



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRAZENECA AB, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio SUECIA

Departamento o Estado _____

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad SÖDERTÄLJE Teléfono 46 8 553 28820

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá D.C., Colombia

Ciudad BOGOTA D.C. Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) David Gurley y James Rosamond

Identificación _____

Dirección Los dos en: 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850, Estados Unidos de América.

Ciudad Wilmington Teléfono 46 8 553 28820

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "NUEVOS COMPUESTOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País SE (32) Fecha 03-11-99 (31) No. Solicitud 9903998-4

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

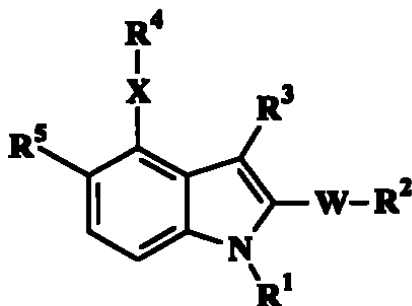
3 MAYO 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61K 31/404

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Un compuesto de la fórmula I



C₂-C₄, (CH₂)_n, aril, CN, NO₂, CF₃, OR¹², NR¹², R¹³ y , COOR¹², R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ independientemente representan hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril, o heteroaril; o R¹⁰ y R¹¹ juntos y/o R¹² y R¹³ independientemente representan (CH₂)_jY(CH₂)_k; Y representa oxígeno, azufre, NR¹⁴, o un enlace; j es 2-4; k, m, n, p, q, t, y u son independientemente 0-2; R¹⁴ representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril o heteroaril o un enantiómero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los procesos para prepararlos, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, especialmente para el tratamiento y la prevención de condiciones asociadas con las reducciones en la neurotransmisión nicotínica. Los compuestos de la invención mejoran la eficacia de los agonistas en los receptores nicotínicos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C.	☐
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista: SI	
Copia certificada de la primera solicitud: 9903998-4 de 03-11-99	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple LIC-090-2000 de 19-10-00 de Gabriel Rueda Chadid.-	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad.	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSÉ ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00043137 00000000

Folios: 112

Fecha (REC): 2000-11-01 16:20:54

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAD/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,283
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	28999950	4,492,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: Info@slc.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

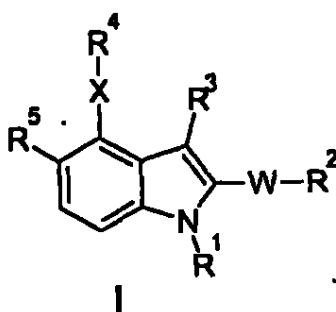
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

NUEVOS COMPUESTOS

Resumen: Objeto y Finalidad de la Invención

Un compuesto de la fórmula I



en donde

R^1 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 , alquinil C_2-C_4 , o $(Cl)_{1/2}Ar$; W representa $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NR^8$, o un enlace; R^2 representa hidrógeno, Ar, o $(CH_2)_pCH[(CH_2)_qR^7](CH_2)_tR^8$; o juntos R^2 y R^8 representan $(CH_2)_jY(CH_2)_k$; R^3 y R^5 independientemente representan hidrógeno, halógeno, o alquil C_1-C_4 ; X representa oxígeno, o NH; R^4 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , $(CH_2)_uAr$, R^9CO , o R^9SO_2 ; R^6 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , aril, o heteroaril; o R^2 y R^8 juntos representan $(CH_2)_jY(CH_2)_k$; R^7 y R^8 independientemente representan hidrógeno, halógeno, CN, $-C\equiv CH$, N_3 , CF_3 , NO_2 , Ar, OR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $C(=O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, o $NR^{10}SO_2R^{11}$; R^8 representa alquil C_1-C_4 , o Ar, Ar representa fenil, naftil, o un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene 0-3 nitrógenos, 0-1 azufres y 0-1 oxígenos; Ar es opcionalmente sustituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre: hidrógeno, halógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 , alquinil C_2-C_4 ,

$(CH_2)_n$, aril, CN, NO₂, CF₃, OR¹², NR¹², R¹³ y , COOR¹², R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³
 independientemente representan hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril, o
 heteroaril; o R¹⁰ y R¹¹ juntos y/o R¹² y R¹³ independientemente
 representan (CH₂)_jY(CH₂)_k; Y representa oxígeno, azufre, NR¹⁴, o un
 enlace; j es 2-4; k, m, n, p, q, t, y u son independientemente 0-2; R¹⁴
 representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril o heteroaril o un enantiómero
 del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los
 procesos para prepararlos, las composiciones farmacéuticas que los
 contienen y su uso en terapia, especialmente para el tratamiento y la
 prevención de condiciones asociadas con las reducciones en la
 neurotransmisión nicotínica. Los compuestos de la invención mejoran
 la eficacia de los agonistas en los receptores nicotínicos.

NUEVOS COMPUESTOS

La presente invención se relaciona con novedosos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia. Los compuestos novedosos referidos son moduladores positivos de agonistas del receptor nicotínico, dicho modulador positivo tiene la capacidad de incrementar la eficacia de dichos agonistas del receptor nicotínico.

Técnica Antecedente

Los receptores colinérgicos normalmente enlazan la acetilcolina neurotransmisora endógena (A Ch), permitiendo así la apertura de canales iónicos. Los receptores A ch en el sistema nervioso central de los mamíferos pueden dividirse en los subtipos muscarínico (mAChR) y nicotínico (nAChR) basándose en las actividades agonistas de la muscarina y de la nicotina, respectivamente. Los receptores acetilcolina nicotínicos son canales iónicos de ligando abierto que contienen cinco subunidades (para revisar, ver Colquhoun et al. (1997) *Advances in Pharmacology* (Avances en Farmacología) 39, 191-220; Williams et al. (1994) *Drug News & Perspectives* 7, 205-223; Doherty et al. (1995) *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 30, 41-50). Miembros de la familia genética nAChR han sido divididos en dos grupos basados en sus secuencias; los miembros de un grupo son considerados subunidades β , mientras que los de un segundo grupo son clasificados como subunidades α (para revisar, ver Karlin & Akabas (1995) *Neuron* 15, 1231-1244; Sargent (1993) *Annu. Rev. Neurosci.* 16,

403-443). Tres de las subunidades α , $\alpha 7$, $\alpha 8$ y $\alpha 9$, forman receptores funcionales cuando se expresan solos y de esta manera presumiblemente forman receptores homooligoméricos.

Un modelo de estado de transición alostérica del nAChR involucra por lo menos un estado en reposo, un estado activado y un estado de canal cerrado "desensibilizado" (Williams et al., *supra*; Karlin & Akabas, *supra*). Diferentes ligandos nAChR pueden así estabilizar diferencialmente el estado conformacional al cual se unen preferencialmente. Por ejemplo, los agonistas Ach y (-)-nicotina estabilizan los estados activos y los desensibilizados.

Los cambios de la actividad de los receptores nicotínicos han sido implicados en un número de enfermedades. Algunas de estas, p. e., miastenia gravis y ADNFLE (epilepsia de lóbulo frontal nocturna dominante autosomal) (Kuryatov et al., (1997) J. Neurosci. 17(23):9035-47), son asociadas con reducciones en la actividad de transmisión nicotínica tanto mediante una disminución en el número receptor o por una desensibilización incrementada, un proceso por el cual los receptores se vuelven insensibles al agonista. Las reducciones en los receptores nicotínicos también han generado hipótesis relacionadas con la ocurrencia de déficits cognitivos vistos en las enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia (Williams et al., *supra*). Los efectos de la nicotina del tabaco son también mediados por receptores nicotínicos. La actividad aumentada de los receptores nicotínicos puede reducir el deseo de fumar.

El uso de compuestos que aporten receptores nicotínicos acetilcolina en el tratamiento de un rango de desórdenes que involucren una función colinérgica reducida tales como la enfermedad de Alzheimer, los desórdenes cognitivos o de la atención, los desórdenes de déficit de la atención por hiperactividad, ansiedad,

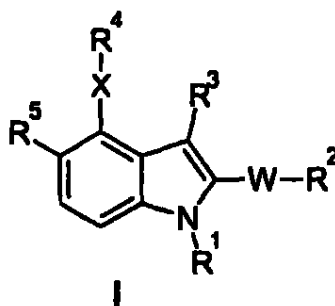
depresión, cesación de fumar, neuroprotección, esquizofrenia, analgesia, síndrome de Tourette, y enfermedad de Parkinson ha sido discutido en McDonald et al., (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Capítulo 5 en Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50. Academic Press Inc., Sandiego, CA; y en Williams et al., *supra*.

Sin embargo, el tratamiento con agonistas del receptor nicotínico que actúen en el mismo sitio que ACh es problemático porque ACh no solo activa sino también bloquea la actividad receptora mediante procesos que incluyen la desensibilización (para revisar, ver Ochoa et al., (1989) Cellular and Molecular Neurobiology 9, 141-178) y el bloqueo no competitivo (bloqueo de canal abierto); Forman & Miller (1988) Biophysical Journal 54(1):149-58. Más aún, aparentemente la actividad prolongada induce una inactivación duradera. En los receptores nicotínicos en general, y como nota particular, en el receptor $\alpha 7$ nicotínico, la desensibilización limita la duración de la corriente durante la aplicación del agonista.

Revelación de la Invención

Se ha encontrado sorprendentemente que ciertos compuestos pueden mejorar la eficacia de los agonistas en los receptores nicotínicos. Se cree que los compuestos que tienen este tipo de acción (referidos de aquí en adelante como "moduladores positivos") serán particularmente útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con las reducciones en la transmisión nicotínica. En un ambiente terapéutico tales compuestos podrían restaurar la comunicación interneuronal normal sin afectar el perfil temporal de la activación. Además, estos no producirían inactivación duradera como en la aplicación prolongada del agonista.

De acuerdo con la invención se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I:



donde:

R^1 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 , alquinil C_2-C_4 , o $(CH_2)_nAr$;

W representa $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NR^8$, o un enlace;

R^2 representa hidrógeno, Ar, o $(CH_2)_pCH[(CH_2)_qR^7](CH_2)_kR^8$; o juntos R^2 y R^8 representan $(CH_2)_jY(CH_2)_k$;

R^3 y R^5 independientemente representan hidrógeno, halógeno, o alquil C_1-C_4 ;

X representa oxígeno, o NH;

R^4 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , $(CH_2)_uAr$, R^9CO , o R^9SO_2 ;

R^6 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , aril, o heteroaril; o R^2 y R^6 juntos representan $(CH_2)_jY(CH_2)_k$;

R^7 y R^8 independientemente representan hidrógeno, halógeno, CN, $-C\equiv CH$, N_3 , CF_3 , NO_2 , Ar, OR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, o $NR^{10}SO_2R^{11}$.

R^9 representa alquil C_1-C_4 , o Ar;

Ar representa fenil, naftil, o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 0-3 nitrógenos, 0-1 azufres y 0-1 oxígenos;

Ar es opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre: hidrógeno, halógeno, alquil

C₁-C₄, alquenil C₂-C₄, alquinil C₂-C₄, (CH₂)_n aril, CN, NO₂, CF₃ OR¹², NR¹² R¹³ y , COOR¹²;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ independientemente representan hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril, o heteroaril; o R¹⁰ y R¹¹ juntos y/o R¹² y R¹³ independientemente representan (CH₂)_jY(CH₂)_k;

Y representa oxígeno, azufre, NR¹⁴, o un enlace;

j es 2-4;

k, m, n, p, q, t, y u son independientemente 0-2;

R¹⁴ representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril o heteroaril o un enantiómero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, aumentan la eficacia de los agonistas en los receptores nicotínicos.

Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos de la Fórmula I, donde;

R⁴ representa hidrógeno, metil, o bencil;

R¹ representa hidrógeno, o metil;

R³ y R⁵ independientemente representan hidrógeno;

W representa un enlace;

X representa oxígeno;

R² representa hidrógeno, metil; (4-bencil)oxazolin-2-il, o A;

A representa COOR¹⁶, o CONR¹⁶R¹⁷;

R¹⁵ representa hidrógeno, o CH₂CH₃;

R¹⁶ representa hidrógeno, o alquil C₁-C₄;

R¹⁷ representa alquil C₁-C₄, (CH₂)_n-Fenil-Y, o CHR¹⁸CHR¹⁹-Z;

R¹⁸ representa hidrógeno, fenil, o bencil;

R¹⁹ representa hidrógeno, o bencil;

R²⁰ representa bencil;

Y representa hidrógeno, Cl, N(CH₃)₂, o fenil;

Z representa Cl, OH, F, N₃, o NH₂;

n es 0-4;

o un enantiómero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los compuestos preferidos de la invención incluyen los siguientes:

Etil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato;
 4-Hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-ácido carboxílico ;
N-Feniletil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-Metil-*N*-Feniletil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(4-Dimetilaminobencil)4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(4-Clorobencil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-Bencil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(4-Fenilbutil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(3-Fenilpropil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-Fenil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(4-Clorofenil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(3-Bifenil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-Etil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
 4-Hidroxi-1-metil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1*H*-indol,
N-(1-Fluorometil-2-feniletil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
 (*R*)-*N*-(2-Hidroxi-1-feniletil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
 (*S*)-*N*-(2-Azido-1-benciletil)-4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(2-Fluoroetil)-4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
 (*R*)-*N*-(2-Fluoro-3-fenilpropil)- 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
 o un enantiómero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

A menos que se indique otra cosa, los grupos alquil C₁-C₄ referidos aquí, e.g., metil, etil, n-propil, n-butil, i-propil, i-butil, t-butil, s-butil, pueden ser de cadena recta o ramificada, y los grupos alquil C₃-C₄ pueden ser también cíclicos, p.e., ciclopropil, ciclobutil.

A menos que se indique otra cosa, los grupos alquenil C₂-C₄ referidos aquí pueden contener uno o dos enlaces dobles, e.g., etenil, i-propenil, n-butenil, i-butenil, alil, 1,3-butadienil.

A menos que se indique otra cosa, los grupos alquínico C_2-C_4 referidos aquí tienen un enlace triple, e.g., etinil, propinil, 1- o 2-butinil.

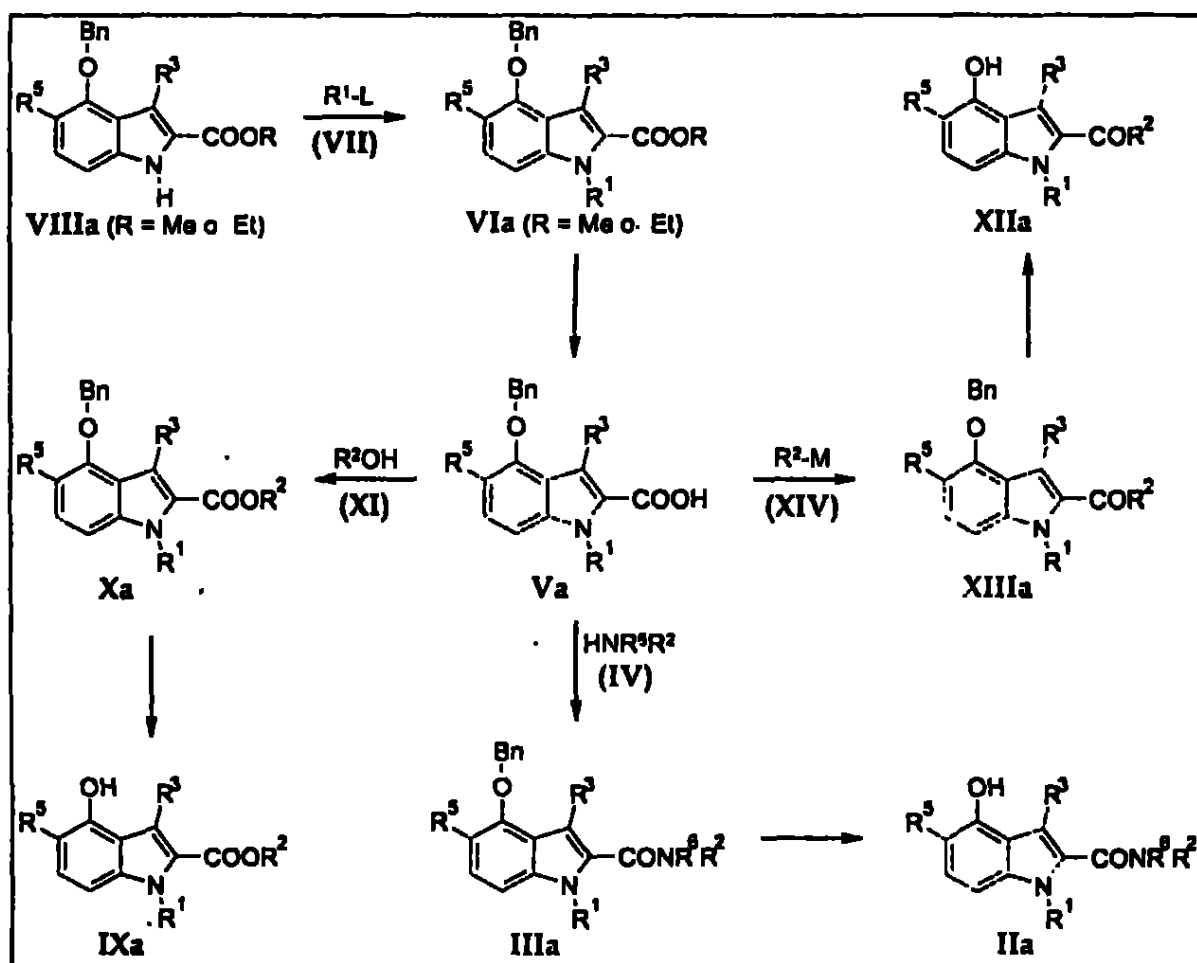
Los halógenos referidos aquí pueden ser fluor, cloro, bromo, o yodo.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que pueden ser menos tóxicos, ser más eficaces, tener una actividad más prolongada, tienen un rango de actividad mayor, son más potentes, producen menos efectos colaterales, son más fácilmente absorbidos o tienen otras propiedades farmacológicas útiles.

