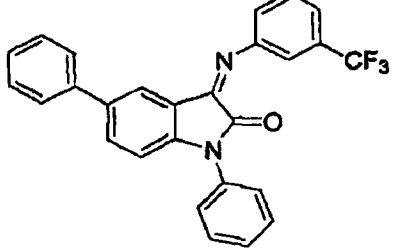
5

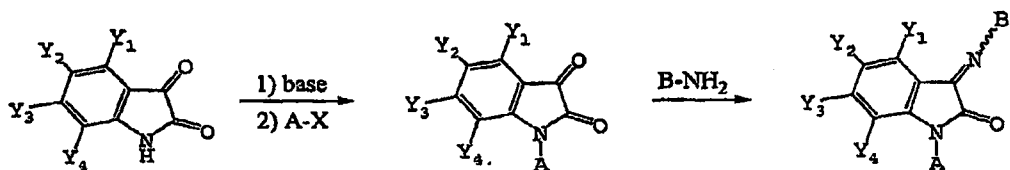
10

15

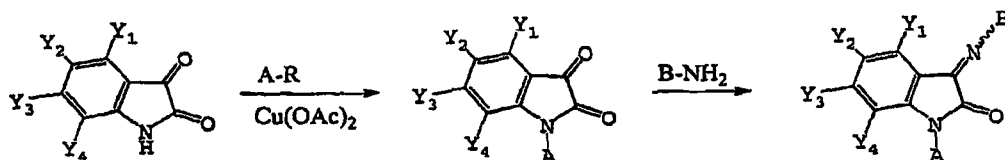
20

25

Compuesto	Estructura
64	
65	
66	
67	
68	

Esquema 1^a

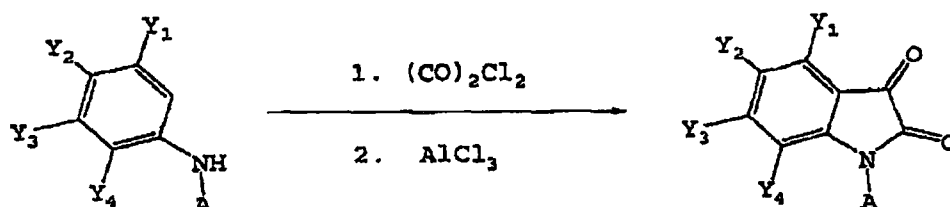
5

Esquema 2^a

10

^aY₁, Y₂, Y₃, Y₄, A y B se definen como se describen en la solicitud. X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, o OTs. R es un grupo bórico o grupo dialquilborato.

15

Esquema 3^a. Síntesis de Isatinas

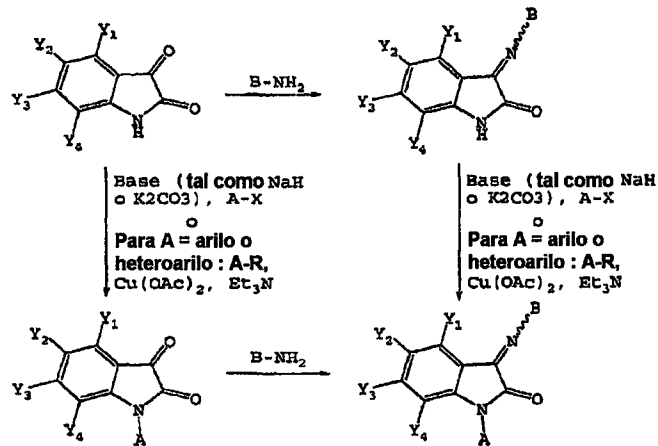
20

^aY₁, Y₂, Y₃, Y₄ y A se definen como se describen en la especificación.

25

Esquema 4^a. Síntesis de Iminoindolonas

5



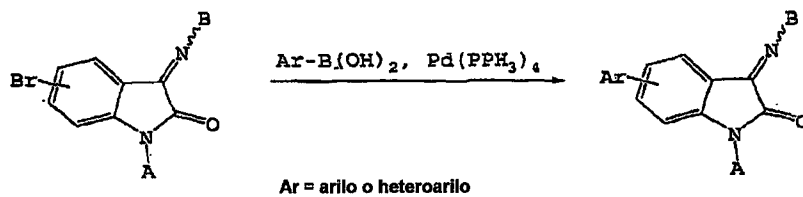
10

^a Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A, y B se definen como se describen en la solicitud. X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, o OTs. R es un grupo bórico o grupo dialquilborato.

15

Esquema 5^a. Síntesis de Iminoindolonas sustituidos por Arilo o Heteroarilo

20



^aA y B se definen como se describen en la especificación.

25

Composiciones Farmacéuticas

Como una modalidad específica de una composición oral de un compuesto de esta invención, 100 mg de uno de los compuestos descritos en la presente se formula con
5 suficiente lactosa finamente dividida para dar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño 0.

Los compuestos de indolina pueden administrarse por medios conocidos. Por ejemplo, los compuestos pueden
10 formularse como una cápsula, cápsula, supositorio, crema, inhalante, o parche transdermal. Composiciones convenientes para la administración oral incluyen formas sólidas, píldoras tal como comprimidos, incluyendo cápsulas, gránulos, tabletas, y polvos, y formas líquidas, tal como
15 soluciones, jarabes, elixires, suspensiones. Formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones, y suspensiones.

Las dosificaciones óptimas a ser administradas pueden determinarse por aquellos expertos en la técnica, y
20 variará con el compuesto particular en uso, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de la enfermedad. Factores adicionales que dependen del sujeto particular siendo tratado resultarán en una necesidad para ajustar las dosificaciones, incluyendo
25 la edad del sujeto, peso, género, dieta, y tiempo de administración. En la solicitud objeto una "cantidad

terapéuticamente efectiva" es cualquier cantidad de un compuesto el cual, cuando se administra a un sujeto que sufre de una enfermedad contra la cual los compuestos son efectivos, causa reducción, remisión, o regresión de la enfermedad. En la presente solicitud, un "sujeto" es un vertebrado, un mamífero o un humano.

Detalles Experimentales

H. Modelo In-Vivo

10

A. Materiales y Métodos

Efectos del Compuesto 2 en Conocimiento.

Este estudio se emprendió para demostrar que el trabajo cognitivo tal como la memoria contextual y memoria de reconocimiento de objetos en ratones se intensifica por el tratamiento con el Compuesto 2.

Memoria Contextual. La memoria contextual es una forma de acondicionamiento Pavloviana del miedo en la cual un ratón inexperto se coloca en una cámara novedosa (contexto) que contiene distintas pistas visuales, olfatorias y táctiles. Después de algunos segundos de aclimatación, el ratón recibe una breve descarga eléctrica leve en su pata. A partir de esta experiencia negativa, el ratón recordará durante meses que esa cámara es peligrosa. Cuando se coloca nuevamente en el mismo contexto algún tiempo después del entrenamiento, la respuesta natural del

ratón al peligro es "congelarse", quedándose quieto como piedra durante muchos segundos. Esto es similar a lo que ocurre con humanos cuando experimentan miedo. El porcentaje de tiempo durante un período de observación que el ratón
5 pasa congelado representa una medida cuantitativa (puntuación de memoria) de su memoria del contexto.

El acondicionamiento contextual se ha utilizado en forma extensiva para investigar los substratos neurales que median el aprendizaje motivado por el miedo (Phillips,
10 R.G., y LeDoux, J.E. 1992; Kim et al. 1993; Bourtchouladze et al. 1994; 1998). El acondicionamiento contextual se ha utilizado también para estudiar el impacto de diversas mutaciones en la memoria dependiente del hipocampo (Bourtchouladze et al. 1994; 1998; Silva A.J. et al. 1996;
15 Kogan J.L. et al 1996; Abel, T. et al. 1997; Giese K.P. et al. 1998) y diferencias de fondo de cepas y genéticas en los ratones (Logue et al. 1996; Chen et al 1996; Nguyen, P. V. 2000). Puesto que la memoria robusta puede activarse con algunos minutos de sesión de entrenamiento, el
20 acondicionamiento contextual ha sido especialmente útil para estudiar la biología de los procesos temporalmente distintos de memoria de corto y largo plazo (Kim et al. 1993; Bourtchouladze et al. 1994; 1998; Abel, T. et al. 1997). Como tal, el acondicionamiento contextual es un
25 modelo excelente para evaluar el papel de diversos

fármacos-compuestos novedosos en la memoria dependiente del hipocampo.

Reconocimiento de Objetos. El reconocimiento de objetos es un trabajo etológicamente relevante para los roedores, el cual no resulta del refuerzo negativo (descarga podal). Este trabajo depende de la curiosidad natural de los roedores para explorar objetos novedosos en sus ambientes más que en los familiares. Obviamente, para que un objeto sea "familiar", el animal debe haberle prestado atención antes y recordar esta experiencia. Por lo tanto, los animales con una mejor memoria preparan atención y explorarán un objeto nuevo más que uno familiar.

Durante el entrenamiento, se presenta a un ratón dos objetos novedosos idénticos. Los ratones los exploran por igual al aproximarse, olfatearlos y arrastrarse sobre ellos. Durante la prueba, se presenta al animal el objeto de entrenamiento y uno novedoso en segundo lugar. La memoria del objeto de entrenamiento se vuelve familiar para el animal, y este entonces pasa más tiempo explorando el objeto novedoso nuevo en lugar del familiar (Bourtchouladze et al., 2003). Recientes estudios en adquisiciones neuroimágenes en humanos demostraron que la memoria en el reconocimiento de objetos depende de la corteza prefrontal (PFC) (Smith, 1999; Deibert, 1999). Consistente con estos hallazgos, las ratas con las lesiones en PFC muestran una

pobre memoria de operación cuando se requiere discriminar entre objetos familiares y novedosos (Mitchello, 1998). Otros estudios en monos y roedores sugieren que el hipocampo es importante para reconocimiento de objetos
5 novedosos (Teng, 2000; Mumby, 2001). Por tanto, el reconocimiento de objetos proporciona un excelente modelo de comportamiento para evaluar los efectos del fármaco-compuesto sobre el trabajo cognitivo asociado con la función del hipocampo y corteza.

10

Métodos

Sujetos. Se utilizaron ratones machos C57B1/6 adultos-jóvenes (10-12 semanas de edad) (Taconic, NY). Se alojaron los ratones (5 ratones) en jaulas estándar de
15 laboratorio y se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad 12:12. Los experimentos se condujeron siempre durante la fase de luz del ciclo. El día antes del inicio del experimento, los ratones se alojaron solos en jaulas individuales y se mantuvieron así hasta el fin del
20 experimento. Con la excepción de los tiempos de prueba, los ratones tuvieron acceso amplio a comida y agua. Los experimentos se condujeron conforme a la Garantía de Bienestar Animal #A3280-01. Los animales se mantuvieron conforme a la Guía del Acta de Bienestar Animal y
25 Departamento de Salud y Servicios Humano.

Entrenamiento y Prueba de Acondicionamiento

Contextual. Para valorar la memoria contextual, se utilizó un trabajo de acondicionamiento al miedo contextual estandarizado originalmente desarrollado para la evaluación de la memoria en ratones deficientes en las proteínas de unión al elemento de respuesta AMP cíclico ("CREB") (Bourtchouladze et al., 1994). En el día de entrenamiento, el ratón se colocó en la cámara de acondicionamiento (Med Associates, Inc., VA) durante 2 minutos antes del comienzo del estímulo no condicionado (US), descarga podal de 2 segundos, 0.5 mA. El US se realizó nuevamente dos veces con un intervalo entre pruebas de 1 minuto entre las descargas. El entrenamiento se realizó por un paquete de software automatizado (Med Associates, Inc., VA). Después de la última prueba de entrenamiento, los ratones se dejaron en la cámara de acondicionamiento durante otros 30 segundos y luego se colocaron nuevamente en sus jaulas de alojamiento. 24 horas después del entrenamiento, el ratón se colocó en la misma cámara de entrenamiento y la memoria contextual se valoró al calificar el comportamiento de congelación ('congelación' sirve como puntuación de memoria). La congelación se definió como la carencia completa de movimiento en intervalos de 5 segundos (Kim et al., 1993; Phillips & LeDoux, 1992; Bourtchouladze et al., 1994; 1998; Abel et al., 1997). El tiempo total de prueba duro 3

minutos. Después de cada sujeto experimental, el aparato experimental se limpió completamente con etanol a 75%, agua, se secó y se ventiló durante algunos minutos.