Métodos de Preparación

En los esquemas de reacción y el texto que sigue R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , W, y X, a menos que se indique otra cosa, son como se define arriba para la fórmula I. Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los métodos planteados en los esquemas I, II y III.

El esquema 1 presenta los métodos generales para la preparación de los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa OH y W representa $CONR^5$ (fórmula IIa), COO (fórmula IXa) o CO (fórmula XIIa) a partir de un intermedio común de la fórmula Va donde XR^4 representa OBn (Bn refiriéndose a bencilo), W representa COO y R^2 representa hidrógeno. Los otros sustituyentes R^1 , R^3 , R^5 , son como se definieron para la fórmula I.



Esquema I.

Los compuestos de la fórmula IIa pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula IIIa, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa OBn y W representa $CONR^6$, mediante hidrogenación catalítica con una fuente de hidrógeno adecuada en un solvente adecuado. Catalizadores adecuados incluyen negro paladio y paladio sobre carbón. Fuentes de hidrógeno adecuadas incluyen gas hidrógeno y 1,4-ciclohexadieno. Solventes adecuados incluyen etanol (EtOH), acetato de etilo (EtOAc), agua, y tetrahidrofuran (THF). La reacción es preferiblemente realizada a una temperatura de 20-50 °C, una presión de 1-4 atmósferas (101.325 Pa –

17

405.300 Pa) y más preferiblemente a temperatura ambiente y presión con 1,4-ciclohexadieno o a temperatura ambiente y una presión de 3 atmósferas (303.975 Pa) con gas hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula IIIa pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula Va, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa OBn, W representa COO, y R^2 representa hidrógeno, por reacción con un compuesto de la fórmula IV, donde R^2 y R^6 son como se definieron para la fórmula I, en presencia de un agente que forme un enlace amida en un solvente adecuado. Agentes que formen enlaces amida adecuados incluyen (a) carbodiimidas tal como dicitohexilcarbodiimida y diisopropilcarbodiimida, (b) carbodiimidas con aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y N-hidroxi succinimida (HOSu), y (c) sales de fosfonio y uronio tales como BOP, PyBOP, HBTU, y TBTU (benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, benzotriazol-1-iloxitrispirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato, 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato, y 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato; respectivamente) en presencia de una base amina terciaria tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina (TEA). Solventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), trifluoroetanol (TFE), acetonitrilo (ACN), THF, diclorometano (DCM), cloroformo y EtOAc. La reacción es preferiblemente realizada a una temperatura de 0-50 °C y más preferiblemente a una temperatura ambiente. Alternativamente, los compuestos de la fórmula IIIa pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula Va por reacción con agente que forme un cloruro de ácido tal como cloruro de tionilo ($SOCl_2$) seguido por reacción con un compuesto de la fórmula IV en presencia de una base y un solvente adecuados. Los compuestos de la fórmula IV están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula IIa pueden prepararse secuencialmente a partir de los compuestos de la fórmula Va por (1) clivaje reductivo del grupo bencilo por el método descrito dos párrafos arriba, (2) activación del carboxilo por 5-30 min con un agente que forme un enlace amida a o b como se describe en el párrafo arriba; y (3) amidación con compuestos de la fórmula IV. Las condiciones de reacción are de acuerdo con aquellos que se describen en los dos párrafos precedentes.

Los compuestos de la fórmula Va pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula VIa, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa OBn, W representa COO, y R^2 representa R que es metil o etil, por hidrólisis con una base adecuada en un solvente adecuado. Bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de litio (LiOH) y hidróxido de cesio (CsOH). Solventes adecuados incluyen MeOH acuoso, ETOH acuoso y THF acuoso. La reacción es preferiblemente realizada a una temperatura de 0-50 °C y más preferiblemente a una temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula VIa pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula VIIIa, que representan los compuestos de la fórmula I donde R^1 representa hidrógeno, XR^4 representa OBn, W representa COO, y R^2 representa R que es metil o etil, por reacción en un solvente adecuado con una base adecuada seguido por tratamiento con un compuesto de la fórmula VII, donde R^1 se define en la fórmula I y L es un grupo saliente adecuado. Bases adecuadas incluyen hidruro de sodio (NaH), hidruro de potasio (KH), terc-butóxido de potasio (KOtBu), diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LHMDS) y amida de sodio ($NaNH_2$). Grupos salientes adecuados incluyen halógeno, triflato (TfO), metanosulfonato (MsO) y *p*-toluenosulfonato (pTsO). Solventes adecuados para la reacción incluyen DMF, NMP, ACN, y THF. La reacción es preferiblemente

realizada a una temperatura de 0-50 °C y más preferiblemente a una temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula VII y VIII están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica.

Los compuestos de la fórmula IXa pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula Xa, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa OBn y W representa COO, de acuerdo con un procedimiento análogo descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula IIa.

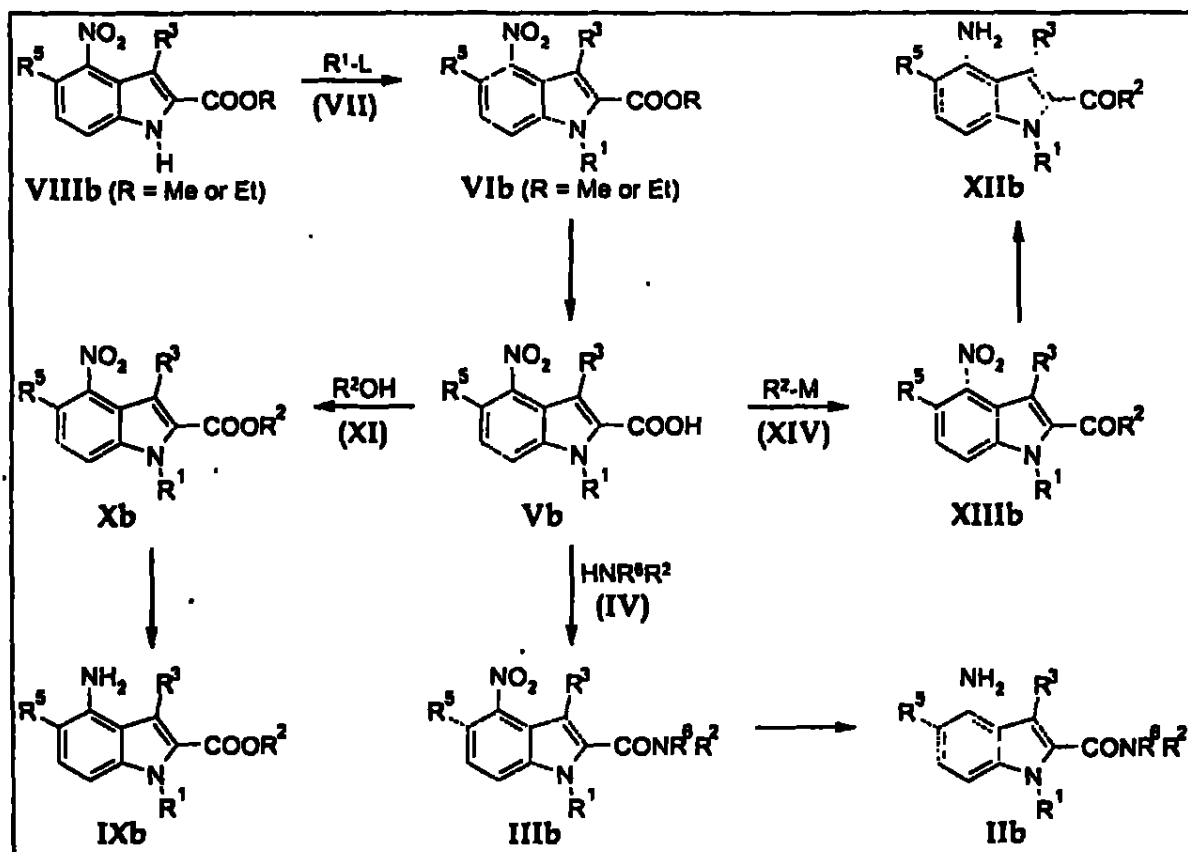
Los compuestos de la fórmula Xa pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula Va, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa OBn, W representa COO, y R^2 representa hidrógeno, por reacción con un agente que forme un cloruro de ácido tal como $SOCl_2$ seguido por reacción con un alcohol de la fórmula XI, donde R^2 es como se definió para la fórmula I, en presencia de una base y un solvente adecuados. Bases adecuadas incluyen DIEA, TEA, piridina, bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y carbonato de sodio (Na_2CO_3). Solventes adecuados incluyen THF, DCM, cloroformo, benceno, tolueno y EtOAc. La reacción es preferiblemente realizada a una temperatura de 0-100 °C y más preferiblemente a temperatura ambiente mientras que el paso anterior que forma el cloruro de ácido es preferiblemente realizado en un solvente de reflujo tal como benceno, cloroformo o $SOCl_2$ limpio. Alcoholes de la fórmula XI están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica.

Los compuestos de la fórmula XIa pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula XIIa, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa OBn y W representa CO, de acuerdo con un procedimiento análogo descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula IIa.

14

Los compuestos de la fórmula Xlla pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula Va, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa OBn, W representa COO, y R^2 representa hidrógeno, por reacción en un solvente adecuado con un compuesto organometálico de la fórmula XIV, donde R^2 es como se definió para la fórmula I y M representa un metal tal como magnesio o preferiblemente litio. Solventes adecuados incluyen eter, 1,2-dimetoxietano, THF y 1,4-dioxano. La reacción es preferiblemente realizada a una temperatura de 0-100 °C y más preferiblemente a una temperatura de 25-60 °C. Compuestos organometálicos de la fórmula XIV están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica.

El esquema II presenta los métodos generales para la preparación de los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa NH_2 y W representa $CONR^6$ (fórmula IIb), COO (fórmula IXb) o CO (fórmula XIb) a partir de un intermedio común de la fórmula Vb donde XR^4 representa NO_2 , W representa COO, y R^2 representa hidrógeno. Los otros sustituyentes, R^1 , R^3 y R^5 , son como se definieron para la fórmula I.



Esquema II.

Los compuestos de la fórmula IIb pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula IIIb, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa NO_2 y W representa $CONR^8$, por reacción con un agente reductor adecuado en un solvente adecuado. Agentes reductores adecuados incluyen gas hidrógeno con paladio sobre carbón, polvo de zinc con ácido acético (HOAc) o ácido clorhídrico (HCl), o polvo de hierro con HOAc. Solventes y co-solventes adecuados incluyen EtOH, HOAc y agua. La reacción es preferiblemente realizada a una temperatura de 25-120 °C.

Los compuestos de la fórmula IIIb pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula Vb, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa NO_2 , W representa COO, y R_2

16

representa hidrógeno, por reacción con un compuesto de la fórmula IV, donde R^2 y R^6 son como se definieron para la fórmula I, de acuerdo con un procedimiento análogo descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula IIIa.

Los compuestos de la fórmula Vb pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula Vlb, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa NO_2 , W representa COO, y R^2 representa R que es metil o etil, de acuerdo con un procedimiento análogo descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula Va.

Los compuestos de la fórmula Vlb pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula VIIIb, que representan los compuestos de la fórmula I donde R^1 representa hidrógeno, XR^4 representa NO_2 , W representa COO, y R^2 representa R que es metil o etil, por reacción en un solvente adecuado con una base adecuada seguido por tratamiento con un compuesto de la fórmula VII, donde R^1 se define como en la fórmula I y L es un grupo saliente adecuado, de acuerdo con un procedimiento análogo descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula VIa. Los compuestos de la fórmula VIIIb están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica.

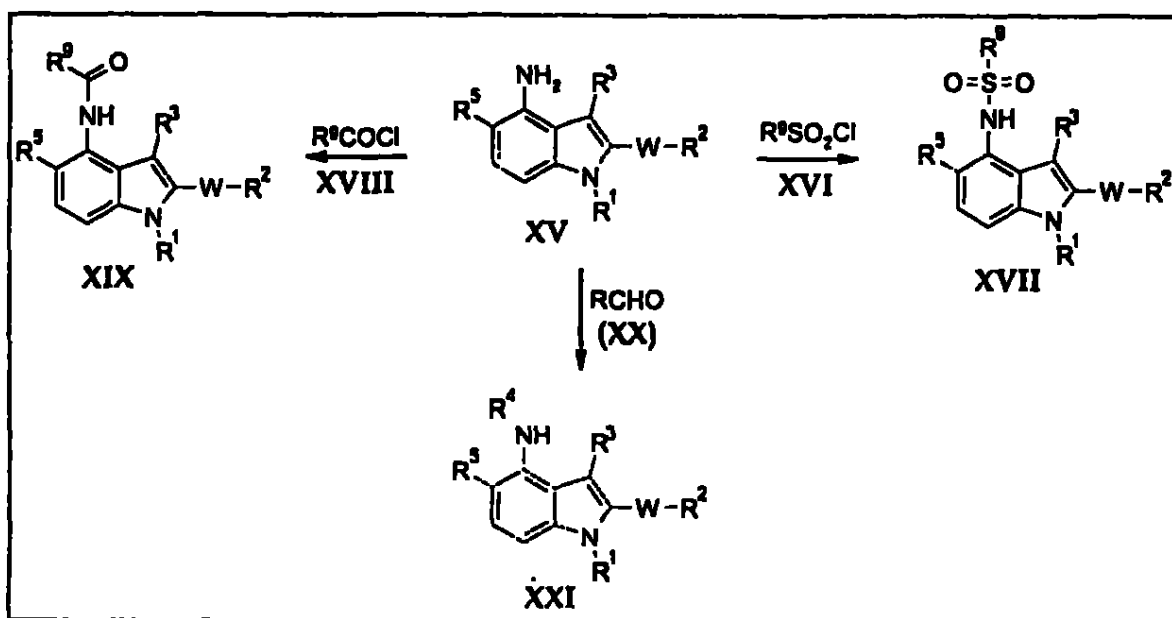
Los compuestos de la fórmula IXb pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula Xb, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa NO_2 and W representa COO, de acuerdo con un procedimiento análogo descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula IIb.

Los compuestos de la fórmula Xb pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula Vb, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa NO_2 , W representa COO, y R^2

representa hidrógeno, por reacción con un agente que forme un cloruro de ácido tal como SOCl_2 seguido por reacción con un alcohol de la fórmula XI, donde R^2 es como se definió para la fórmula I, de acuerdo con un procedimiento análogo descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula Xa.

Los compuestos de la fórmula XIIb pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula XIIIb que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa NO, y W representa CO, de acuerdo con un procedimiento análogo descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula IIb.

Los compuestos de la fórmula XIIIb pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula Vb, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa NO_2 , W representa COO, y R^2 representa hidrógeno, por reacción en un solvente adecuado con un compuesto organometálico de la fórmula XIV, donde R^2 es como se definió para la fórmula I y M representa a metal tal como magnesio o preferiblemente litio, de acuerdo con un procedimiento análogo descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula XIIIa.



Esquema III.

16

El esquema III presenta los métodos generales para la preparación de los compuestos de la fórmula I donde X representa NH y R⁴ representa R⁹SO₂ (fórmula XVII), R⁹CO (fórmula XIX), o R⁴ (fórmula XXI) a partir de un intermedio común de la fórmula XV donde XR⁴ representa NH₂. Los otros substituyentes, R¹, W, R², R³ y R⁵, son como se definieron para la fórmula I. Los compuestos de la fórmula XV pueden prepararse por métodos presentados en el Esquema II.

Los compuestos de la fórmula XVII pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula XV, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR⁴ representa NH₂, por reacción con un cloruro de sulfonilo de la fórmula XVI, donde R⁹ es como se definió para la fórmula I, en presencia de una base y un solvente adecuados. Bases adecuadas incluyen DIEA, TEA, piridina, NaHCO₃ y Na₂CO₃. Solventes adecuados incluyen THF, DCM, cloroformo, benceno, tolueno y EtOAc. La reacción es preferiblemente realizada a temperatura de 0-100 °C y más preferiblemente a una temperatura de 25-50 °C. Los compuestos de la fórmula XVI están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica.

Los compuestos de la fórmula XIX pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula XV, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR⁴ representa NH₂, por reacción con un cloruro de ácido de la fórmula XVIII, donde R⁹ es como se definió para la fórmula I, en presencia de una base y un solvente adecuados. Bases adecuadas incluyen DIEA, TEA, piridina, NaHCO₃ y Na₂CO₃. Solventes adecuados incluyen THF, DCM, cloroformo, benceno, tolueno y EtOAc. La reacción es preferiblemente realizada a una temperatura de 0-100 °C y más preferiblemente a una temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula XVIII están disponibles comercialmente o

18

pueden prepararse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica.

Los compuestos de la fórmula XXI pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula XV, que representan los compuestos de la fórmula I donde XR^4 representa NH_2 , por reacción con un aldehído de la fórmula XX, donde R representa alquil C_1-C_3 , Ar, o CH_2Ar , en presencia de un agente reductor y un solvente adecuados. Agentes reductores adecuados incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, zinc y HCl, y hidrógeno y un catalizador adecuado. Un catalizador adecuado incluye óxido de platino o Raney níquel. Solventes adecuados incluyen EtOH, EtOH acuoso, agua y THF. La reacción es preferiblemente realizada a una temperatura de 20-100 °C y más preferiblemente a una temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula XX están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica.

Cuando sea necesario, los grupos hidroxilo, amino u otros grupos reactivos pueden protegerse empleando un grupo protector como se describe en el texto estándar, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P. G. M. Wuts, 1999, J Wiley & Sons, Inc.

Las reacciones descritas arriba, a menos que se establezca otra cosa, se realizan usualmente a una presión de una a tres atmósferas (101.325 Pa – 303.975 Pa), preferiblemente a presión ambiental (aproximadamente una atmósfera = 101.325 Pa).

A menos que se establezca otra cosa, las reacciones descritas arriba se realizan bajo una atmósfera inerte, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de la invención y los intermedios pueden aislarse de sus mezclas de reacción mediante técnicas estándar.