Análisis de Datos de Acondicionamiento

5 **Contextual.** Todos los experimentos se diseñaron y realizaron en una forma equilibrada, lo que significa que (i) para cada condición experimental (por ejemplo una dosis-efecto específico) se utilizó un número igual de ratones experimentales y control; (ii) cada condición
10 experimental se duplico 2-3 veces independientes, y los días de replica se agregaron para generar el número final del sujeto. El procedimiento de cada experimento se filmo. En cada experimento, el experimentador no estaba advertido (ciego) del tratamiento de los sujetos durante el
15 entrenamiento y prueba. Los datos se analizaron por la prueba *t* de Student no pareada utilizando un paquete de software (Statwiew 5.0.1; SAS Intitute, Inc). Todos los valores en el texto y figuras se expresan como media $\pm$ SEM.

Entrenamiento y Prueba de Reconocimiento de

20 **Objetos.** Los animales se manipularon durante 3-5 minutos durante 5 días. El día antes del entrenamiento, un animal individual se colocó en un aparato de entrenamiento (una caja Plexiglas de L=48 cm; W=38 cm y H=20 cm) ubicado en una habitación tenuemente iluminada y se dejó habituarse al
25 ambiente durante 15 minutos (Bourtchouladze et al., 2003).

El entrenamiento se inició 24 horas después de la habituación. Un ratón se colocó nuevamente en la caja de entrenamiento, la cual contenía dos objetos idénticos (por ejemplo, un objeto pequeño en forma de cono) y se dejó
5 explorar estos objetos. Los objetos se colocaron en el área central de la caja y la posición espacial de los objetos (lados izquierdo-derecho se contraequilibró entre los sujetos. Los animales se entrenaron durante 15 minutos.

Para probar la retención de memoria, los ratones
10 se observaron durante 10 minutos, 24 horas después del entrenamiento. A un ratón se le presentaron dos objetos, uno de los cuales se utilizó durante el entrenamiento, y de esta manera era 'familiar' y el otro de los cuales era novedoso (por ejemplo, un objeto pequeño en forma de
15 pirámide). Para garantizar que los objetos de discriminación no difirieran en olor, después de cada sujeto experimental, el aparato y los objetos se limpiaron por completo con 90% de etanol, se secaron y ventilaron durante algunos minutos.

20 **Análisis de datos de Reconocimiento de Objeto.**

Los experimentos se videograbaron mediante un sistema aéreo de cámara de video. Los tipos se revisaron por un observador ciego y los siguientes parámetros de comportamiento se determinaron: tiempo de exploración de
25 cada objeto; el tiempo total de exploración de los objetos;

número de aproximaciones a los objetos; y tiempo (latencia) a la primera aproximación a un objeto. El índice de discriminación - puntuación de memoria - se determinó como se describe anteriormente (Ennaceur et al., 1997, 5 Bourtchouladze et al., 2003). Estos datos se analizaron por la prueba *t* de Student no pareada utilizando un paquete de software (Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc). Todos los valores en el texto y figuras se expresan como media $\pm$ SEM.

Administración de Compuesto Farmacológico. El 10 compuesto 2 se preparó recientemente a partir de una solución de reserva (10 mg/ml DMSO), la cual se mantuvo a 4°C. El compuesto 2 se disolvió en una suspensión de 5% de DMSO y 95% de CMC a 2% en agua y se administró en forma interperitoneal (I.P.) en dosis de 5 mg/kg; 10 mg/kg y 30 15 mg/kg 20 minutos antes del entrenamiento o en 1 mg/kg y 30 mg/kg oralmente 60 minutos antes del entrenamiento. Los animales control recibieron vehículo solo (5% de DMSO y 95% de CMC al 2% en agua). Para cada procedimiento de entrenamiento e inyección de fármaco, se utilizó un grupo 20 de animales experimentalmente inexpertos.

Resultados

Memoria Contextual. Para evaluar los efectos del Compuesto 2 sobre la memoria contextual, los ratones se 25 inyectaron con el Compuesto 2 o vehículo 20 minutos antes

del entrenamiento y se entrenaron con 2 pruebas de entrenamiento (US). Los ratones se probaron entonces en el mismo contexto 24 horas después del entrenamiento (Véase la Figura 1). La administración IP de 5 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg del Compuesto 2 facilitó y significativamente la congelación al contexto 24 horas después del entrenamiento ($40.3 \pm 4.7\%$ vs. $24.5 \pm 3.2\%$ para 5 mg/kg del Compuesto 2 ($n=6$) vs. controles ($n=6$), $p<0.05$; $51.4 \pm 9.1\%$ vs. $24.5 \pm 3.2\%$ para 10 mg/kg del Compuesto 2 ($n=6$) vs. controles ($n=6$), $p<0.01$; y 49.1 ± 3.7 vs. $24.5 \pm 3.2\%$ para 30 mg/kg del Compuesto 2 ($n=6$) vs. controles ($n=6$), $p<0.001$; prueba t de Student no pareada).

De manera similar, el suministro oral de 1 mg/kg y 30 mg/kg del Compuesto 2 sesenta (60) minutos antes del entrenamiento facilita significativamente la memoria contextual de 24 horas ($36.4 \pm 3.9\%$ vs. $22.3 \pm 3.2\%$, para 1 mg/kg del Compuesto 2 ($n=20$) vs. controles ($n=20$), $p<0.01$; y $34.1 \pm 4.3\%$ vs. $22.3 \pm 3.2\%$ para 30 mg/kg del Compuesto 2 ($n=19$) vs. controles ($n=20$), $p<0.05$; prueba t de Student no pareada; (Véase la Figura 2).