Las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula I que puedan ser mencionados incluyen sales de ácidos minerales, por ejemplo, las sales clorhidratos y bromhidratos; las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como las sales formato, acetato, maleato, benzoato, tritrato, y fumarato. Las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula I pueden formarse por reacción de la base libre o una sal, enantiómero o un derivado protegido del mismo, con uno o más equivalentes del ácido apropiado. La reacción puede realizarse en un solvente o medio en el cual la sal es insoluble o en un solvente en el cual la sal es soluble, p. e., agua, dioxano, etanol, tetrahidrofurano o eter dietil, o una mezcla de solventes, que puedan ser removidos al vacío o mediante secado por congelación. La reacción puede ser un proceso metatético o puede realizarse en una resina de intercambio iónico.

Los compuestos de la fórmula I existen en formas tautoméricas o enantioméricas, todas incluidas dentro del alcance de la invención. Los varios isómeros ópticos pueden aislarse por separación de una mezcla racémica de los compuestos empleando técnicas convencionales, p.e., cristalización fraccional, o HPLC quirál. Alternativamente los enantiómeros individuales pueden hacerse por reacción de los materiales de inicio activos ópticamente apropiados bajo condiciones de reacción que no causen racemización.

Los compuestos de la fórmula I, o un enantiómero del mismo, o sales del mismo farmacéuticamente aceptables, pueden ser usadas por sí solos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para administración parenteral o enteral. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye preferiblemente, menos del 80% y más preferiblemente

21

menos del 50% en peso de un compuesto de la invención en mezcla con un diluyente o portador inerte farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de diluyentes o portadores son:

- Para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco, ácido esteárico; para cápsulas: ácido tartárico o lactosa;
- Para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales; para supositorios: aceites o ceras naturales o endurecidos.

También se presenta un proceso para la preparación de tal composición farmacéutica, que comprende la mezcla de los ingredientes.

Debe entenderse que una composición farmacéutica que comprende un modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico junto con un portador farmacéuticamente aceptable, donde dicho modulador positivo tiene la capacidad de incrementar la eficacia de dicho agonista receptor. Para propósitos de la presente invención, el término "modulador positivo" o "modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico" se entenderá como un compuesto que tiene la capacidad de incrementar la eficacia máxima de un agonista del receptor nicotínico.

Debe entenderse que la invención incluye composiciones que comprenden un modulador positivo como la única sustancia activa, modulando así la actividad de los agonistas del receptor nicotínico endógenos tales como la acetilcolina o la colina, o un modulador positivo administrado junto con un agonista del receptor nicotínico. De manera que, dichas composiciones farmacéuticas que contienen un modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico, pueden además comprender un agonista del receptor nicotínico.

22

En una forma preferida de la invención, el dicho agonista del receptor nicotínico es un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico. Ejemplo de un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico es (-)-Espiró[1-Azabíciclo[2.2.2.]Octano-3,5*-Oxazolidina]-2*-Ona. Varios agonistas del receptor $\alpha 7$ nicotínico se conocen en la técnica, p.e., en WO 96/06098, WO 97/30998 y WO 99/03859.

En otro aspecto adicional de la invención se presenta un método para el tratamiento de una condición asociada con la transmisión reducida de la nicotina, mediante la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad médicamente efectiva de un modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico, donde dicho modulador positivo tiene la capacidad de incrementar la eficacia de dicho agonista del receptor nicotínico.

Deberá entenderse que los métodos de tratamiento de esta invención incluyen un modulador positivo como la única sustancia activa, modulando así la actividad de los agonistas del receptor nicotínico endógenos tal como la acetilcolina o la colina, o un modulador positivo administrado junto con un agonista del receptor nicotínico.

En otra forma preferida de la invención, dicho método de tratamiento incluye un agonista del receptor nicotínico, que un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico. Ejemplo de un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico es (-)-Espiró[1-Azabíciclo[2.2.2.]Octano-3,5*-Oxazolidina]-2*-Ona. Varios agonistas del receptor $\alpha 7$ nicotínico se conocen en la técnica, p.e., en WO 96/06098, WO 97/30998 y WO 99/03859.

Utilidad

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una condición asociada con la transmisión reducida del receptor nicotínico o una condición asociada con la densidad nicotínica reducida que podría ser una de las enfermedades o condiciones mencionadas abajo, el cual comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de acuerdo con la invención.

Deberá entenderse que el uso incluye las composiciones que comprenden un modulador positivo como la única sustancia activa, modulando así la actividad de los agonistas del receptor nicotínico, o un modulador positivo en combinación con un agonista del receptor nicotínico. De esta manera, dicho uso de composiciones farmacéuticas que contengan un modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico puede, además contener un agonista del receptor nicotínico.

En una forma preferida de la invención, el uso de dicho agonista del receptor nicotínico está representado por un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico. Ejemplo de un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico es (-)-espiro[1-Azabicyclo[2.2.2.]Octano-3,5*-Oxazolidina]-2*-Ona. Varios agonistas del receptor $\alpha 7$ nicotínico se conocen en la técnica, p.e., en WO 96/06098, WO 97/30998 y WO 99/03859.

Ejemplos de enfermedades o condiciones incluyen esquizofrenia, manía o depresión maníaca, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de la atención, pérdida de la memoria, Demencia de Lewy Body, Desorden de Déficit de la Atención por Hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, jetlag (aturdimiento posterior a un largo viaje en avión), adicción a la nicotina (incluyendo la resultante a la exposición de productos que contengan nicotina).

24

Deberá entenderse que dicho modulador positivo puede ser administrado con el propósito de actuar como agonista del receptor nicotínico endógeno tal como la acetilcolina o la colina, o en combinación con un agonista del receptor nicotínico exógeno.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un compuesto para el tratamiento o prevención de una condición o desorden como se ejemplifica arriba que surge de una disfunción de la neurotransmisión del receptor acetilcolina nicotínico en un mamífero, preferiblemente un humano, las composiciones que comprenden tanto un modulador positivo como la única sustancia activa, modulando así la actividad de los agonistas del receptor nicotínico endógenos, como también un modulador positivo en combinación con un agonista del receptor nicotínico. De esta manera, dicho uso de composiciones farmacéuticas que contengan un modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico puede, además contener un agonista del receptor nicotínico, efectivo en el tratamiento o prevención de tal desorden o condición y contener un portador inerte farmacéuticamente aceptable.

Métodos Experimentales

La actividad de los compuestos de la invención puede medirse en las pruebas que se presentan abajo:

(a) Registro de corriente de oocito *Xenopus*

El oocito *Xenopus* ha presentado un medio poderoso para evaluar la función de las proteínas que se cree que son subunidades de canales iónicos de ligando abierto. La inyección de RNA transcrito de clones de cDNA que codifican las subunidades receptoras apropiadas, o la inyección de cDNA en que la secuencia de codificación se coloca corriente abajo de un promotor, resulta en la

aparición de canales iónicos de ligando abierto funcionales en la superficie del oocito (ver p.e., Boulter et al. ,(1987) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 84, 7763-7767).

Consecuentemente, una técnica conveniente para evaluar el mejoramiento de la eficacia nicotínica es el registro con abrazadera de voltaje con dos electrodos de los oocitos *Xenopus* que expresen receptores $\alpha 7$ nicotínicos de cRNA.

Se anestesiaron ranas *Xenopus laevis* (*Xenopus* I, Kalamazoo, MI) usando tricaina al 0.15%. Los oocitos fueron removidos a una solución OR2 (NaCl 82 mM, KCl 2.5 mM, HEPES 5 mM, NaH_2PO_4 1.5 mM, MgCl_2 1 mM, EDTA 0.1 mM; pH 7.4). Los oocitos se desfolicularon por incubación en OR2 25 ml que contenía colagenasa 1 A al 0.2% (Sigma) dos veces por 60 min en una plataforma vibrante a 1 Hz y se almacenaron en medio Leibovitz's L-15 (gentomicina 50 $\mu\text{g/ml}$, penicilina 10 Unidades/ml, y estreptomicina 10 $\mu\text{g/ml}$). Aproximadamente 50 ng de cRNA se inyectaron en cada oocito al día siguiente. Se sintetizó cRNA de cDNA usando una Máquina de Mensajes (comprada en Abion).

La solución de registro externa consistió de NaCl 90 mM, KCl 1 mM, MgCl_2 1 mM, BaCl_2 1 mM, HEPES 5 mM; pH 7.4. El registro por abrazadera de voltaje con dos electrodos se realizó usando un amplificador de abrazadera de Oocito (OC 725C; Warner Instrument, Hamden, CT). Los oocitos se conectaron con dos electrodos de resistencia de punta de 1-2 M Ω cuando se llenaron con KCl 3M.

Los registros comenzaron cuando el potencial de membrana se estabilizó en potenciales negativos a -20 mV (los potenciales de membrana en reposo son menos negativos cuando Ba^{++} reemplaza el Ca^{++} en soluciones de baño). El potencial de membrana se frenó a -80

mV. Ach se adquirió en Sigma. Los oocitos se rociaron continuamente (5 ml/min) con solución de registro con o sin Ach.

La amplitud de corriente se midió desde la línea de base hasta el pico. Los valores EC_{50} , efecto máximo las pendientes de Hill se estimaron para ajustar los datos a una ecuación logística usando un Prisma GraphPad (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Los incrementos en la eficacia del agonista inducida por un modulador positivo pueden calcularse de dos maneras:

(1) El porcentaje de potenciación de la amplitud de corriente que se define como $100(I_m - I_c)/I_c$

donde I_m es amplitud de corriente en presencia de modulador y I_c es la corriente en ausencia del modulador.

(2) El porcentaje de potenciación del "área bajo la curva" de una traza de agonista, que es la integración de la corriente neta en el tiempo. El área bajo la curva es una representación común del flujo iónico total a través del canal.

(b) Imagen del flujo de Ca^{2+}

La imagen del flujo de Ca^{2+} a través de receptores $\alpha 7$ nAChR expresados transientemente en una línea celular es otro medio para evaluar la actividad moduladora.

Las células que expresan receptores $\alpha 7$ (por ejemplo las células HEK-293 o neuronas de células cultivadas) se dejaron desarrollar hasta la confluencia en placas de 96 pozos y se cargan con fluo-3, un indicador de calcio fluorescente. Para monitorear la actividad moduladora para el $\alpha 7$, la placa de 96 pozos se coloca en un lector de

placas de imagen por fluorescencia (FLIPR) y se aplican los compuestos de prueba junto con un agonista $\alpha 7$ simultáneamente a todos los pozos. La activación del receptor se mide por el influjo de calcio en las células que se cuantifica por el incremento en la intensidad de la fluorescencia de cada pozo, registrado simultáneamente por el FLIPR. Un efecto modulador se determina por el incremento en la fluorescencia sobre la del agonista solo. Similarmente, para probar la actividad del agonista nAChR $\alpha 7$, se aplican los compuestos de prueba junto con un modulador $\alpha 7$ simultáneamente a todos los pozos. La activación del receptor se mide por influjo de calcio en las células que se cuantifica por el incremento en la intensidad de la fluorescencia de cada pozo, registrado simultáneamente por el FLIPR. Un efecto modulado se determina por el incremento en la fluorescencia sobre la del agonista solo.

Las neuronas por cultivo celular son preparadas de acuerdo con el siguiente método: Fetos de ratas Sprague-Dawley de diez y ocho días (E-18) se removieron asépticamente del macho preñado, se sacrificaron, se removieron las cortezas frontales de los cerebros, se retiraron las meninges, y la corteza limpia se colocó en HBSS frío. Si se requería el hipocampo, el hipocampo se disectó fuera de la corteza y luego se colocó en HBSS frío. Los tejidos se dispersaron mecánicamente, se lavaron una vez con HBSS (200 g durante 30 min en 4 °C) se resuspendieron en una modificación de medio de Sato complementado con glutamina, antibióticos, cloruro de potasio, insulina, transferrina, selenio, y suero bovino fetal inactivado por calor al 5% (FBS; libre de endotoxinas) y colocado sobre placas en cada uno de las placas de 24-pozos (recubiertas con poli-L-lisina). Los pozos podrían tener cubiertas de vidrio las cuales fueron también recubiertas con PLL. Las placas se incubaron a 37 °C en un incubador de CO₂. Después de 24 horas el medio se removió, se agregó nuevo medio, y las células se dejaron crecer por lo menos por 11 días más, alimentándolas según fuera necesario.

Los compuestos de la invención son compuestos, que causan una potenciación del 100% (2-veces de incremento) de la corriente de la línea de base (como se describió arriba), medido desde la línea de base al pico a baja concentración de Acetilcolina (30 μ M), indicando que se espera que tengan actividad terapéutica. Los compuestos de la invención son también compuestos, que incrementan el flujo de Ca^{2+} cuando se aplican en el ensayo de imagen de flujo de Ca^{2+} , como se describe arriba. Cualquier incremento del flujo de Ca^{2+} , causado por un compuesto de la invención, comparado con el flujo del Ca^{2+} flujo causado por un agonista solo (medido en Unidades de Intensidad de Fluorescencia) indica que se espera que estos tienen actividad terapéutica útil.

El uso de los compuestos de la invención tiene la ventaja de que pueden ser menos tóxicos, ser más eficaces, tener una actividad más prolongada, tienen un rango de actividad mayor, son más potentes, producen menos efectos colaterales, son más fácilmente absorbidos o tienen otras propiedades farmacológicas útiles.

Procedimientos Experimentales Generales

Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Los espectros de masa se registraron siguiendo métodos por ionización química (EM CI) o ionización por electroaspersión (EM ES) y se reportaron como m/z para el ionmolecular padre catiónico protonado ($\text{M}^+ + \text{H}$) o el ionmolecular padre aniónico desprotonado ($\text{M}^- - \text{H}$). La temperatura ambiente se refiere a 20-25 °C.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son los ejemplos preferidos no limitantes que involucran los aspectos preferidos de la invención.

Ejemplos de los Intermedios

Ejemplo 1

Etil 4-benciloxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0.27 g, dispersión al 60% en aceite mineral) en DMF (50 mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se agregó Etil 4-benciloxiindol-2- carboxilato (1.59 g). Yoduro de metilo (0.5 mL) se agregó 10 min más tarde. Después de 2 h, el exceso de hidruro de sodio se apagó con ácido acético (0.4 mL) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se tomó en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó hasta la sequedad para producir un aceite que se trituró con hexano para precipitar 1.45 g del compuesto del título.

P.F. 89-90.5 °C.

Ejemplo 2

4-Benciloxi-1-metil-1*H*-indol-2-ácido carboxílico

A una solución agitada de Etil 4-benciloxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato (3.09 g) en THF (200 mL) se agregó LiOH•H₂O (1.26 g) en agua (200 mL) y la solución de dos fases se calentó a 45 °C bajo nitrógeno toda la noche. La mezcla de reacción fría se evaporó para

30
 remover THF y la solución acuosa remanente se acidificó con NaHSO_4 para precipitar el compuesto del título, que se colectó, se lavó con agua, y se secó para producir 2.87 g del compuesto del título.

P.F. 216.6-216.8 °C.

Ejemplo 3

4-Benciloxi-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil cloruro

A una suspensión agitada de 4-benciloxi-1-metil-1*H*-indol-2-ácido carboxílico (0.75 g) en benceno (5 mL) se agregó cloruro de tionilo (2.8 mL) en benceno (5 mL) seguido por calentamiento a 80 °C por 45 min para producir una solución transparente anaranjada. Evaporación hasta la sequedad dió 0.80 g del compuesto del título como un sólido anaranjado, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 4

1-Fluorometil-2-feniletil metanosulfonato

A una solución agitada de 1-fluorometil-2-feniletanol (1.0 g, preparada como se describe por Bergmann, et al., J. Chem. Soc., 1961, 3448-3452) en DCM (30 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se agregó trietilamina (1.36 mL) seguido por adición por gotas de cloruro de metanosulfonilo (0.6 mL). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vació en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos EtOAc se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron hasta la sequedad para producir 1.3 g del compuesto del título.

EM Cl, ($\text{M}^+ + \text{H}$) = 233, ($\text{M}^+ + \text{H} - \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) = 138.

Ejemplo 5**(2-Azido-3-fluoro-propil)benceno**

A una solución agitada de 1-fluorometil-2-feniletíl metanosulfonato (1.1 g) en DMF anhidro (15 mL) bajo nitrógeno se agregó azida de sodio (0.53 g) seguido por calentamiento a 80 °C toda la noche. La mezcla de reacción fría se diluyó con partes iguales de agua y salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron en un aceite que se cromatografió sobre sílica gel con una mezcla de EtOAc y hexano para producir 0.70g del compuesto del título.

EM ES (M⁺+H - N₂) 151.

Ejemplo 6**1-Fluorometil-2-feniletilamina**

A una solución de (2-azido-3-fluoro-propil)benceno (0.6 g) en MeOH (50 ML) se agregó catalizador Pd/C al 10% y la suspensión se hidrogenó por 2 h a 3 atmósferas (303.975 Pa) de presión. La mezcla de reacción filtrada y los lavados de MeOH se concentraron en un aceite que se cromatografió sobre sílica gel con una mezcla amoniacada de MeOH/ eter (1:9) para producir 0.38 g del compuesto del título.

EM ES (M⁺+H) = 154.

Ejemplo 7**(R)-N-(2-Fluoro-3 -fenilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

A una solución agitada de fluoruro de hidrógeno -piridina (13 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se agregó (S)-(+)-2-benzil-1-(*p*-tolilsulfonil) aziridina (2 g) en una porción. El baño de enfriamiento se removió brevemente hasta que la reacción se volvió exotérmica y luego se reinició. Después de 5 min. adicionales la mezcla de reacción se vació sobre 100 mL de hielo picado. El producto se extrajo en éter, se lavó cuidadosamente con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a un sólido blanco. El sólido se trituró con hexano, se colectó y se lavó con éter/hexano para producir 1.7 g del compuesto del título.

P.F. 130-133 °C;

EM ES (M⁺+H) = 308.

Ejemplo 8

(R)-2-Fluoro-3-fenilpropilamina

A un balón de dos cuellos equipado con un condensador de hielo seco se agregó (R)-N-(2-Fluoro-3-fenilpropil)-4-metilbenceno sulfonamida (1.0 g) y gas amoníaco para condensar aproximadamente 25 mL de líquido. Se agregaron pequeños trozos de sodio a la solución agitada hasta que persistió un color naranja oscuro por 5 min. Se agregó metanol para apagar la reacción. Después de la evaporación de amoníaco el producto se disolvió en MeOH, se filtró, y se concentró. El residuo se extrajo en cloroformo y se cromatografió sobre sílica gel con una mezcla amoniacada de MeOH/éter (1:19) para producir 0.14 g del compuesto del título como un aceite.

EM ES (M⁺+H - NH₃) = 36.

Ejemplos de Compuestos

Ejemplo 9**Etil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato**

A Pd/C al 10% (0.13 g) en EtOH (250 mL) se agregó etil 4-benciloxi-1-Metil-1*H*- indol-2-carboxilato (1.33 g) y la suspensión se agitó toda la noche bajo a hidrógeno presión de 3 atmósferas (303.975 Pa) a temperatura ambiente. El residuo que quedó después de la evaporación de la mezcla de reacción filtrada se cromatografió sobre sílica gel con una mezcla de EtOAc y hexano para producir 0.43 g del compuesto del título.

EM ES ($M^+ + H$) = 220.

Ejemplo 10**4-Hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-ácido carboxílico**

A una solución de etil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato (0.20 g) en THF (20 mL) se agregó LiOH·H₂O (0.1 g) en agua (20 mL) y la solución de dos fases resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 4 h. La mezcla de reacción se acidificó con KHSO₄ y el producto se extrajo en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se cromatografió sobre sílica gel con a mezcla de EtOAc y hexano para producir 0.12 g del compuesto del título.

EM ES ($M^+ + H$) = 192.

Ejemplo 11**N-Fenetil 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A una solución de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico (0.20 g) en DMF (10 mL) se agregó TBTU (0.23 g), HOBt (0.11 g) y DIEA (0.27 mL). Después de 5 min., se agregó fenetilamina (0.11 mL) y la agitación se continuó toda la noche bajo nitrógeno a temperatura ambiente. El residuo remanente después de evaporación DMF se disolvió en EtOAc; se lavó con HCl diluido, NaHCO₃ saturado, y salmuera; se secó sobre MgSO₄; y se concentró a presión reducida para producir el producto intermedio N-fenetil 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-carboxiamida (0.18 g) que se usó sin purificación adicional. La hidrogenación de este producto por un método análogo al descrito en el Ejemplo 9 produce 0.14 g del compuesto del título.

EM Cl ($M^+ + H$) = 295.

Ejemplo 12**N-Metil-8-Fenetil 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboximida**

A partir de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico y N-metilfenetilamina, el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 11.

EM ES ($M^+ + H$) = 309.

Ejemplo 13**N-(4-Dimetilaminobencil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A una solución de 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico (Ejemplo 10, 0.12 g) en DMF (10 mL) se agregó TBTU (0.20 g), HOBt

(0.10 g) y DIEA (0.35 mL). Después de 5 min, 4-(dimetilamino) bencilamina diclorhidrato (0.14 g) se agregó y la agitación se continuó toda la noche bajo nitrógeno a temperatura ambiente. El residuo remanente después de la evaporación del DMF se purificó por cromatografía de fase reversa en sílica C₁₈ con acetonitrilo acidificado con ácido trifluoroacético (0.025 %) gradiente agua para producir 0.14 g del compuesto del título.

EM ES (M⁺+H) = 324.

Ejemplo 14

N-(4-Clorobencil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

A partir de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico y 4-Clorobencilamina el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 11.

EM ES (M⁺+H) = 315 y 317.

Ejemplo 15

N-Bencil 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

A partir de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico y bencilamina el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 11.

EM ES (M⁺+H) = 281.

Ejemplo 16**N-(4-Fenilbutil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A partir de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico y 4-fenilbutilamina el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 11.

EM ES ($M^+ + H$) = 323.

Ejemplo 17**N-(3-Fenilpropil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A partir de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico y 3-fenilpropilamina el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 11.

EM ES ($M^+ + H$) = 309.

Ejemplo 18**N-Fenil 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A partir de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico y anilina el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 11.

EM ES ($M^+ + H$) = 267.

37

Ejemplo 19**N-(4-Clorofenil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A partir de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico y 4-cloroanilina el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 11.

ME ES ($M^+ + H$) = 301 y 303.

Ejemplo 20**N-(3-Bifenil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A partir de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico y 3-aminobifenil el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 11.

EM ES ($M^+ + H$) = 343.

Ejemplo 21**N-Etil 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A partir de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico y etil amina el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 11.

EM ES ($M^+ + H$) = 219.

Ejemplo 22**4-Hidroxi-1-metil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-indol**

A partir de 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico y pirrolidina el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 11.

EM ES ($M^+ + H$) = 245.

Ejemplo 23**N-(1-Fluorometil-2-feniletil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A una solución de 1-fluorometil-2-feniletilamina (0.38 g) en DCM (5 ML) a 0 °C bajo nitrógeno se agregó 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-carbonil cloruro (0.37 g) en DCM (5 mL) seguido por calentamiento lento a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se concentró a medio volumen y se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró en un residuo que se trituró con eter para producir 0.32 g del compuesto intermedio N-(1-fluorometil-2-feniletil) 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida:

P.F. 172-173 °C;

EM ES ($M^+ + H$) = 417.

La hidrogenación de este intermedio (0.26 g) por un método análogo al descrito en el Ejemplo 9 dió 0.12 g del compuesto del título.

P.F. 163.5-165.5 °C;

EM ES . ($M^+ + H$) = 327.

Ejemplo 24**(R)-N-(2-Hidroxi-1-feniletíl)-4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A partir de (R)-2-hidroxi-1-feniletilamina y 4 benciloxi-1-metil-1H-indol-2- carbonil cloruro el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 23.

EM ES ($M^+ + H$) = 311.

Ejemplo 25**(S)-N-(2-Azido-1-benciletil)-4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A partir de (S)-2-azido-1-benciletilamina (preparada como se describe por Horwell, et al., J. Med. Chem., 1991, 404-414) y 4 hidroxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 23.

EM ES ($M^+ + H$) = 350.

Ejemplo 26**N-(2-FluoroEtíl)-4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A partir de 2-fluoroetilamina y 4 benciloxi-1-metil-1H-indol-2-carbonil cloruro el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 23.

EM ES ($M - H$) = 235.

Ejemplo 27**(R)-N-(2-Fitioro-3-fenilipropil)-4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**

A partir de (*R*)-2-fluoro-3 -fenilpropilamina y 4 benciloxi-1-metil-1*H*-indol-2- carbonil cloruro el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 23.

EM ES ($M^+ + H$) = 327.

Ejemplo 28

Resolución de Ejemplo 23

(-)-*N*-(1 -Fluorometil-2-feniletíl) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

Cromatografía Quiral del Ejemplo 23 (40 mg) en una Columna Quiralpak[®] AD (Quiral Technologies, Inc., 5x50 cm, 20 μ) en alcohol isopropílico /hexanos/dietilamina (40:59:1) a 40 mL/min el monitoreo con UV (238 nm) dió dos picos. El pico eluyente más rápido se aisló para producir 12 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM ES ($M^+ + H$) = 327;

P.F. 161-162 °C;

$[\alpha]_D -158.6^\circ$ (MeOH, C= 1; 99.6% ee por HPLC quiral).

Ejemplo 29

Resolución del Ejemplo 23

(+)-*N*-(1 -Fluorometil-2-feniletíl) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

El pico eluyente más lento del Ejemplo 28 se aisló para producir 12 mg de material que se cromatografió en sílica gel con EtOAc/hexanos (1:4) para producir 8.8 mg del compuesto del título.

41

EM ES ($M^+ + H$) = 327;

P.F. 157-158 °C;

$[\alpha]_D = +141^\circ$ (MeOH, C=1; 96.2% ee por HPLC quiral).

Ejemplo 30

(R)-N-(2-Azido-1-benciletil)-4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

A partir de (R)-2-azido-1-benciletilamina (preparada como se describe por Horwell, et al., J. Med. Chem., 1991, 404-414) y 4 hidroxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 13.

EM ES ($M^+ + H$) = 350;

$[\alpha]_D = +94.8^\circ$ (MeOH, C=1).

Ejemplo 31

(S)-N-(2-Ciano-1-benciletil)-4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

A partir de (S)-2-ciano-1-benciletilamina (se preparó por adaptación de un método descrito por Caputo, et al., Tetrahedron, 1995, 12337-12350) y 4 hidroxi-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 13.

EM ES ($M^+ + H$) = 334;

$[\alpha]_D = -110.8^\circ$ (MeOH, C=1).

Ejemplo 32

Metil (S)-2-[(4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]amino-3-fenilpropanoato

A partir de clorhidrato metil ester de L-fenilalanina y 4 hidroxil-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 13.

EM ES ($M^+ + H$) = 353.

Ejemplo 33

N-(1-fenil-3-butilil)-4-hidroxil-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

A partir de 1-fenil-3-butil-1-amina (Leboutet, et al., J Organomet Chem, 1991, 155-161 y 4 hidroxil-1-metil-1H-indol-2-ácido carboxílico el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 13.

EM ES ($M^+ + H$) = 319.

Ejemplo 34

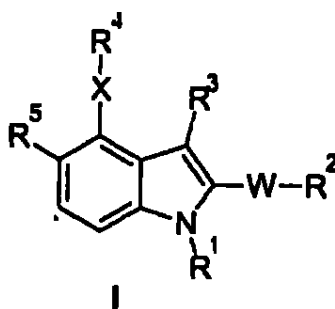
(S)-N-[2-Azido-1-(4-metoxibencil)Etil]-4-hidroxil-1-metil-1H-indol-2-carbox-amida

A partir de (S)-1-azido-3-(4-metoxifenil)-2-propanamina [se preparó por an adaptación de un método descrito por Horwell, et al., J. Med. Chem., 1991, 404-414, a partir de (S)-2-amino-3-(4- metoxifenil)-1-propanol (se preparó a partir de O-metil-L-tirosina por adaptación de un método descrito por Sutherland, et al., J Org Chem, 1998, 7764-7769] y 4 hidroxil-1- metil-1H-indol-2-ácido carboxílico el compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 13.

EM ES ($M^+ + H$) = 380.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde:

R^1 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 , alquinil C_2-C_4 , o $(CH_2)_nAr$;

W representa $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NR^6$, o un enlace;

R^2 representa hidrógeno, Ar, o $(CH_2)_pCH[(CH_2)_qR^7](CH_2)_lR^8$; o juntos R^2 y R^6 representan $(CH_2)_jY(CH_2)_k$;

R^3 y R^5 independientemente representan hidrógeno, halógeno, o alquil C_1-C_4 ;

X representa oxígeno, o NH;

R^4 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , $(CH_2)_uAr$, R^9CO , o R^9SO_2 ;

R^6 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , aril, o heteroaril; o R^2 y R^6 juntos representan $(CH_2)_jY(CH_2)_k$;

R^7 y R^8 independientemente representan hidrógeno, halógeno, CN, $-C\equiv CH$, N_3 , CF_3 , NO_2 , Ar, OR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, o $NR^{10}SO_2R^{11}$.

R^9 representa alquil C_1-C_4 , o Ar;

Ar representa fenil, naftil, o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 0-3 nitrógenos, 0-1 azufres y 0-1 oxígenos;

Ar es opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre: hidrógeno, halógeno, alquil C₁-C₄, alquenil C₂-C₄, alquinil C₂-C₄, (CH₂)_n aril, CN, NO₂, CF₃ OR¹² NR¹² R¹³ y , COOR¹²;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ independientemente representan hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril, o heteroaril; o R¹⁰ y R¹¹ juntos y/o R¹² y R¹³ independientemente representan (CH₂)_kY(CH₂)_k;

Y representa oxígeno, azufre, NR¹⁴, o un enlace;

j es 2-4;

k, m, n, p, q, t, y u son independientemente 0-2;

R¹⁴ representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril o heteroaril o un enantiómero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde:

R⁴ representa hidrógeno, metil, o bencil;

R¹ representa hidrógeno, o metil;

R³ y R⁵ independientemente representan hidrógeno;

W representa un enlace;

X representa oxígeno;

R² representa hidrógeno, metil; (4-bencil)oxazolin-2-il, o A;

A representa COOR¹⁵, o CONR¹⁶R¹⁷;

R¹⁵ representa hidrógeno, o CH₂CH₃;

R¹⁶ representa hidrógeno, o alquil C₁-C₄;

R¹⁷ representa alquil C₁-C₄, (CH₂)_n-Fenil-Y, o

CHR¹⁸CHR¹⁹-Z;

R¹⁸ representa hidrógeno, fenil, o bencil;

R¹⁹ representa hidrógeno, o bencil;

R²⁰ representa bencil;

45

Y representa hidrógeno, Cl, N(CH₃)₂, o fenil;

Z representa Cl, OH, F, N₃, o NH₂;

n es 0-4;

o un enantiómero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:

Etil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato;

4-Hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-ácido carboxílico ;

N-Feniletil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-Metil-*N*-Feniletil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(4-Dimetilaminobencil)4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(4-Clorobencil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-Bencil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(4-Fenilbutil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(3-Fenilpropil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-Fenil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(4-Clorofenil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(3-Bifenil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-Etil 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

4-Hidroxi-1-metil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1*H*-indol,

N-(1-Fluorometil-2-feniletil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

(*R*)-*N*-(2-Hidroxi-1-feniletil) 4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

(*S*)-*N*-(2-Azido-1-benciletil)-4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(2-Fluoroetil)-4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

(R)-N-(2-Fluoro-3-fenilpropil)- 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;

o un enantiómero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 para uso en terapia.

5. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en mezcla con un diluyente o un portador inerte farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 5, que además comprende un agonista del receptor nicotínico.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 5 o la Reivindicación 6, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en las que el compuesto tiene la capacidad de incrementar la eficacia de un agonista del receptor nicotínico.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 5 o la Reivindicación 6, para uso en el tratamiento o profilaxis de desordenes psicóticos o desordenes de inhabilidad intelectual.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 5 o la Reivindicación 6, para uso en el tratamiento o profilaxis de

enfermedades o condiciones humanas en donde es benéfico la activación del receptor $\alpha 7$ nicotínico.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de la atención, pérdida de la memoria, Desorden de Déficit de la Atención por Hiperactividad, Demencia de Lewy Body, ansiedad, esquizofrenia, manía o depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, desórdenes neurodegenerativos en los que existe pérdida de la sinapsis colinérgica, jetlag (aturdimiento posterior a un largo viaje en avión), cesación de fumar, adicción a la nicotina incluyendo la resultante a la exposición de productos que contienen nicotina, dolor o colitis ulcerosa.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de la atención, Demencia de Lewy Body, pérdida de la memoria, o Desorden de Déficit de la Atención por Hiperactividad.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis de ansiedad, esquizofrenia, o manía o depresión maníaca.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, o

desórdenes neurodegenerativos en los que existe pérdida de la sinapsis colinérgica.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis de jetlag (aturdimiento posterior a un largo viaje en avión), cesación de fumar, adicción a la nicotina incluyendo la resultante a la exposición de productos que contienen nicotina, dolor o colitis ulcerosa.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer.

16. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de desórdenes psicóticos o desórdenes de inhabilidad intelectual.

17. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en donde es benéfico la activación del receptor $\alpha 7$ nicotínico.

18. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de la atención, pérdida de la memoria, Desorden de Déficit de la Atención por Hiperactividad,

Demencia de Lewy Body, ansiedad, esquizofrenia, manía o depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, desórdenes neurodegenerativos en los que existe pérdida de la sinapsis colinérgica, jetlag (aturdimiento posterior a un largo viaje en avión), cesación de fumar, adicción a la nicotina incluyendo la resultante a la exposición de productos que contienen nicotina, dolor o colitis ulcerosa.

19. El uso de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde la condición o desorden es enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de la atención, pérdida de la memoria, Demencia de Lewy Body, o Desorden de Déficit de la Atención por Hiperactividad.

20. El uso de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde el desorden es ansiedad, esquizofrenia, o manía o depresión maníaca.

21. El uso de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde el desorden es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, o desórdenes neurodegenerativos en los que existe pérdida de la sinapsis colinérgica.

22. El uso de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde el desorden o condición es enfermedad de Alzheimer.

23. El uso de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde el desorden o condición es jetlag (aturdimiento posterior a un largo viaje

en avión), adicción a la nicotina incluyendo la resultante a la exposición de productos que contienen nicotina, dolor o colitis ulcerosa.

24. Un método para el tratamiento de una condición asociada con la transmisión reducida de la nicotina, mediante la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad médicamente efectiva de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde dicho compuesto tiene la capacidad de incrementar la eficacia de un agonista del receptor nicotínico.

25. El método de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde el dicho compuesto es administrado junto con un agonista del receptor nicotínico.

26. El método de acuerdo con la Reivindicación 24 o la Reivindicación 25, en donde el dicho agonista es un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico.

27. Un método de tratamiento o profilaxis de desordenes psicóticos o desordenes de inhabilidad intelectual, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.

28. Un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en las cuales sea benéfico la activación del receptor nicotínico $\alpha 7$, que comprende la administración de una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.

29. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 28, en donde el desorden es enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de la atención, pérdida de la memoria, desorden de déficit de la atención por hiperactividad, demencia de Lewy Body, ansiedad, esquizofrenia, o manía o depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, y los desordenes neurodegenerativos en que existe pérdida de sinapsis colinérgica, jetlag (aturdimiento tras un largo viaje en avión), cesación de fumar, adicción a la nicotina incluyendo la que resulta de la exposición a productos que contienen nicotina, dolor o colitis ulcerosa.