Reconocimiento del Objeto. Para evaluar los efectos del Compuesto 2, sobre el reconocimiento de objetos, el compuesto o vehículo solo se administró i.p. a ratones C57BL/6 20 minutos antes de una sesión de entrenamiento de 15 minutos. Los ratones C57BL/6 con

vehículo inyectado mostrado en un reconocimiento deficiente de objetos de 24 horas. Sin embargo, una administración única de un mg/kg del Compuesto 2 (n=14) o 5 mg/kg del Compuesto 2 (n=12) intensifico significativamente la memoria de reconocimiento [Índice de Discriminación (DI) = - 10.2 $\pm$ 4 vs. 5.1 $\pm$ 6 para vehículo - vs. ratones inyectados con 1 mg/kg del Compuesto 2; p<0.05; y DI=-10.2 $\pm$ 4 vs. 18.8 $\pm$ 6.6 para vehículo - vs. ratones inyectados con 5 mg/kg. del Compuesto 2; p<0.0005] (Véase Figura 3).

10 Los resultados de los experimentos mencionados en lo anterior demuestran que una cantidad terapéuticamente efectiva del o los compuestos de indolona descritos en la presente es útil para tratar un sujeto que adolece de un deterioro cognitivo o un trastorno cognitivo.

15

Referencias:

Abel, T., et al., (1997). Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP y en hippocampus-based long-term memory. *Cell* 88: 615-626.

5 **American Psychiatric Association.** *Diagnostic y statistical manual of mental disorders* (DSMIV), APA, Washington, D.C., 1994.

Asymmetric Synthesis (1983) Vol: 2-5, Academic Press, Editor Morrison, J.

10 **Bourtchouladze, R., et al., (1998).** Different training procedures recruit either one o two critical periods for contextual memory consolidation, each of which requires protein synthesis y PKA. *Learn Mem* 5: 365-374.

Bourtchouladze, R., et al., (2003). A mouse model
15 of Rubinstein-Taybi syndrome: defective long-term memory, is ameliorated by inhibitors of phosphodiesterase 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10518-10522.

Bourtchouladze, R., et al., (1994). Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the
20 cAMP-responsive element-binding protein. *Cell* 79: 59-68.

Bryant, W.M.III, et al., (1993) *Synthetic Communications*, 23: 1617-1625. Coppola, G.M. (1987) *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 24: 1249.

Deibert, E., et al., (1999). Neural pathways in
25 tactile object recognition. *Neurology* 52: 1413-1417.

Ennaceur, A., and Aggleton, J. P. (1997). The effects of neurotoxic lesions of the perirhinal cortex combined to fornix transection on object recognition memory in the rat. *Behav Brain Res* 88: 181-193.

5 **Garden, S.J., et al., (1998).** *Synthetic Communications*, 28: 1679-1689.

Giese, K. P., et al., (1998). Autophosphorylation at Thr286 of the alpha calcium-calmodulin kinase II en LTP y learning. *Science* 279.: 870-873.

10 **Green, T.W. y Wuts, P.G.M. (1991)** *Protection Groups in Organic Synthesis*, second Edition John Wiley & Sons, New York.

Hess, B.A. Jr. and Corbino, S. (1971) *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 8: 161. **Jaques, J., et al., (1981)**
15 *Enantiomers, Racemates and Resolutions*. John Wiley & Sons.

Kim, J. J., et al.;. (1995). Hippocampectomy impairs the memory of recently, but not remotely, acquired trace eyeblink conditioned responses. *Behav Neurosci* 109: 195-203.

20 **Kim, J. J., et al., (1993).** Effects of amygdala, hippocampus, and periaqueductal gray lesions on short- and long-term contextual fear. *Behav Neurosci* 107: 1093-1098.

Kogan, J. H., et al., (1997). Spaced training induces normal long-term memory en CREB mutant mice. *Curr*
25 *Biol* 7: 1-11.

- Logue, S. F., Pailor, R., y Wehner, J. M. (1997).** Hippocampal lesions cause learning deficits in inbred mice in the Morris water maze and conditioned-fear task. *Behav Neurosci* 111: 104-113.
- 5 **Mitchell, J. B., y Laiacona, J. (1998).** The medial frontal cortex and temporal memory: tests using spontaneous exploratory behaviour in the rat. *Behav Brain Res* 97: 107-113.
- 10 **Mumby, D. G. (2001).** Perspectives on object-recognition memory following hippocampal damage: lessons from studies en rats. *Behav Brain Res* 127: 159-181.
- Nguyen, P. V., et al.,. (2000).** Strain-dependent differences in LTP and hippocampus-dependent memory in inbred mice. *Learn Mem* 7: 170-179.
- 15 **Nógrádi, M. (1987)** Stereoselective Synthesis, VCH, Editor Ebel, H.
- Otsuka, S. y Kobayashi, Y. (1964)** A radioisotopic assay for monoamine oxidase determinations in human plasma. *Biochem. Pharmacol.*, 13: 995-1006.
- 20 **Phillips, R. G., y LeDoux, J. E. (1992).** Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued y contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 106: 274-285.
- 25 **Pittenger, C., Huang, et al., (2002).** Reversible inhibition of CREB/ATF transcription factors in region CA1

of the dorsal. hippocampus disrupts hippocampus-dependent spatial memory. *Neuron* 34: 447-462.

Silva, A. J., et al., (1996). Impaired learning in rats with abnormal short-lived plasticity. *Curr Biol* 6: 1509-1518.

Teng, E., et al., (2000). Contrasting effects on discrimination learning after hippocampal lesions and conjoint hippocampal-caudate lesions in monkeys. *J Neurosci* 20: 3853-3863.

Weiss, J.M., et al., (1998) *Annals of the N.Y. Acad. Sci.*, (Ed. T. Hökfelt, Tamas Bartfai and J. Crawley) p. 364-382.

NOVEDAD DE LA INVENCION

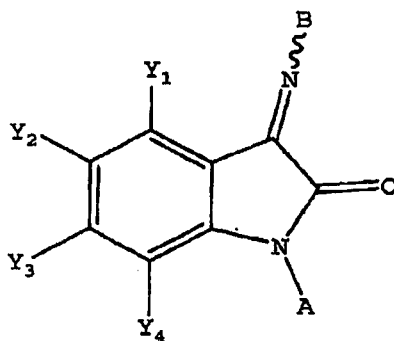
Habiendo descrito la presente invención se considera como novedad y por lo tanto se reclama como propiedad lo descrito en las siguientes reivindicaciones.