30. El método de acuerdo con la Reivindicación 29, en donde el desorden es enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de la atención, pérdida de la memoria, demencia de Lewy Body, o desorden de déficit de la atención por hiperactividad.

31. El método de acuerdo con las Reivindicación 29, en donde el desorden es enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, y los desordenes neurodegenerativos en que existe pérdida de sinapsis colinérgica.

32. El método de acuerdo con las Reivindicación 28, en donde el desorden es ansiedad, esquizofrenia, o manía o depresión maníaca.

33. El método de acuerdo con las Reivindicación 29, en donde el desorden es jetlag (aturdimiento tras un largo viaje en avión), adicción a la nicotina, dolor y para colitis ulcerosa.

34. El método de acuerdo con las Reivindicación 29, en donde el desorden es la enfermedad de Alzheimer.

(21) No. SOLICITUD: 00-83137

(51) INT. CL.: A61K 31/404

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 01-11-00

(71) SOLICITANTE: **ASTRAZENECA AB**

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9903998-4

(72) INVENTORES: David Gurley y James Rosamond

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 03-11-99

(33) PAÍS: SE

(74) REPRESENTANTE JOSE ANTONIO LLOREDA
LEGAL:

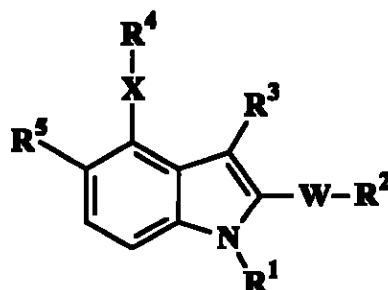
(54) TÍTULO:

"NUEVOS COMPUESTOS"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula I



I

en donde:

R¹ representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, alquenil C₂-C₄, alquinil C₂-C₄, o (CH₂)_nAr;

W representa C(O), C(O)O, C(O)NR⁶, o un enlace;

R² representa hidrógeno, Ar, o (CH₂)_pCH[(CH₂)_qR⁷](CH₂)_tR⁸; o juntos R² y R⁶ representan (CH₂)_jY(CH₂)_k;

R³ y R⁵ independientemente representan hidrógeno, halógeno, o alquil C₁-C₄;

X representa oxígeno, o NH;

R⁴ representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, (CH₂)_nAr, R⁹CO, o R⁹SO₂;

R⁶ representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril, o heteroaril; o R² y R⁶ juntos representan (CH₂)_jY(CH₂)_k;

R⁷ y R⁸ independientemente representan hidrógeno, halógeno, CN, -C≡CH, N₃, CF₃, NO₂, Ar, OR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, SO₂NR¹⁰R¹¹, o NR¹⁰SO₂R¹¹.

R⁹ representa alquil C₁-C₄, o Ar;

Ar representa fenil, naftil, o un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene 0-3 nitrógenos, 0-1 azufres y 0-1 oxígenos;

Ar es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre: hidrógeno, halógeno, alquil C₁-C₄, alquenil C₂-C₄, alquinil C₂-C₄, (CH₂)_n aril, CN, NO₂, CF₃, OR¹², NR¹², R¹³ y, COOR¹²;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ independientemente representan hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril, o heteroaril; o R¹⁰ y R¹¹ juntos y/o R¹² y R¹³ independientemente representan (CH₂)_jY(CH₂)_k;

Y representa oxígeno, azufre, NR¹⁴, o un enlace;

j es 2-4;

k, m, n, p, q, t, y u son independientemente 0-2;

R¹⁴ representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril o heteroaril

o un enantiómero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

HACE CONSTAR

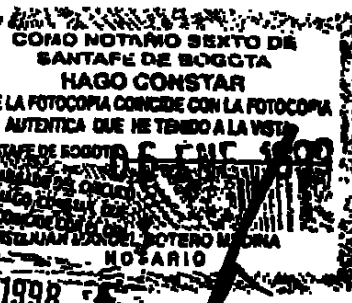
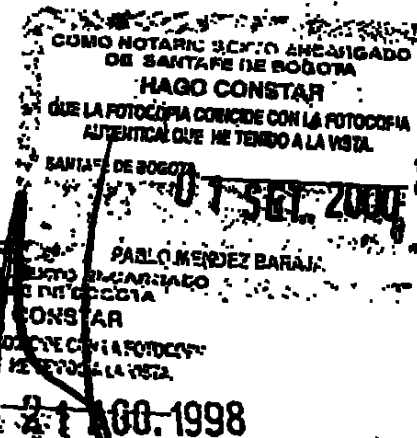
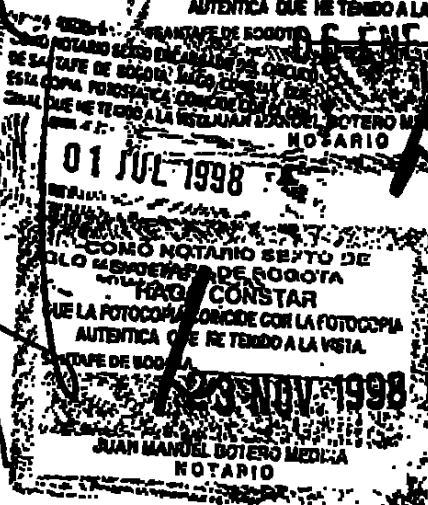
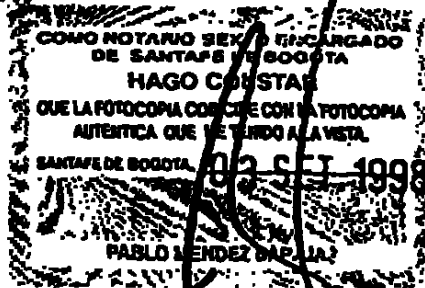
Que el señor Gabriel Rueda, se encuentra debidamente
registrado ante este Ministerio, como traductor e
interprete oficial para los idiomas INGLES -ESPAÑOL,
ESPAÑOL - INGLES.

Para efectos de ésta certificación el interesado presentó
copia autenticada de la certificación del Ministerio de
Justicia acerca de la vigencia de la resolución
1982.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los diez y nueve días
(19) del mes de diciembre de 1994.

Neibon Sánchez Torres
Jefe Área de Legalizaciones

NSI/gtm.





Ministerio de Justicia y del Derecho

EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA:

Que por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES a GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.124.145 expedida en Bogotá. Que dicha resolución se encuentra vigente en la fecha.

A solicitud del interesado, en Santafé de Bogotá D.C., a los 17 días
mes de noviembre de 1994.

JORGE LOIS SANCHEZ SANCHEZ

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
PABLO MENDEZ BARRAJAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
PABLO MENDEZ BARRAJAS
11 SET 2000
FABLO MENDEZ BARRAJAS
COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
PABLO MENDEZ BARRAJAS
17 AGO 1998
COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
06 ENF 1999
01 JUL 1998
PABLO MENDEZ BARRAJAS

59

TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
SECRETARIA GENERAL

LA SUSCRITA SECRETARIA DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL
DE SANTAFE DE BOGOTA,

CERTIFICA:

Que el Acuerdo No. 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación, por medio del cual dió posesión al señor GABRIEL RUEDA CHABO identificado con Cédula de Ciudadanía número 17.124.145 de Bogotá, como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES, en virtud de la Resolución No. 5996, se sigue vigente.

Se expide en Santafé de Bogotá D.C., a dieciseis (16) de noviembre de mil novecientos noventa y cuatro (1994).


MARIA INES RODRIGUEZ TORRES
SECRETARIA



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 16 SET 1998
PAULO MENDOZ BARRAL

CTM./

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 03 SET 2000
PAULO MENDOZ BARRAL

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 21 AGO 1998
PAULO MENDOZ BARRAL

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 01 JUL 1998
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 NOV 1998
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

REF: LLC-090-2000. La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial).

PRV

Patent-OCH Registreringsverket

CERTIFICACION

Se certifica que anexo se encuentra fiel copia de los documentos tal y como fueron radicados originalmente ante la Oficina de Registros y Patentes en relación con la siguiente solicitud de patente.

La solicitud se presentó originalmente en inglés.

(71) Solicitante: Astra AB, Södertälje SE

(21) Número de Solicitud de Patente. 9903998-4

(86) Fecha de presentación: 1998-11-03

Estocolmo, 2000-09-11

Por y en representación de la Oficina de Registros y patentes.

Anita Södervall (hay firma y sello)

Derechos: 170

61

El suscrito Anne-Marie Bonde, Notario Público de la Ciudad de Estocolmo, Suecia, certifico que Anita Södervall debidamente para firmar a nombre y representación de PRV, Oficina de Patentes y Registros Nacionales de Suecia expedido y firmado el documento que antecede.

Derechos: 250 Coronas

Estocolmo, 2000-09-15

Hay firma y Sello

CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha: 2000-09-19

No. 003064

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la\firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por Anne-marie Bonde, Notario Público de la Ciudad de Estocolmo, Suecia.

Firmado y Sellado por

MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

No. 356200

Fecha: Octubre 13, 2000.

MARIA SMITH RUEDA, cuya firma aparece en el documento desempeña las funciones indicadas.

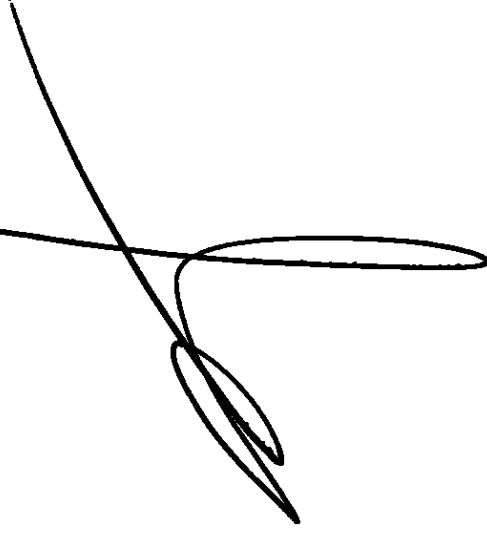
Jefe de Legalizaciones, Santafé de Bogotá D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Gabriel
270171
Pineda
COTACUPELA APRUEBA EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

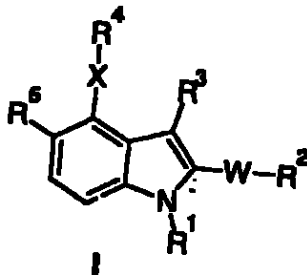
2000 OCT 23 A P D2

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.E.

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the stamp area.

62

1. Un compuesto de la formula I:



donde:

R^1 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , o $(CH_2)_nAr$;

W representa $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NR^6$, o un enlace;

R^2 representa hidrógeno, Ar , o $(CH_2)_pCH[(CH_2)_qR^7](CH_2)_tR^8$; o conjuntamente R^2 y R^6 representan $(CH_2)_jY(CH_2)_k$;

R^3 y R^5 representan independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_4 ;

X representa oxígeno, o NH ;

R^4 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $(CH_2)_nAr$, R^9CO , o R^9SO_2 ;

R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo, o heteroarilo; o conjuntamente R^2 y R^6 representan $(CH_2)_jY(CH_2)_k$;

~~65~~
63

R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, halógeno, CN, Na, CF₃, NO₂, Ar, OR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, SO₂NR¹⁰R¹¹, o NR¹⁰SO₂R¹¹;

R⁹ representa alquilo C₁-C₄, o Ar;

Ar representa fenilo, naftilo, o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 0-3 nitrógenos, 0-1 sulfuros y 0-1 oxígenos;

Ar es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, (CH₂)_narilo, CN, NO₂, CF₃, OR¹², NR¹²R¹³ y COOR¹²;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, o heteroarilo; o conjuntamente R¹⁰ y R¹¹ y/o R¹² y R¹³ representan independientemente (CH₂)_jY(CH₂)_k;

Y representa oxígeno, sulfuro, NR¹⁴, o un enlace;

j es 2-4;

k, m, n, p, q, t, y u son independientemente 0-2;

R¹⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo o heteroarilo;

o un enantiomero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

66
54

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

R⁴ representa hidrógeno, metilo, o benzilo;

R¹ representa hidrógeno o metilo;

R³ y R⁵ representan independientemente hidrógeno;

W representa un enlace;

X representa oxígeno;

R² representa hidrógeno, metilo; (4-benzil)oxazolin-2-il, o

A:

A representa COOR¹⁵, o CONR¹⁶R¹⁷;

R¹⁵ representa hidrógeno, o CH₂CH₃;

R¹⁶ representa hidrógeno, o alquilo C₁-C₄;

R¹⁷ representa alquilo C₁-C₄, (CH₂)_n-Fenilo-Y, o CHR¹⁸CHR¹⁹-

Z;

R¹⁸ representa hidrógeno, fenilo, o benzilo;

R¹⁹ representa hidrógeno, o benzilo;

R²⁰ representa benzilo;

Y representa hidrógeno, Cl, N(CH₃)₂, o fenilo;

Z representa Cl, OH, F, Na, o NH₂;

n es 0-4;

o un enantiomero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siendo dicho compuesto:

Etilo 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxilato;

4-Hidroxi-1-metil-1H-indola-2-ácido carboxílico;

N-Fenetil 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;

69
65

N-Metil-N-Fenetil 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
N-(4-Dimetilaminobenzil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
N-(4-Clorobenzil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
N-Benzil 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
N-(4-Fenilbutil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
N-(3-Fenilpropil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
N-Fenil 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
N-(4-Clorofenil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
N-(3-Bifenil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
N-Etil 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
4-Hidroxi-1-metil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-indola;
N-(1-Fluorometil-2-feniletíl) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
(R)-N-(2-Hidroxi-1-feniletíl) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
(S)-N-(2-Azido-1-benziletíl) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
N-(2-Fluoroetil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
(R)-N-(2-Fluoro-3-fenilpropil) 4-hidroxi-1-metil-1H-indola-2-carboxamida;
o un enantiomero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en terapia.

5. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en adición con un diluyente o un

portador inertes farmacéuticamente aceptables.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además un agonista receptor nicotínico.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o reivindicación 6, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades humanas o condiciones en que el compuesto tiene capacidad de aumentar la eficacia de un agonista receptor nicotínico.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o reivindicación 6, para uso en el tratamiento o profilaxis de desordenes psíquicos o desordenes que afectan la capacidad intelectual.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o reivindicación 6, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades humanas o estados en que la activación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es benéfica.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis del mal de Alzheimer, deficiencias de aprendizaje, deficiencias cognitivas, deficiencias de atención, pérdida de la memoria, Desordenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atención, Demencia Lewy Body, ansiedad, esquizofrenia o manías o depresión maniaca, mal de Parkinson, mal de Huntington, síndrome de Tourette, desordenes neurodegenerativos en que hay pérdida de sinapsis

69
62

colinérgica. trastorno por alteración del horario biorítmico. cesación de fumar. adicción a la nicotina, inclusive la resultante de exposición a productos que contienen nicotina, dolor, o colitis ulcerativa.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis del mal de Alzheimer, deficiencias de aprendizaje, deficiencias cognitivas, deficiencias de atención, Demencia Lewy Body, pérdida de la memoria o Desórdenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atención.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis de ansiedad, esquizofrenia, manías o depresión maniaca.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis del mal de Parkinson, mal de Huntington, síndrome de Tourette, o desórdenes neurodegenerativos en que hay pérdida de las sinapsis colinérgica.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis de la alteración del horario biorítmico, adicción a la nicotina inclusive la resultante de exposición a productos que contienen nicotina, dolor o colitis ulcerativa.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para uso en el tratamiento o profilaxis del mal de Alzheimer.

10
68

16. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de desordenes psicóticos o desordenes por deterioro intelectual.

17. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades humanas o estados en que la activación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es benéfica.

18. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del mal de Alzheimer, deficiencias de aprendizaje, deficiencias cognitivas, deficiencias de atención, pérdida de la memoria, Desordenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atención, Demencia Lewy Body, ansiedad, esquizofrenia, manías o depresión maniaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, desórdenes neurodegenerativos en que hay pérdida de sinapsis colinérgica, trastorno por alteración del horario biorítmico, cesación de fumar, adicción a la nicotina inclusive la resultante de exposición a productos que contienen nicotina, dolor, o colitis ulcerativa.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en que el estado o desorden es enfermedad de Alzheimer, deficiencias de aprendizaje, deficiencias cognitivas, deficiencias de atención, pérdida de memoria, Demencia Lewy Body o Desordenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atención.

4X
64

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el desorden es ansiedad, esquizofrenia, manía o depresión maniaca.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el desorden es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, desórdenes neurodegenerativos en que hay pérdida de las sinapsis colinérgica.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde las condiciones o desorden es mal de Alzheimer.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la condición o desorden es alteración del horario biorítmico, adicción a la nicotina inclusive la resultante de la exposición a productos que contienen nicotina, dolor y colitis ulcerativa.

24. Un método para el tratamiento de una condición asociada de la transmisión reducida de nicotina por administración a un paciente con necesidad de dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, teniendo dicho compuesto la capacidad de aumentar la eficacia del agonista del receptor nicotínico.

25. El método de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde dicho compuesto se administra junto con un agonista receptor nicotínico.

42
20

26. El método de acuerdo con la Reivindicación 24 o reivindicación 25. en donde dicho agonista es un agonista receptor nicotínico $\alpha 7$.

27. Un método de tratamiento o profilaxis de desordenes psicóticos o desordenes de deterioro intelectual, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

28. Un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en que la activación del receptor nicotínico $\alpha 7$ benéfica, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

29. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en donde el desorden es mal de Alzheimer, deficiencias de aprendizaje, deficiencias cognitivas, deficiencias de atención, pérdida de la memoria, Desordenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atención, Demencia Lewy Body, ansiedad, esquizofrenia, manías o depresión maniaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, desordenes neurodegenerativos en que hay pérdida de sinapsis colinérgica, trastorno por alteración del horario biorítmico, cesación de fumar, adicción a la nicotina inclusive la resultante de exposición a productos que contienen nicotina, dolor, o colitis ulcerativa.

13
21

30. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el desorden es enfermedad de Alzheimer, deficiencias de aprendizaje, deficiencias cognitivas, deficiencias de atención, pérdida de memoria, Demencia Lewy Body o Desordenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atención.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el desorden es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, o desórdenes neurodegenerativos en que hay pérdida de las sinapsis colinérgica.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el desorden es ansiedad, esquizofrenia, manía o depresión maniaca.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el desorden es alteración del horario biorítmico, adicción a la nicotina, dolor y colitis ulcerativa.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el desorden es mal de Alzheimer.

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción fue realizada por GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial). Resolución 5996 del Minjusticia, por lo cual estampo mi Sello y Firmo.

Bogotá D.C., Octubre 19, 2000.


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 20-00
MINISTERIO DE JUSTICIA

PRVPATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen**Intyg
Certificate**

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

Ansökan ingavs ursprungligen på engelska.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

The application was originally filed in English.

(71) Sökande AstraZeneca AB, Södertälje SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 9903998-4
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 1999-11-03
Date of filing

Stockholm, 2000-09-11

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

A. Södervall
Anita Södervall

Avgift
Fee 170.-



La infrascrita Anne-Marie Bonde, Notario Pública de Estocolmo, Suecia, certifica que

ANITA SÖDERVALL

autorizado para firmar en nombre de la

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET

ha otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos

Estocolmo,

2000-09-15

Coronas

250+

De oficio:

[Signature]

**PATENT- CH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN**

Postadress/Address
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17878
PATOREG S

Telefax
+46 8 888 02 88
08-888 02 88

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
Meyers
OCT 14 0 12:45

6-11-68

**JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.**

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNA

**RELACIONES
EXTERIORES**

35620

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2008-09-19..... No:003064

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por

Aune-Maire Boude, Monseigneur
Grosjean, Evêque

J. Smith &

MARIA SMITH RUEDA

... Integrada de las Fundaciones Consulares
cupación, etc.

ଏହି ଲେଖନୀଙ୍କ ଲେଖନୀ ଶାସ୍ତ୍ର ଚେତନା...

SECRET
CONFIDENTIAL
SECRET

PAGADO
Impuesto de Timbre Seis dólares US\$ 7
Derechos Consulares Quince dólares US\$ 15



NEW COMPOUNDS

The present invention relates to novel compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy. The novel compounds referred to are positive modulators of nicotinic receptor agonists, said positive modulator having the capability to increase the efficacy of the said nicotinic receptor agonists.

10

BACKGROUND ART

Cholinergic receptors normally bind the endogenous neurotransmitter acetylcholine (ACh), thereby triggering the opening of ion channels. ACh receptors in the mammalian central nervous system can be divided into muscarinic (mAChR) and nicotinic (nAChR) subtypes based on the agonist activities of muscarine and nicotine, respectively. The nicotinic acetylcholine receptors are ligand-gated ion-channels containing five subunits (for reviews, see Colquhoun et al. (1997) *Advances in Pharmacology* 39, 191-220; Williams et al. (1994) *Drug News & Perspectives* 7, 205-223; Doherty et al. (1995) *Annual reports in Medicinal Chemistry* 30, 41-50). Members of the nAChR gene family have been divided into two groups based on their sequences; members of one group are considered β subunits, while a second group are classified as α subunits (for reviews, see Karlin & Akabas (1995) *Neuron* 15, 1231-1244; Sargent (1993) *Annu. Rev. Neurosci.* 16, 403-443). Three of the α subunits, $\alpha 7$, $\alpha 8$ and $\alpha 9$, form functional receptors when expressed alone and thus presumably form homooligomeric receptors.

25

An allosteric transition state model of the nAChR involves at least a resting state, an activated state and a "desensitized" closed channel state (Williams et al., *supra*; Karlin & Akabas, *supra*). Different nAChR ligands can thus differentially stabilize the conformational state to which they preferentially bind. For example, the agonists ACh and (-)-nicotine stabilize the active and desensitized states.

30



76
79

Changes of the activity of nicotinic receptors has been implicated in a number of diseases. Some of these, e.g. myasthenia gravis and ADNFLE (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy) (Kuryatov et al. (1997) J. Neurosci. 17(23):9035-47), are associated with reductions in the activity of nicotinic transmission either through a decrease in receptor number or increased desensitization, a process by which receptors become insensitive to the agonist. Reductions in nicotinic receptors have also been hypothesized to mediate cognitive deficits seen in diseases such as Alzheimer's disease and schizophrenia (Williams et al., *supra*). The effects of nicotine from tobacco are also mediated by nicotinic receptors. Increased activity of nicotinic receptors may reduce the desire to smoke.

The use of compounds which bind nicotinic acetylcholine receptors in the treatment of a range of disorders involving reduced cholinergic function such as Alzheimer's disease, cognitive or attention disorders, attention deficit hyperactivity disorders, anxiety, depression, smoking cessation, neuroprotection, schizophrenia, analgesia, Tourette's syndrome, and Parkinson's disease has been discussed in McDonald et al. (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; and in Williams et al., *supra*.

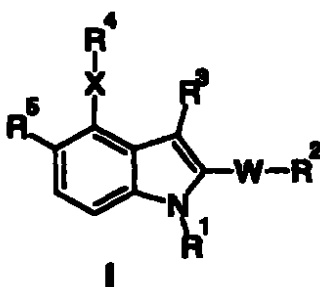
However, treatment with nicotinic receptor agonists which act at the same site as ACh is problematic because ACh not only activates, but also blocks receptor activity through processes which include desensitization (for a review, see Ochoa et al. (1989) Cellular and Molecular Neurobiology 9, 141-178) and uncompetitive blockade (open-channel block); Forman & Miller (1988) Biophysical Journal 54(1):149-58. Furthermore, prolonged activation appears to induce a long-lasting inactivation. Therefore agonists of ACh can be expected to reduce activity as well as enhance it. At nicotinic receptors in general, and, of particular note, at the $\alpha 7$ -nicotinic receptor, desensitization limits the duration of current during agonist application.



DISCLOSURE OF THE INVENTION

It has surprisingly been found that certain compounds can enhance the efficacy of agonists at nicotinic receptors. It is believed that compounds having this type of action (hereinafter referred to as "positive modulators") will be particularly useful for treatment of conditions associated with reductions in nicotinic transmission. In a therapeutic setting such compounds could restore normal interneuronal communication without affecting the temporal profile of activation. In addition, they would not produce long-term inactivation as prolonged application of agonist may.

According to the invention it has been found that compounds of Formula I:



wherein:

R^1 represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, or $(CH_2)_nAr$;

W represents $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NR^6$, or a bond;

R^2 represents hydrogen, Ar , or $(CH_2)_7CH[(CH_2)_4R^7](CH_2)_4R^8$; or together R^2 and R^6 represent $(CH_2)_jY(CH_2)_k$;

R^3 and R^5 independently represent hydrogen, halogen, or C_1-C_4 alkyl;

X represents oxygen, or NH ;

R^4 represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, $(CH_2)_nAr$, R^9CO , or R^9SO_2 ;

R^6 represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, aryl, or heteroaryl; or together R^2 and R^6 represent $(CH_2)_jY(CH_2)_k$;

R^7 and R^8 independently represent hydrogen, halogen, CN , N_3 , CF_3 , NO_2 , Ar , OR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, or $NR^{10}SO_2R^{11}$;



76

R^9 represents C_1-C_4 alkyl, or Ar;

Ar represents phenyl, naphthyl, or a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 0-3 nitrogens, 0-1 sulfurs and 0-1 oxygens;

Ar is optionally substituted with one or more substituents independently selected from: hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, $(CH_2)_j$ aryl, CN, NO_2 , CF_3 , OR^{12} , $NR^{12}R^{13}$ and $COOR^{12}$;

R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} independently represent hydrogen, C_1-C_4 alkyl, aryl, or heteroaryl; or together R^{10} and R^{11} and/or R^{12} and R^{13} independently represent $(CH_2)_j Y(CH_2)_k$;

Y represents oxygen, sulfur, NR^{14} , or a bond;

j is 2-4;

k, m, n, p, q, t, and u are independently 0-2;

R^{14} represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, aryl or heteroaryl;

or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof, enhance the efficacy of agonists at nicotinic receptors.

Preferred compounds of the invention are compounds of Formula I, wherein;

R^4 represents hydrogen, methyl, or benzyl;

R^1 represents hydrogen, or methyl;

R^3 and R^5 independently represent hydrogen;

W represents a bond;

X represents oxygen;

R^2 represents hydrogen, methyl; (4-benzyl)oxazolin-2-yl, or A;

A represents $COOR^{15}$, or $CONR^{16}R^{17}$;

R^{15} represents hydrogen, or CH_2CH_3 ;

R^{16} represents hydrogen, or C_1-C_4 alkyl;

R^{17} represents C_1-C_4 alkyl, $(CH_2)_j$ -Phenyl-Y, or $CHR^{18}CHR^{19}-Z$;

R^{18} represents hydrogen, phenyl, or benzyl;



49
72

R^{19} represents hydrogen, or benzyl;

R^{20} represents benzyl;

Y represents hydrogen, Cl, $N(CH_3)_2$, or phenyl;

Z represents Cl, OH, F, N_3 , or NH_2 ;

n is 0-4;

or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Preferred compounds of the invention include the following:

Ethyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylate;

4-Hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid;

N-Phenethyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-Methyl-*N*-Phenethyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-(4-Dimethylaminobenzyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-(4-Chlorobenzyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-Benzyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-(4-Phenylbutyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-(3-Phenylpropyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-Phenyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-(4-Chlorophenyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-(3-Biphenyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-Ethyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

4-Hydroxy-1-methyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1*H*-indole;

N-(1-Fluoromethyl-2-phenylethyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

(*R*)-*N*-(2-Hydroxy-1-phenylethyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

(*S*)-*N*-(2-Azido-1-benzylethyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-(2-Fluoroethyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;

(*R*)-*N*-(2-Fluoro-3-phenylpropyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;



78

or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Unless otherwise indicated, the C_1-C_4 alkyl groups referred to herein, e.g., methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, i-propyl, i-butyl, t-butyl, s-butyl, may be straight-chained or branched, and the C_3-C_4 alkyl groups may also be cyclic, e.g., cyclopropyl, cyclobutyl.

Unless otherwise indicated, the C_2-C_4 alkenyl groups referred to herein may contain one or two double bonds, e.g., ethenyl, i-propenyl, n-butenyl, i-butenyl, allyl, 1,3-butadienyl.

Unless otherwise indicated, the C_2-C_4 alkynyl groups referred to herein contain one triple bond, e.g., ethynyl, propynyl, 1- or 2-butyne.

Halogen referred to herein may be fluoride, chloride, bromide, or iodide.

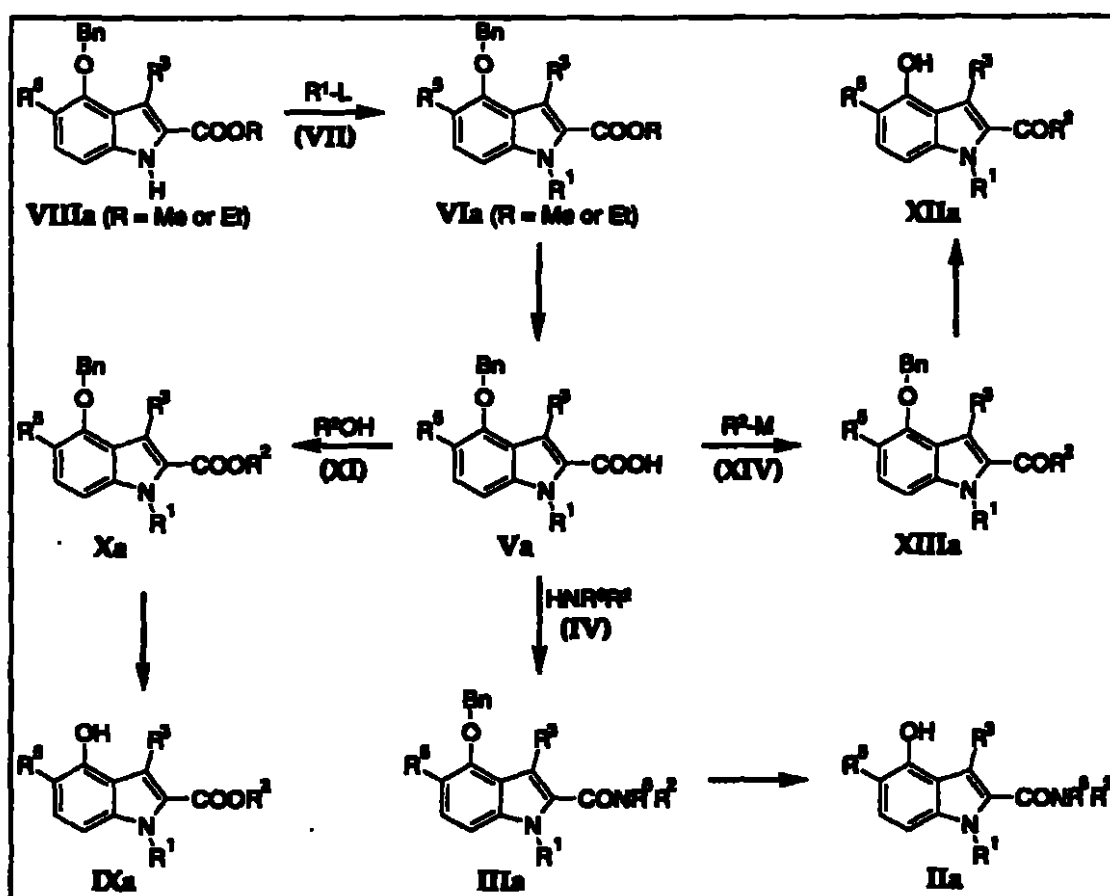
The compounds of the invention have the advantage that they may be less toxic, be more efficacious, be longer acting, have a broader range of activity, be more potent, produce fewer side effects, are more easily absorbed or have other useful pharmacological properties.

Methods of preparation

In the reaction schemes and text that follow R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , W, and X, unless otherwise indicated, are as defined above for formula I. The compounds of formula I may be prepared according to the methods outlined in Schemes I, II and III.

Scheme I outlines general methods for the preparation of compounds of formula I wherein XR^4 represents OH and W represents $CONR^6$ (formula IIa), COO (formula IXa) or CO (formula XIIa) from a common intermediate of formula Va wherein XR^4 represents OBn (Bn referring to benzyl), W represents COO, and R^2 represents hydrogen. The other substituents, R^1 , R^3 and R^5 , are as defined for formula I.





Scheme I.

- 5 Compounds of formula IIa may be prepared from compounds of formula IIIa, representing compounds of formula I wherein XR⁴ represents OBn and W represents CONR⁶, by catalytic hydrogenation with a suitable hydrogen source in a suitable solvent. Suitable catalysts include palladium black and palladium on charcoal. Suitable hydrogen sources include hydrogen gas and 1,4-cyclohexadiene. Suitable solvents include ethanol (EtOH),
- 10 ethyl acetate (EtOAc), water, and tetrahydrofuran (THF). The reaction is preferably performed at a temperature of 20-50°C, a pressure of 1-4 atmospheres and most preferably at ambient temperature and pressure with 1,4-cyclohexadiene or at ambient temperature and a pressure of 3 atmospheres with hydrogen gas.



Compounds of formula IIIa may be prepared from compounds of formula Va, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents OBn, W represents COO, and R^2 represents hydrogen, by reaction with a compound of formula IV, wherein R^2 and R^6 are as defined for formula I, in the presence of an amide bond forming agent in a suitable solvent.

5 Suitable amide bond forming agents include (a) carbodiimides such as dicyclohexylcarbodiimide and diisopropylcarbodiimide, (b) carbodiimides with additives such as 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) and N-hydroxy succinimide (HOSu), and (c) phosphonium and uronium salts such as BOP, PyBOP, HBTU, and TBTU (benzotriazole-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate, benzotriazole-1-yloxytrispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate, and 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate; respectively) in the presence of a suitable tertiary amine base such as *N,N*-diisopropylethylamine (DIEA) or triethylamine (TEA). Suitable solvents include *N,N*-dimethylformamide (DMF), *N*-methylpyrrolidone (NMP),
15 trifluoroethanol (TFE), acetonitrile (ACN), THF, dichloromethane (DCM), chloroform and EtOAc. The reaction is preferably performed at a temperature of 0-50°C and most preferably at ambient temperature. Alternatively, compounds of formula IIIa may be prepared from compounds of formula Va by reaction with an acid chloride forming agent such as thionyl chloride ($SOCl_2$) followed by reaction with a compound of formula IV in
20 the presence of a suitable base and solvent. Compounds of formula IV are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art.

Alternatively, compounds of formula IIIa may be prepared sequentially from compounds of formula Va by (1) reductive cleavage of the benzyl group by the method described two
25 paragraphs above, (2) carboxyl activation over 5-30 minutes with amide bond forming agents a or b as described in the paragraph above; and (3) amidation with compounds of formula IV. The reaction conditions are in accordance with those described in the preceding two paragraphs.



Compounds of formula Va may be prepared from compounds of formula VIa, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents OBn, W represents COO, and R^2 represents R which is methyl or ethyl, by hydrolysis with a suitable base in a suitable solvent. Suitable bases include sodium hydroxide (NaOH), potassium hydroxide (KOH), lithium hydroxide (LiOH) and cesium hydroxide (CsOH). Suitable solvents include aqueous MeOH, aqueous EtOH and aqueous THF. The reaction is preferably performed at a temperature of 0-50°C and most preferably at ambient temperature.