5

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar a un sujeto que padece de un deterioro cognitivo el cual comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto efectivo para tratar a los sujetos que tienen deterioro cognitivo, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura:

15



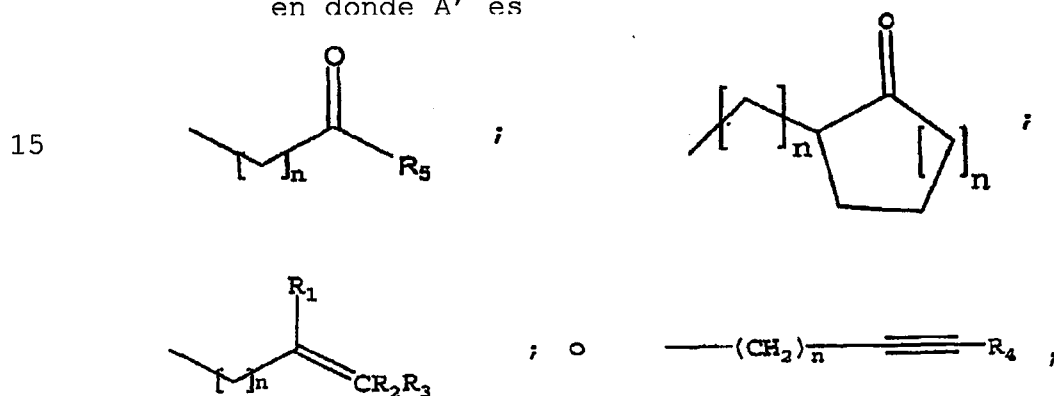
en donde cada uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 , y Y_4 es independientemente -H; alquilo, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; alquénilo o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o C_5-C_7 cicloalquénilo; -F, -Cl, -Br, o -I; -NO₂; -N₃; -CN; -OR₄, -SR₄, -OCOR₄, -COR₄, -NCOR₄, -N(R₄)₂, -CON(R₄)₂, o -COOR₄; arilo o heteroarilo; o cualquiera de los dos de Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 presente en los

átomos de carbono adyacentes pueden constituir un grupo metilendioxi;

en donde cada R_4 es independientemente -H; alquilo, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; alqueno o alquino de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 7 átomos de carbono, arilo o arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 en donde A es A', alquilo, arilo, heteroarilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o heteroarilalquilo;

en donde A' es



20 en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente -H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, o -CN;

en donde R_3 es -H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -OR₆ arilo o heteroarilo;

25

en donde R_5 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, $-N(R_4)_2$, $-OR_6$, o arilo; en donde R_6 es alquilo o arilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada;

5 en donde B es arilo, o heteroarilo; siempre que, sin embargo, si B es arilo o heteroarilo el átomo de carbono o átomos de carbono orto hacia el átomo de nitrógeno del enlace imina puede solo sustituirse con uno o más de lo siguiente: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, metilo, 10 etilo o metoxi;

en donde cada n es independientemente un número entero de 1 a 4 inclusive;

en donde el compuesto es un isómero de imina Z puro, un isómero de imina E puro, o una mezcla de isómeros 15 de imina Z y E;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es enantiomérica y 20 diastereoméricamente puro.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es enantiomérica y diastereoméricamente puro.

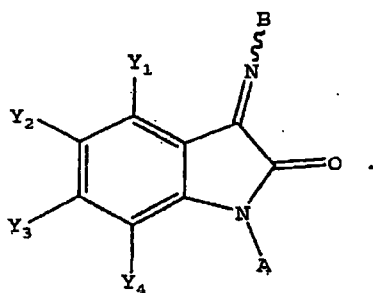
4. El método de conformidad con la reivindicación 25 1, caracterizado porque el compuesto es un isómero imina Z

puro.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es un isómero de imina E puro.

5 6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es una mezcla de isómeros de imina Z y E.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene
10 la estructura:



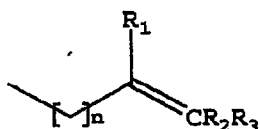
15

en donde cada uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 , y Y_4 es independientemente -H; alquilo de 1 a 7 átomos de carbono lineal o ramificado, $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, $-OR_4$, $-N(R_4)_2$, o $-CON(R_4)_2$;

20 en donde cada R_4 es independientemente H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, $-CF_3$, o fenilo;

en donde A es A' , alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, arilo, heteroarilo,
25 arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o heteroarilalquilo

de 1 a 6 átomos de carbono; y en donde A' es



5 8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque B es arilo.

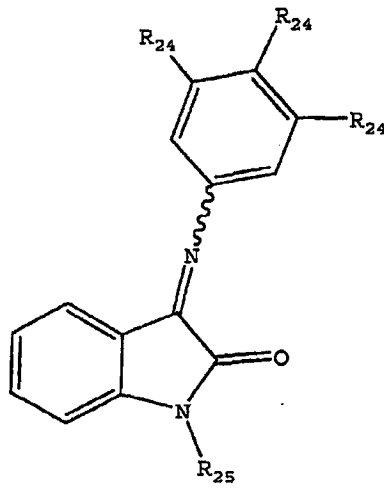
9. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque B es fenilo y el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más de lo
10 siguiente: -H; -F, -Cl, -Br, -CF₃, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, -N(R₄)₂, -OR₄, -COR₄, -NCOR₄, -CO₂R₄, o -CON(R₄)₂.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque A es arilo.

15 11. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque A es heteroarilo.