Compounds of formula VIa may be prepared from compounds of formula VIIa, representing compounds of formula I wherein R^1 represents hydrogen, XR^4 represents OBn, W represents COO, and R^2 represents R which is methyl or ethyl, by reaction in a suitable solvent with a suitable base followed by treatment with a compound of formula VII, wherein R^1 is defined as in formula I and L is a suitable leaving group. Suitable bases include sodium hydride (NaH), potassium hydride (KH), potassium *tert*-butoxide (KOtBu), lithium diisopropylamide (LDA), lithium hexamethyldisilazide (LHMDS) and sodium amide (NaNH₂). Suitable leaving groups include halogen, triflate (TfO), methanesulfonate (MsO) and *p*-toluenesulfonate (pTsO). Suitable solvents for the reaction include DMF, NMP, ACN, and THF. The reaction is preferably performed at a temperature of 0-50°C and most preferably at ambient temperature. Compounds of formula VII and VIIa are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art.

Compounds of formula IXa may be prepared from compounds of formula Xa, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents OBn and W represents COO, according to an analogous procedure described for the preparation of compounds of formula IIa.

Compounds of formula Xa may be prepared from compounds of formula Va, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents OBn, W represents COO, and R^2 represents hydrogen, by reaction with an acid chloride forming agent such as SOCl₂ followed by reaction with an alcohol of formula XI, wherein R^2 is as defined for formula I.



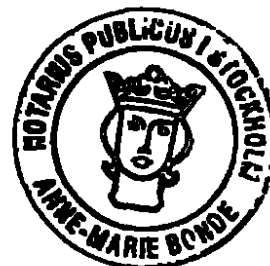
24
86

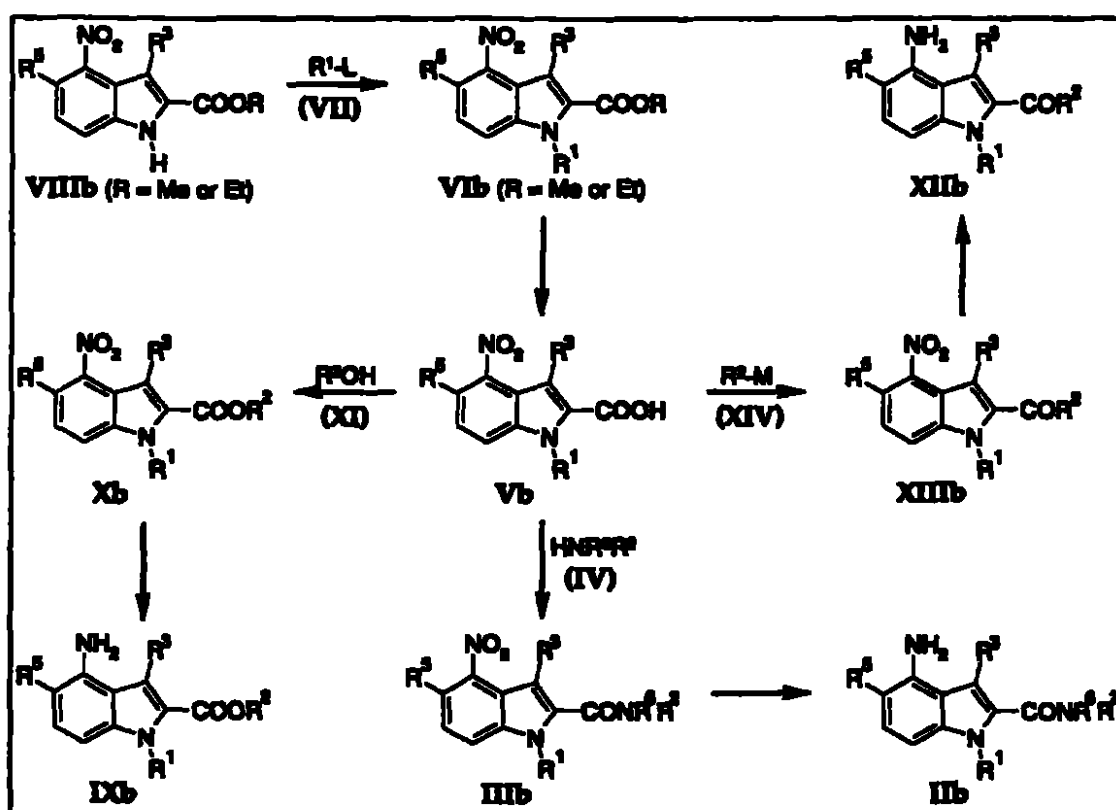
in the presence of a suitable base and solvent. Suitable bases include DIEA, TEA, pyridine, sodium bicarbonate (NaHCO_3) and sodium carbonate (Na_2CO_3). Suitable solvents include THF, DCM, chloroform, benzene, toluene and EtOAc. The reaction is preferably performed at a temperature of 0-100°C and most preferably at ambient temperature while the prior acid chloride forming step is preferably performed in a refluxing solvent such as benzene, chloroform or neat SOCl_2 . Alcohols of formula XI are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art.

10 Compounds of formula XIIa may be prepared from compounds of formula XIIIa, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents OBn and W represents CO, according to an analogous procedure described for the preparation of compounds of formula IIa.

15 Compounds of formula XIIIa may be prepared from compounds of formula Va, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents OBn, W represents COO, and R^2 represents hydrogen, by reaction in a suitable solvent with an organometallic compound of formula XIV, wherein R^2 is as defined for formula I and M represents a metal such as magnesium or preferably lithium. Suitable solvents include ether, 1,2-dimethoxyethane, THF and 1,4-dioxane. The reaction is preferably performed at a temperature of 0-100°C and most preferably at a temperature of 25-60°C. Organometallic compounds of formula XIV are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art.

25 Scheme II outlines general methods for the preparation of compounds of formula I wherein XR^4 represents NH_2 and W represents CONR^4 (formula IIb), COO (formula IXb) or CO (formula XIIb) from a common intermediate of formula Vb wherein XR^4 represents NO_2 , W represents COO, and R^2 represents hydrogen. The other substituents, R^1 , R^3 and R^5 , are as defined for formula I.





Scheme II.

- 5 Compounds of formula IIb may be prepared from compounds of formula IIIb, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents NO_2 and W represents $CONR^6$, by reaction with a suitable reducing agent in a suitable solvent. Suitable reducing agents include hydrogen gas with palladium on charcoal, zinc dust with acetic acid (HOAc) or hydrochloric acid (HCl), or iron powder with HOAc. Suitable solvents and cosolvents
10 include EtOH, HOAc and water. The reaction is preferably performed at a temperature of 25-120°C.

- Compounds of formula IIb may be prepared from compounds of formula Vb, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents NO_2 , W represents COO, and R^2
15 represents hydrogen, by reaction with a compound of formula IV, wherein R^2 and R^6 are as



26
54

defined for formula I, according to an analogous procedure described for the preparation of compounds of formula IIIa.

Compounds of formula Vb may be prepared from compounds of formula VIb, representing
5 compounds of formula I wherein XR^4 represents NO_2 , W represents COO, and R^1 represents R which is methyl or ethyl, according to an analogous procedure described for the preparation of compounds of formula Va.

Compounds of formula VIb may be prepared from compounds of formula VIIIb,
10 representing compounds of formula I wherein R^1 represents hydrogen, XR^4 represents NO_2 , W represents COO, and R^2 represents R which is methyl or ethyl, by reaction in a suitable solvent with a suitable base followed by treatment with a compound of formula VII, wherein R^1 is defined as in formula I and L is a suitable leaving group, according to an analogous procedure described for the preparation of compounds of formula VIa.
15 Compounds of formula VIIIb are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art.

Compounds of formula IXb may be prepared from compounds of formula Xb, representing
20 compounds of formula I wherein XR^4 represents NO_2 and W represents COO, according to an analogous procedure described for the preparation of compounds of formula IIb.

Compounds of formula Xb may be prepared from compounds of formula Vb, representing
compounds of formula I wherein XR^4 represents NO_2 , W represents COO, and R^2
25 represents hydrogen, by reaction with an acid chloride forming agent such as SOCl_2 followed by reaction with an alcohol of formula XI, wherein R^2 is as defined for formula I, according to an analogous procedure described for the preparation of compounds of formula Xa.

Compounds of formula XIIb may be prepared from compounds of formula XIIIb,
30 representing compounds of formula I wherein XR^4 represents NO_2 and W represents CO,

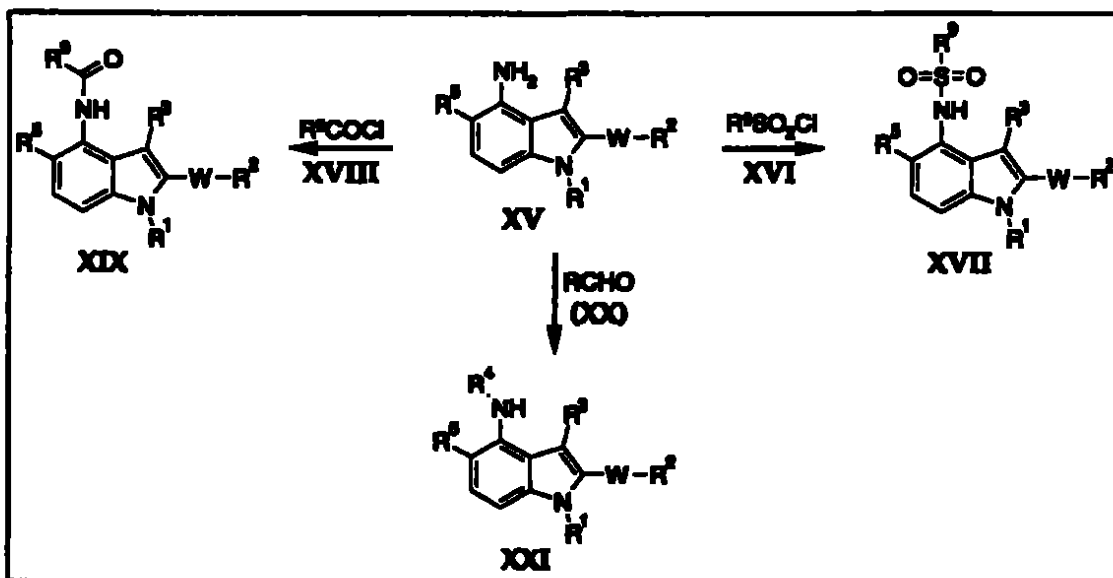


24
85

according to an analogous procedure described for the preparation of compounds of formula IIb.

Compounds of formula XIIIb may be prepared from compounds of formula Vb, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents NO_2 , W represents COO , and R^2 represents hydrogen, by reaction in a suitable solvent with an organometallic compound of formula XIV, wherein R^2 is as defined for formula I and M represents a metal such as magnesium or preferably lithium, according to an analogous procedure described for the preparation of compounds of formula XIIIa.

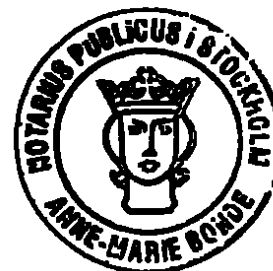
10



Scheme III.

Scheme III outlines general methods for the preparation of compounds of formula I wherein X represents NH and R^4 represents R^3SO_2 (formula XVII), R^3CO (formula XIX), or R^4 (formula XXI) from a common intermediate of formula XV wherein XR^4 represents NH_2 . The other substituents, R^1 , W, R^2 , R^3 and R^5 , are as defined for formula I. Compounds of formula XV may be prepared by methods outlined in Scheme II.

20



Compounds of formula XVII may be prepared from compounds of formula XV, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents NH_2 , by reaction with a sulfonyl chloride of formula XVI, wherein R^9 is as defined for formula I, in the presence of a suitable base and solvent. Suitable bases include DIEA, TEA, pyridine, $NaHCO_3$, and Na_2CO_3 . Suitable solvents include THF, DCM, chloroform, benzene, toluene and EtOAc. The reaction is preferably performed at a temperature of 0-100°C and most preferably at a temperature of 25-50°C. Compounds of formula XVI are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art.

Compounds of formula XIX may be prepared from compounds of formula XV, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents NH_2 , by reaction with an acid chloride of formula XVIII, wherein R^9 is as defined for formula I, in the presence of a suitable base and solvent. Suitable bases include DIEA, TEA, pyridine, $NaHCO_3$, and Na_2CO_3 . Suitable solvents include THF, DCM, chloroform, benzene, toluene and EtOAc. The reaction is preferably performed at a temperature of 0-100°C and most preferably at ambient temperature. Compounds of formula XVIII are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art.

Compounds of formula XXI may be prepared from compounds of formula XV, representing compounds of formula I wherein XR^4 represents NH_2 , by reaction with an aldehyde of formula XX, wherein R represents C_1-C_3 alkyl, Ar, or CH_2Ar , in the presence of a suitable reducing agent and solvent. Suitable reducing agents include sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, zinc and HCl, and hydrogen and a suitable catalyst. Suitable catalyst include platinum oxide or Raney nickel. Suitable solvents include EtOH, aqueous EtOH, water and THF. The reaction is preferably performed at a temperature of 20-100°C and most preferably at ambient temperature. Compounds of formula XX are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art.



Where necessary, hydroxy, amino or other reactive groups may be protected using a protecting group as described in the standard text, 'Protecting Groups in Organic Synthesis', 3rd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 1999, J Wiley & Sons, Inc.

- 9 The above described reactions, unless otherwise noted, are usually conducted at a pressure of about one to about three atmospheres, preferably at ambient pressure (about one atmosphere).

- 10 Unless otherwise stated, the above described reactions are conducted under an inert atmosphere, preferably under a nitrogen atmosphere.

The compounds of the invention and intermediates may be isolated from their reaction mixtures by standard techniques.

- 15 Acid addition salts of the compounds of formula I which may be mentioned include salts of mineral acids, for example the hydrochloride and hydrobromide salts; and salts formed with organic acids such as formate, acetate, maleate, benzoate, tartrate, and fumarate salts. Acid addition salts of compounds of formula I may be formed by reacting the free base or a salt, enantiomer or protected derivative thereof, with one or more equivalents of the
20 appropriate acid. The reaction may be carried out in a solvent or medium in which the salt is insoluble or in a solvent in which the salt is soluble, e.g., water, dioxane, ethanol, tetrahydrofuran or diethyl ether, or a mixture of solvents, which may be removed in vacuum or by freeze drying. The reaction may be a metathetical process or it may be carried out on an ion exchange resin.

- 25 The compounds of formula I exist in tautomeric or enantiomeric forms, all of which are included within the scope of the invention. The various optical isomers may be isolated by separation of a racemic mixture of the compounds using conventional techniques, e.g., fractional crystallization, or chiral HPLC. Alternatively the individual enantiomers may be



made by reaction of the appropriate optically active starting materials under reaction conditions which will not cause racemization.

The compounds of formula I, or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof, may be used on their own or in the form of appropriate medicinal preparations for enteral or parenteral administration. According to a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical composition including preferably less than 80% and more preferably less than 50% by weight of a compound of the invention in admixture with an inert pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

Examples of diluents and carriers are:

- for tablets and dragees: lactose, starch, talc, stearic acid; for capsules: tartaric acid or lactose;

- for injectable solutions: water, alcohols, glycerin, vegetable oils; for suppositories:

natural or hardened oils or waxes.

There is also provided a process for the preparation of such a pharmaceutical composition, which comprises mixing the ingredients.

It will be understood that a pharmaceutical composition comprising a positive modulator of a nicotinic receptor agonist together with a pharmaceutically acceptable carrier said positive modulator having the capability to increase the efficacy of the said receptor agonist. For the purposes of the present invention, the term "positive modulator" or "positive modulator of a nicotinic receptor agonist" shall be understood as a compound having the capability to increase the maximum efficacy of a nicotinic receptor agonist.

It will be understood that the invention includes compositions comprising either a positive modulator as the only active substance, thus modulating the activity of endogenous nicotinic receptor agonists, such as acetylcholine, or choline, or a positive modulator in combination with a nicotinic receptor agonist. Thus, the said pharmaceutical compositions containing a positive modulator of a nicotinic receptor agonist may, in addition comprise a nicotinic receptor agonist.



In a preferred form of the invention, the said nicotinic receptor agonist is an $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist. Example of an $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist is (-)-Spiro[1-Azabicyclo[2.2.2.]Octane-3,5*-Oxazolidine]-2*-One. Several $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonists are known in the art, e.g. from WO 96/06098, WO 97/30998 and WO 99/03859.

A further aspect of the invention provides a method for the treatment of a condition associated with reduced nicotine transmission, by administering to a patient in need of such treatment, a medically effective amount of a positive modulator of a nicotinic receptor agonist, said positive modulator having the capability to increase the efficacy of the said nicotinic receptor agonist.

It will be understood that the methods of treatment of this invention includes either a positive modulator as the only active substance, thus modulating the activity of endogenous nicotinic receptor agonists, such as acetylcholine or choline, or a positive modulator administered together with a nicotinic receptor agonist.

In another preferred form of the invention, the said method of treatment includes a nicotinic receptor agonist, which is an $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist. Example of an $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist is (-)-Spiro[1-Azabicyclo[2.2.2.]Octane-3,5*-Oxazolidine]-2*-One. Several $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonists are known in the art, e.g. from WO 96/06098, WO 97/30998 and WO 99/03859.

Utility

A further aspect of the invention is the use of compound according to the invention in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a condition associated with reduced nicotinic receptor transmission or a condition associated with reduced nicotinic density which could be one of the below mentioned diseases or conditions which comprises administering a therapeutically effective amount of compounds according to the invention to a patient.



It will be understood that the use includes compositions comprising either a positive modulator as the only active substance, thus modulating the activity of endogenous nicotinic receptor agonists, or a positive modulator in combination with a nicotinic receptor agonist. Thus, the said use of pharmaceutical compositions containing a positive modulator of a nicotinic receptor agonist may, in addition comprise a nicotinic receptor agonist.

In a preferred form of the invention, the use of the said nicotinic receptor agonist is represented by an $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist. Example of an $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist is (-)-Spiro[1-Azabicyclo[2.2.2.]Octane-3,5'-Oxazolidine]-2'-One. Several $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonists are known in the art, e.g. from WO 96/06098, WO 97/30998 and WO 99/03859.

Examples of diseases or conditions include schizophrenia, mania and manic depression, anxiety, Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Lewy Body Dementia, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, jetlag, and nicotine addiction (including that resulting from exposure to products containing nicotine).