12. Un método para tratar a un sujeto que padece de un deterioro cognitivo el cual comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto efectivo
20 para tratar a los sujetos que tienen deterioro cognitivo, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura:

5



en donde cada R_{24} es independientemente uno o más
 10 de lo siguiente: H, F, Cl, Br, I, CF_3 o OCH_3 ;

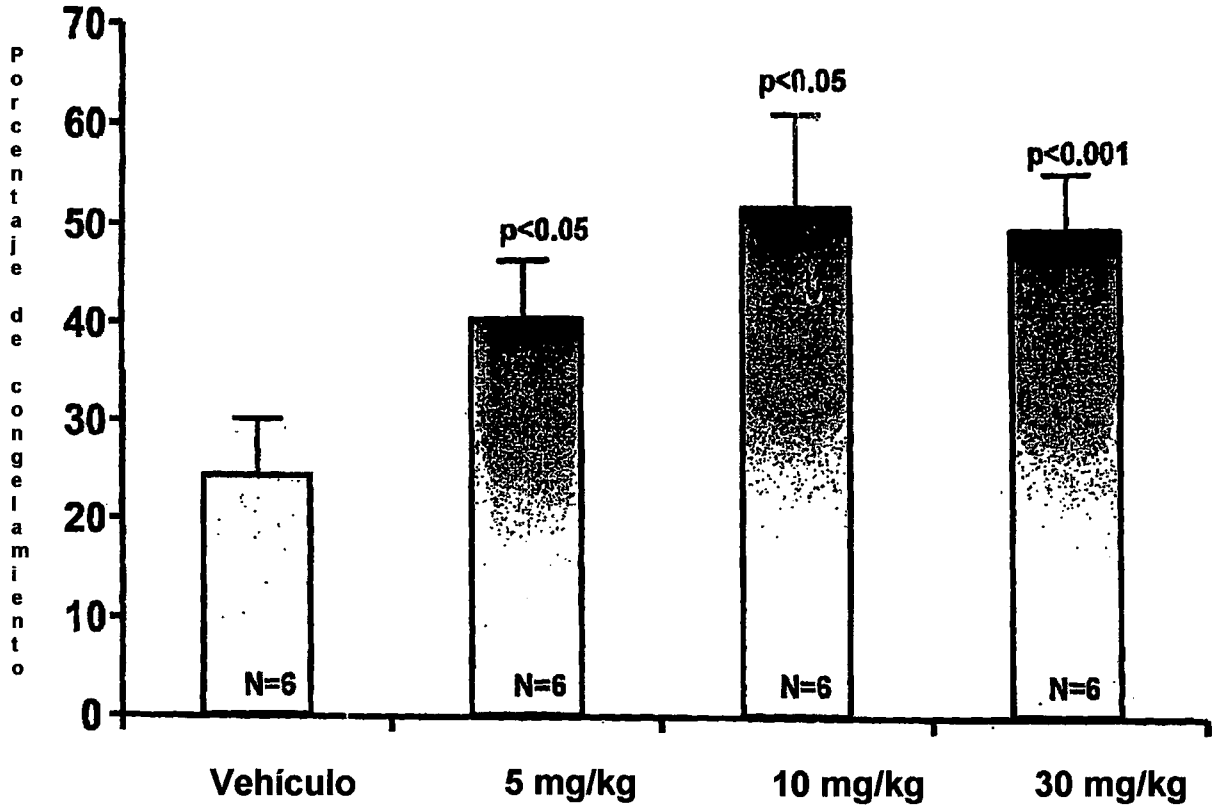
en donde R_{25} es metilo, etilo, alilo, o fenilo y
 el fenilo se sustituye opcionalmente con F, Cl, Br, CF_3 , o
 OR_4 ; y

en donde cada R_4 es independientemente -H;
 15 alquilo, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo de 1 a 7
 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; alqueno
 o alquino de 2 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o
 ramificada; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
 cicloalqueno de 5 a 7 átomos de carbono, arilo o
 20 arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

13. El método de conformidad con la
 reivindicación 1, caracterizado porque el deterioro
 cognitivo asociado con un trastorno psiquiátrico, un
 trastorno sicótico, un trastorno neurológico un trastorno
 25 neurológico o un trastorno neurológico.

93

Figura 1



1/3

95

96

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 43373-0003 PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION INDOLONE COMPOUNDS USEFUL TO TREAT COGNITIVE IMPAIRMENT	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
HELICON THERAPEUTICS, INC. 1 Bioscience Park Drive Farmingdale, NY 11735 United States of America	
Telephone No.	
Facsimile No.	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
BLACKBURN, Thomas P. 114th Street, Apt. 412 Hoboken, NJ 07030 United States of America	
This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
MOOI, Leslie A. Heller Ehrman LLP 275 Middlefield Road Menlo Park, CA 94025-3506 United States of America	
Telephone No. 650-324-7000	
Facsimile No. 650-324-0638	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office 37,047	
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *if, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).*
3. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).*

Continuation of Box IV

Davis, Paul Reg. No. 29,294
 Dreger, Ginger Reg. No. 33,055
 Fox, Jim Reg. No. 38,455
 Gao, Pamela Reg. No. 43,626
 Greene, Barrie Reg. No. 46,740
 Mooi, Leslie Reg. No. 37,047
 Nguyen, Sam L. Reg. No. 52,496
 Reddy, Daphne Reg. No. 53,507

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
☐ JP Japan is not designated for any kind of national protection
☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these States).

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 9 December 2005 (09.12.2005)	60/748,851	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / .EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

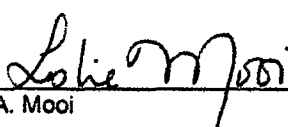
- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) on paper, the following number of sheets:	1. ☒ fee calculation sheet	1
request (including declaration sheets) : 4	2. ☐ original separate power of attorney	:
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 61	3. ☐ original general power of attorney	:
claims : 6	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:
abstract : 1	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
drawings : 3	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:
Sub-total number of sheets : 75	7. ☐ translation of international application into (language):	:
sequence listing :	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
tables related thereto :	9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers)	:
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :	:
Total number of sheets : 75	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:
(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	:
(i) ☐ sequence listing	10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	:
(ii) ☐ tables related thereto	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:
(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	:
(i) ☐ sequence listing	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:
(ii) ☐ tables related thereto	11. ☒ other (specify): Transmittal sheet; Postcard	2
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		
☐ sequence listing:		
☐ tables related thereto:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).



 Leslie A. Mooi

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 June 2007 (21.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/070362 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/404 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/046826

(22) International Filing Date:

8 December 2006 (08.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/748,851 9 December 2005 (09.12.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): HELI-
CON THERAPEUTICS, INC. [US/US]; 1 Bioscience
Park Drive, Farmingdale, NY 11735 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BLACKBURN,
Thomas, P. [GB/US]; 114th Street, Apt. 412, Hoboken,
NJ 07030 (US).

(74) Agents: MOOI, Leslie, A. et al.; Heller Ehrman LLP, 275
Middlefield Road, Menlo Park, CA 94025-3506 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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 limit 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: INDOLONE COMPOUNDS USEFUL TO TREAT COGNITIVE IMPAIRMENT

(57) Abstract: This invention provides a method of treating a subject suffering from a cognitive impairment or a cognitive disorder which comprises administering to the subject an amount of an indolone compound effective to treat the subject's cognitive impair-
ment or disorder.

WO 2007/070362 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/046826

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/404 A61K31/4045 A61K31/416 A61K31/422 A61K31/428 A61K31/4439 A61K31/4709 A61P25/28		
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) 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, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/014307 A (SYNAPTIC PHARMA CORP [US]) 19 February 2004 (2004-02-19) page 23, line 30 - page 26, line 9 page 78, line 1 - page 80, line 8 page 89, line 10 - page 94, last line page 107, line 19 - page 108, line 19 page 108, line 31 - page 109, line 3 page 114, lines 26-28 page 122, lines 5-17 table 4a page 333, lines 5-11 claims 1-3 ----- -/--	1-15
☒ 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 referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 April 2007		Date of mailing of the international search report 23/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cielen, Elsie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/046826

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/014376 A (SYNAPTIC PHARMA CORP [US]) 19 February 2004 (2004-02-19) page 8, lines 5-15 page 28, line 30 - page 31, line 9 page 82, line 11 - page 84, line 21 page 93, line 20 - page 99, last line page 113, lines 1-14 page 113, line 30 - page 114, line 17 page 118, line 21 - page 119, line 15 page 120, lines 23-28 page 123, lines 11-20 page 134, lines 5-19 table 4a page 404, lines 5-10 claims 1-3	1-13,19
X	WO 2004/014854 A (SYNAPTIC PHARMA CORP [US]) 19 February 2004 (2004-02-19) page 10, line 1 - page 11, line 6 page 14, line 22 - page 21, line 10 page 23, lines 11-17 page 34, lines 19-31 page 36, lines 14-26 table I claims 1-17,29	1-13,19
A	EP 0 629 615 A1 (NEUROSEARCH AS [DK]) 21 December 1994 (1994-12-21) page 2, line 36 - page 3, line 12 page 5, lines 27-40 claims 1,5	1-20
A	MUFSON ELLIOTT J ET AL: "Galanin expression within the basal forebrain in Alzheimer's disease: Comments on therapeutic potential" ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES; GALANIN: BASIC RESEARCH DISCOVERIES AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES (A), 2 EAST 63RD STREET, NEW YORK, NEW YORK 10021, USA SERIES : ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES (ISSN, 1998, pages 291-304, XPO08077384 & CONFERENCE; STOCKHOLM, SWEDEN; MAY 3-5, 1998 ISSN: 1-57331-174-X 1-57331-175-8 abstract page 291, paragraph 1 - page 292, paragraph 1 page 297, paragraph 2	1-20
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/046826

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	KONKEL, MICHAEL J. ET AL: "3-Arylimino-2-indolones Are Potent and Selective Galanin GAL3 Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 49(13), 3757-3758 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2006, XP002428967 abstract page 3757, column 1, paragraph 1 table 1 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/046826

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/046826

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004014307 A	19-02-2004	AU 2003259074 A1	25-02-2004
WO 2004014376 A	19-02-2004	AU 2003259759 A1	25-02-2004
WO 2004014854 A	19-02-2004	AU 2003259689 A1	25-02-2004
EP 0629615 A1	21-12-1994	AT 189889 T	15-03-2000
		DE 69423055 D1	30-03-2000
		DE 69423055 T2	03-08-2000
		DK 629615 T3	03-07-2000
		US 5478859 A	26-12-1995

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Applicant's or agent's
file reference

43373-0003 PCT

Date stamp of the receiving Office

Applicant

HELICON THERAPEUTICS, INC.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 300.00 [T]

2. SEARCH FEE 2,059.00 [S]

International search to be carried out by

EP

(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FILING FEE

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 75
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets }

[i1] first 30 sheets 1,086.00 [i1]

[i2] 45 x 12.00 = 540.00 [i2]
number of sheets fee per sheet
in excess of 30

[i3] additional component (only if a sequence listing and/or tables
related thereto are filed in electronic form under Section 801(a)(i),
or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x = [i3]
fee per sheet

Add amounts entered at i1, i2 and i3 and enter total at I 1,626.00 [I]

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international filing fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the international filing fee.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) 20.00 [P]

5. TOTAL FEES PAYABLE 4,005.00

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

TOTAL

MODE OF PAYMENT (Not all modes of payment may be available at all receiving Offices)

☒ authorization to charge
deposit account (see below)

☐ postal money order

☐ cash

☐ coupons

☐ cheque

☐ bank draft

☐ revenue stamps

☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

☒ Authorization to charge the total fees indicated above.

☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts
of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency
or credit any overpayment in the total fees indicated above.

☒ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ US

Deposit Account No.: 08-1641

Date: December 8, 2006

Name: Leslie A. Mooi

Signature: *Leslie Mooi*

TO: HELLER EHRMAN LLP COMPANY 275 MIDDLEFIELD ROAD



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

FEBRUARY 23, 2007

PTAS

500228284A

HELLER EHRMAN LLP
275 MIDDLEFIELD ROAD
MENLO PARK, CA 94025

500228284A

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 02/23/2007

REEL/FRAME: 018926/0330
NUMBER OF PAGES: 2

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: 43373-0003-1 US

ASSIGNOR:

BLACKBURN, THOMAS P.

DOC DATE: 02/20/2007

ASSIGNEE:

HELICON THERAPEUTICS, INC.
1 BIOSCIENCE PARK DRIVE
FARMINGDALE, NEW YORK 11735

SERIAL NUMBER: 11608746

FILING DATE: 12/08/2006

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: INDOLONE COMPOUNDS USEFUL TO TREAT COGNITIVE IMPAIRMENT

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 - www.uspto.gov

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

02/23/2007
500228284

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT
CONVEYING PARTY DATA	
Name	Execution Date
Thomas P. Blackburn	02/20/2007
RECEIVING PARTY DATA	
Name:	Helicon Therapeutics, Inc.
Street Address:	1 Bioscience Park Drive
City:	Farmingdale
State/Country:	NEW YORK
Postal Code:	11735
PROPERTY NUMBERS Total: 1	
Property Type	Number
Application Number:	11608746
CORRESPONDENCE DATA	
Fax Number:	(850)324-8847
<i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>	
Phone:	850-324-7000
Email:	leslie.mool@hellerehrman.com
Correspondent Name:	Heller Ehrman LLP
Address Line 1:	275 Middlefield Road
Address Line 4:	Menlo Park, CALIFORNIA 94025
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	43373-0003-1 US
NAME OF SUBMITTER:	Leslie Mool
Total Attachments: 1 source=43373-0003 1#page1.tif	

CH \$40.00 11608746

ASSIGNMENT OF APPLICATION

Docket Number 43373-0003-1

Whereas, the undersigned:

Thomas P. BLACKBURN
1, 14th Street, Apt. 412
Hoboken, NJ 07030

hereinafter termed "Inventors", have invented certain new and useful improvements in

INDOLONE COMPOUNDS USEFUL TO TREAT COGNITIVE IMPAIRMENT

- ☒ for which an application for United States Patent was filed on 11/608,746, Application No. 12/08/2006
☐ for which an application for a United States Patent was executed on _____, and

WHEREAS, HELICON THERAPEUTICS, INC., a corporation having a place of business at 1 Bioscience Park Drive, Farmingdale, NY 11735, (hereinafter termed "Assignee"), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said application and the invention disclosed therein, and in and to all embodiments of the invention, heretofore conceived, made or discovered jointly or severally by said Inventors (all collectively hereinafter termed "said invention"), and in and to any and all patents, inventor's certificates and other forms of protection (hereinafter termed "patents") thereon granted in the United States and foreign countries.

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration acknowledged by said Inventors to have been received in full from said Assignee:

1. Said Inventors do hereby sell, assign, transfer and convey unto said Assignee the entire right, title and interest (a) in and to said application and said invention; (b) in and to all rights to apply for foreign patents on said invention pursuant to the International Convention for the Protection of Industrial Property or otherwise; (c) in and to any and all applications filed and any and all patents granted on said invention in the United States or any foreign country, including each and every application filed and each and every patent granted on any application which is a divisional, substitution, continuation, or continuation-in-part of any of said applications; and (d) in and to each and every reissue or extensions of any of said patents.

2. Said Inventors hereby jointly and severally covenant and agree to cooperate with said Assignee to enable said Assignee to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said Inventors shall include prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said Assignee (a) for perfecting in said Assignee the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting substitute, divisional, continuing or additional applications covering said invention; (d) for filing and prosecuting applications for reissuance of any said patents; (e) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (f) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation reissues and reexaminations, opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said Inventors in providing such cooperation shall be paid for by said Assignee.

3. The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said Assignee, its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said Inventors, their respective heirs, legal representatives and assigns.

4. Said Inventors hereby jointly and severally warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF, said Inventors have executed and delivered this instrument to said Assignee as of the dates written below:

Date: 2/20/07

TP Blackburn
Thomas P. Blackburn



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/748,851	12/09/2005		100	18497-41	3		

CONFIRMATION NO. 5861

28221
DOCKET ADMINISTRATOR
LOWENSTEIN SANDLER PC
65 LIVINGSTON AVENUE
ROSELAND, NJ 07068

FILING RECEIPT



OC000000018041439

Date Mailed: 02/14/2006

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Thomas P. Blackburn, Hoboken, NJ;
Rusiko Bourtchouladze, New York, NY;
John F. Tallman, Quogue, NY;

Power of Attorney:

James Dobrow-46666

If Required, Foreign Filing License Granted: 02/10/2006

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US60/748,851**

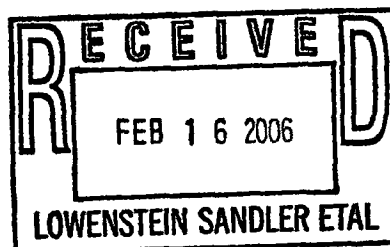
Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: Not applicable

Early-Publication Request: Not applicable

**** SMALL ENTITY ****

Title



Indolone compounds useful to treat cognitive impairment

PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process **simplifies** the filing of patent applications on the same invention in member countries, but **does not result** in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html>.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, <http://www.stopfakes.gov>. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER Title 35, United States Code, Section 184 Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the

national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Bureau of Industry and Security, Department of Commerce (15 CFR parts 730-774); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

116

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):		
HELICON THERAPEUTICS, INC. 1 Bioscience Park Drive Farmingdale, NY 11735 US		
hereby appoints (appoint) the following person as:	☒ agent(s)	common representative
Name and address (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)		
PELTO, Don; WINGER, C. Rachal Sheppard Mullin Richter & Hampton LLP 1300 I Street, NW 11 th Floor East Washington, DC 20005 USA		
to represent the undersigned before	☒	all the competent International Authorities the International Searching Authority only the International Preliminary Examining Authority only
in connection with the international application identified below:		
Title of the invention: INDOLONE COMPOUNDS USEFUL TO TREAT COGNITIVE IMPAIRMENT		
Applicant's or agent's file reference: 43373-0003.PCT		
International application number (if already available): PCT/US06/046826		
filed with the following Office <u>US</u> as receiving Office and to make or receive payments on behalf of the undersigned.		
Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):		
_____ Thomas P. Blackburn, Ph.D., D.Sc. Helicon Therapeutics, Inc., Acting CEO & Vice President		
Date: _____		



No. 08-070067- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Diego
Firma Responsable

Fecha

Julio 08/08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

P1284 118

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	08 70067
	Solicitud internacional	PCT/US2006/046826
	Fecha inicio fase nacional	09/07/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9716

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 5. JUL. 2008
adpall