It will be understood that the said positive modulator can be administered either with the purpose of acting on endogenous nicotine receptor agonists, or in combination with an exogenous nicotinic receptor agonist.

A further aspect of the invention relates to a compound for treating or preventing a condition or disorder as exemplified above arising from dysfunction of nicotinic acetylcholine receptor neurotransmission in a mammal, preferably a human, compositions comprising either a positive modulator as the only active substance, thus modulating the activity of endogenous nicotinic receptor agonists, or a positive modulator in combination with a nicotinic receptor agonist. Thus, the said use of pharmaceutical compositions containing a positive modulator of a nicotinic receptor agonist may, in addition comprise a nicotinic receptor agonist, effective in treating or preventing such disorder or condition and an inert pharmaceutically acceptable carrier.



93
91

Experimental Methods

The activity of the compounds of the invention may be measured in the tests set out below:

(a) *Xenopus* oocyte current recording

The *Xenopus* oocyte has provided a powerful means of assessing the function of proteins thought to be subunits of ligand-gated ion-channels. Injection of RNA transcribed from cDNA clones encoding the appropriate receptor subunits, or injection of cDNA in which the coding sequence is placed downstream of a promoter, results in the appearance of functional ligand-gated ion-channels on the surface of the oocyte (see e.g. Boulter et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84, 7763-7767).

Consequently, one convenient technique to assess the enhancement of nicotinic efficacy is two-electrode voltage-clamp recording from *Xenopus* oocytes expressing $\alpha 7$ -nicotinic receptors from cRNA.

Xenopus laevis frogs (Xenopus I, Kalamazoo, MI) were anesthetized using 0.15% tricaine. Oocytes were removed to OR2 solution (82 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 5 mM HEPES, 1.5 mM NaH_2PO_4 , 1 mM MgCl_2 , 0.1 mM EDTA; pH 7.4). The oocytes were defolliculated by incubation in 25 ml OR2 containing 0.2% collagenase 1A (Sigma) two times for 60 min on a platform vibrating at 1 Hz and stored in Leibovitz's L-15 medium (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gentomycin, 10 Units/ml penicillin, and 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ streptomycin). Approximately 50 ng of cRNA was injected in each oocyte the following day. cRNA was synthesized from cDNA using Message Machine (purchased from Abion).

The external recording solution consisted of 90 mM NaCl, 1 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 1 mM BaCl_2 , 5 mM HEPES; pH 7.4. Two-electrode voltage-clamp recording was carried out using an Oocyte Clamp amplifier (OC 725C; Warner Instrument, Hamden, CT). Oocytes were impaled with two electrodes of 1-2 M Ω tip resistance when filled with 3M KCl. Recordings were begun when membrane potential became stable at potentials negative to -20mV (resting membrane potentials are less negative when Ba^{++} replaces Ca^{++} in bathing



97
92

solutions). Membrane potential was clamped at -80 mV. ACh was purchased from Sigma. Oocytes were continuously perfused (5 ml/min) with recording solution with or without ACh.

- 5 Current amplitude was measured from baseline to peak. EC_{50} values, maximal effect, and Hill slopes were estimated by fitting the data to the logistic equation using GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Increases in agonist efficacy elicited by a positive modulator can be calculated in two ways:

(1) As percent potentiation of current amplitude which is defined as $100(I_m - I_c)/I_c$ where I_m is current amplitude in the presence of modulator and I_c is current in the absence of modulator.

(2) As percent potentiation of "area under curve" of an agonist trace, which is the integration of net current over time. Area under the curve is a common representation of the total ion flux through the channel.

10

(b) Ca^{2+} flux imaging

Imaging of Ca^{2+} flux through nAChR $\alpha 7$ receptors transiently expressed in a cell line is another means of assaying modulator activity.

15

Cells expressing $\alpha 7$ receptors (for example HEK-293 cells or cell cultured neurons) are grown to confluence in 96 well plates and loaded with fluo-3, a fluorescent calcium indicator. To screen for $\alpha 7$ modulatory activity, the 96 well plate is placed in a fluorescence imaging plate reader (FLIPR) and test compounds along with an $\alpha 7$ agonist
20 are applied simultaneously to all wells. Receptor activation is measured by calcium influx into cells, which is quantified by the increase in fluorescence intensity of each well, recorded simultaneously by the FLIPR. A modulatory effect is determined by the increase



in fluorescence over that of agonist alone. Similarly, to test for nAChR $\alpha 7$ agonist activity, test compounds along with an $\alpha 7$ modulator are applied simultaneously to all wells. Receptor activation is measured by calcium influx into cells which is quantified by the increase in fluorescence intensity of each well, recorded simultaneously by the FLIPR. An agonist effect is determined by the increase in fluorescence over that of modulator alone.

Cell-cultured neurons are prepared according to the following method: Eighteen day old Sprague-Dawley rat fetuses (E-18) were aseptically removed from the pregnant male, sacrificed, the frontal cortices of the brains removed, the meninges stripped, and the cleaned cortex placed into cold HBSS. If hippocampus was desired, the hippocampus was dissected away from the cortex and then placed into cold HBSS. The tissues were mechanically dispersed, washed once in HBSS (200 g for 30 minutes in 4C) resuspended in a modification of Sato's medium supplemented with glutamine, antibiotics, potassium chloride, insulin, transferrin, selenium, and 5% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; endotoxin free) and plated into each of a 24-well plate (coated with poly-L-lysine). The wells could contain glass coverslips which were also coated with PLL. The plates were incubated at 37C in a CO₂ incubator. After 24 hours the medium was removed, fresh medium added, and the cells allowed to grow for at least another 11 days, feeding when necessary.

The compounds of the invention are compounds, which causes a 100% potentiation (2-fold increase) of baseline current (as described above), as measured baseline to peak at low concentration of Acetylcholine (30 μ M), indicating that they are expected to have useful therapeutic activity. The compounds of the invention are also compounds, which increase the flux of Ca²⁺ when applied in the Ca²⁺ flux-imaging assay, as described above. Any increase of Ca²⁺ flux, caused by a compound of the invention, compared to the Ca²⁺ flux caused by an agonist alone (as measured in Fluorescence Intensity Units) indicates that they are expected to have useful therapeutic activity.

The use of compounds of the invention have the advantage that they may be less toxic, be more efficacious, be longer acting, have a broader range of activity, be more potent.



produce fewer side effects, are more easily absorbed or have other useful pharmacological properties.

General Experimental Procedures

Commercial reagents were used without further purification. Mass spectra were recorded following either chemical ionization (MS CI) or electrospray (MS ES) ionization methods and are reported as m/z for the protonated cationic parent molecular ion ($M^+ + H$) or the deprotonated anionic parent molecular ion ($M^- - H$). Room temperature refers to 20–25°C.

10 EXAMPLES

The following examples are preferred non-limiting examples embodying preferred aspects of the invention.

Intermediate examples

15

Example 1

Ethyl 4-benzyloxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate

To a stirred suspension of sodium hydride (0.27g, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (50ml) under nitrogen at room temperature was added ethyl 4-benzyloxyindole-2-
20 carboxylate (1.59 gm). Methyl iodide (0.5ml) was added 10 min. later. After 2 hr. excess sodium hydride was quenched with acetic acid (0.4ml) and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was taken into EtOAc, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated to dryness to give an oil which was triturated with hexane to precipitate 1.45g of the title compound. Mp 89–90.5°C.

25

Example 2

4-Benzyloxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid

To a stirred solution of ethyl 4-benzyloxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate (3.09g) in THF (200ml) was added $LiOH \cdot H_2O$ (1.26g) in water (200ml) and the resulting two phase
30 solution was heated at 45°C under nitrogen overnight. The cooled reaction mixture was



94
95

evaporated to remove THF and the remaining aqueous solution was acidified with NaHSO_4 to precipitate the title compound, which was collected, washed with water, and dried to give 2.87g of the title compound. Mp 216.6-216.8°C.

5 Example 3

4-Benzoyloxy-1-methyl-1H-indole-2-carbonyl chloride

To a stirred suspension of 4-benzoyloxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid (0.75g) in benzene (5ml) was added thionyl chloride (2.8ml) in benzene (5ml) followed by heated at 80°C for 45 min. to give a clear orange solution. Evaporation to dryness gave 0.80g of the
10 title compound as an orange solid, which was used without further purification.

Example 4

1-Fluoromethyl-2-phenylethyl methanesulfonate

To a stirred solution of 1-fluoromethyl-2-phenylethanol (1.0g, prepared as described by
15 Bergmann, et al., J. Chem. Soc., 1961, 3448-3452) in DCM (30ml) at 0°C under nitrogen was added triethylamine (1.36ml) followed by dropwise addition of methanesulfonyl chloride (0.6ml). The mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The EtOAc
extracts were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated to
20 dryness to give 1.3g of the title compound. MS CI, $(\text{M}^+ + \text{H}) = 233$, $(\text{M}^+ + \text{H} - \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}) = 138$.

Example 5

(2-Azido-3-fluoro-propyl)benzene

25 To a stirred solution of 1-fluoromethyl-2-phenylethyl methanesulfonate (1.1g) in anhydrous DMF (15ml) under nitrogen was added sodium azide (0.53g) followed by heating at 80°C overnight. The cooled reaction mixture was diluted with equal parts of water and brine and extracted with EtOAc. The extracts were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated to an oil which was chromatographed over



Example 6

To a solution of (2-azido-3-fluoro-propyl)benzene (0.6g) in MeOH (50ml) was added 10% Pd/C catalyst and the suspension was hydrogenated for 2 hr. at 3 atmospheres pressure. The filtered reaction mixture and MeOH washings were concentrated to an oil which was chromatographed over silica gel with an ammoniated mixture of MeOH/ether (1:9) to give 0.38g of the title compound. MS ES ($M^+ + H$) = 154.

(R)-N-(2-Fluoro-3-phenylpropyl)-4-methylbenzenesulfonamide

To a stirred solution of hydrogen fluoride-pyridine (13ml) at 0°C under nitrogen was added (S)-(+)-2-benzyl-1-(p-tolylsulfonyl)aziridine (2g) in one portion. The cooling bath was removed briefly until reaction became exothermic and then returned. After an additional 5 min. the reaction mixture was poured onto 100ml of cracked ice. The product was extracted into ether, washed carefully with saturated NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to a white solid. The solid was triturated with hexane, collected and washed with ether/hexane to give 1.7g of the title compound. Mp 130-133°C; MS ES (M⁺+H) = 308.

(R)-2-Fluoro-3-phenylpropylamine

23 To a two necked flask equipped with a dry ice condenser was added (*R*)-*N*-(2-Fluoro-3-phenylpropyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1.0g) and ammonia gas to condense about 25ml of liquid. Small pieces of sodium were added to the stirred solution until a dark orange color persisted for 5 min. Methanol was added to quench the reaction. After evaporation of the ammonia the product was dissolved in MeOH, filtered, and
30 concentrated. The residue was extracted into chloroform and chromatographed over silica



gel with an ammoniated mixture of MeOH/ether (1:19) to give 0.14g of the title compound as an oil. MS ES ($M^+ + H - NH_3$) = 136.

5 Compound examples

Example 9

Ethyl 4-hydroxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate

To 10% Pd/C (0.13g) in EtOH (250ml) was added ethyl 4-benzyloxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate (1.33g) and the suspension was shaken overnight under a hydrogen pressure of 3 atmospheres at room temperature. The residue left on evaporation of the filtered reaction mixture was chromatographed over silica gel with a mixture of EtOAc and hexane to give 0.43g of the title compound. MS ES ($M^+ + H$) = 220.

15 Example 10

4-Hydroxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid

To a solution of ethyl 4-hydroxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate (0.20g) in THF (20ml) was added LiOH·H₂O (0.1 g) in water (20ml) and the resulting two phase solution was stirred at room temperature under nitrogen for 4 hr. The reaction mixture was acidified with KHSO₄ and the product was extracted into EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The residue was chromatographed over silica gel with a mixture of EtOAc and hexane to give 0.12g of the title compound. MS ES ($M^+ + H$) = 192.

Example 11

25 N-Phenethyl 4-hydroxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxamide

To a solution of 4-benzyloxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid (0.20g) in DMF (10ml) was added TBTU (0.23g), HOBt (0.11g) and DIEA (0.27ml). After 5 min., phenethylamine (0.11ml) was added and stirring was continued overnight under nitrogen at room temperature. The residue remaining after DMF evaporation was dissolved in EtOAc; washed with dilute HCl, saturated NaHCO₃, and brine; dried over MgSO₄; and



100
98

concentrated at reduced pressure to give the intermediate product *N*-phenethyl 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide (0.18g) which was used without further purification. Hydrogenation of this product by a method analogous to that described in Example 9 give 0.14g of the title compound. MS CI ($M^+ + H$) = 295.

Example 12

N-Methyl-*N*-Phenethyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide

From 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid and *N*-methylphenethylamine the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 11.

MS ES ($M^+ + H$) = 309.

Example 13

N-(4-Dimethylaminobenzyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide

To a solution of 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid (Example 10, 0.12g) in DMF (10ml) was added TBTU (0.20g), HOBt (0.10g) and DIEA (0.35ml). After 5 min., 4-(dimethylamino)benzylamine dihydrochloride (0.14g) was added and stirring was continued overnight under nitrogen at room temperature. The residue remaining after DMF evaporation was purified by reversed phased chromatography on C_{18} silica with a trifluoroacetic acid (0.025%) acidified acetonitrile water gradient to give 0.14g of the title

compound. MS ES ($M^+ + H$) = 324.

Example 14

N-(4-Chlorobenzyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide

From 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid and 4-chlorobenzylamine the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 11. MS ES ($M^+ + H$) = 315 and 317.

Example 15

N-Benzyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide



From 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid and benzylamine the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 11. MS ES ($M^+ + H$) = 281.

5 **Example 16**

N-(4-Phenylbutyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide

From 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid and 4-phenylbutylamine the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 11. MS ES ($M^+ + H$) = 323.

10

Example 17

N-(3-Phenylpropyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide

From 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid and 3-phenylpropylamine the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 11. MS

15 ES ($M^+ + H$) = 309.

Example 18

N-Phenyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide

From 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid and aniline the title compound
20 was prepared by a method analogous to that described in Example 11. MS ES ($M^+ + H$) = 267.

Example 19

N-(4-Chlorophenyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide

25 From 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid and 4-chloroaniline the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 11. MS ES ($M^+ + H$) = 301 and 303.

Example 20

30 *N*-(3-Biphenyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide



From 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid and 3-aminobiphenyl the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 11. MS ES ($M^+ + H$) = 343.

5 Example 21

N-Ethyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide

From 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid and ethylamine the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 11. MS ES ($M^+ + H$) = 219.

10

Example 22

4-Hydroxy-1-methyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1*H*-indole

From 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid and pyrrolidine the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 11. MS ES ($M^+ + H$) = 245.

15

Example 23

N-(1-Fluoromethyl-2-phenylethyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide

To a solution of 1-fluoromethyl-2-phenylethylamine (0.38g) in DCM (5ml) at 0°C under
20 nitrogen was added 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxyl chloride (0.37g) in DCM (5ml) followed by slow warming to room temperature over 2 hr. Reaction mixture concentrated to half volume and partitioned between EtOAc and water. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated to a residue which was triturated with ether to give 0.32g of the intermediate compound *N*-(1-fluoromethyl-2-phenylethyl) 4-benzyloxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide: mp 172-173°C; MS ES ($M^+ + H$) = 417. Hydrogenation of this intermediate (0.26g) by a method analogous to that described in Example 9 gave 0.12g of the title compound. Mp 163.5-165.5°C; MS ES ($M^+ + H$) = 327.

25

30 Example 24



103
101

(R)-N-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-4-hydroxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxamide

From (R)-2-hydroxy-1-phenylethylamine and 4 benzyloxy-1-methyl-1H-indole-2-carbonyl chloride the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 23. MS ES ($M^+ + H$) = 311.

Example 25

(S)-N-(2-Azido-1-benzylethyl)-4-hydroxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxamide

From (S)-2-azido-1-benzylethylamine (prepared as described by Horwell, et al., J. Med. Chem., 1991, 404-414) and 4 hydroxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 23. MS ES ($M^+ + H$) = 350.

Example 26

N-(2-Fluoroethyl)-4-hydroxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxamide

From 2-fluoroethylamine and 4 benzyloxy-1-methyl-1H-indole-2-carbonyl chloride the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 23. MS ES ($M^+ - H$) = 235.

Example 27

(R)-N-(2-Fluoro-3-phenylpropyl)-4-hydroxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxamide

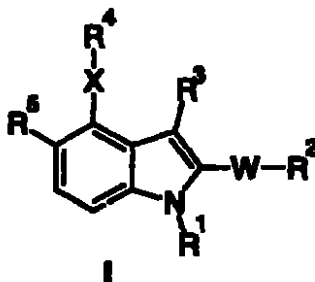
From (R)-2-fluoro-3-phenylpropylamine and 4 benzyloxy-1-methyl-1H-indole-2-carbonyl chloride the title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 23. MS ES ($M^+ + H$) = 327.



164
102

CLAIMS

1. A compound of Formula I:



wherein:

R¹ represents hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, or (CH₂)ₙAr;

W represents C(O), C(O)O, C(O)NR⁶, or a bond;

R² represents hydrogen, Ar, or (CH₂)ₚCH[(CH₂)ₑR⁷](CH₂)ₓR⁸; or together R² and R⁶ represent (CH₂)ᵧY(CH₂)ₓ;

R³ and R⁴ independently represent hydrogen, halogen, or C₁-C₄ alkyl;

X represents oxygen, or NH;

R⁴ represents hydrogen, C₁-C₄ alkyl, (CH₂)ₙAr, R⁹CO, or R⁹SO₂;

R⁶ represents hydrogen, C₁-C₄ alkyl, aryl, or heteroaryl; or together R² and R⁶ represent (CH₂)ᵧY(CH₂)ₓ;

R⁷ and R⁸ independently represent hydrogen, halogen, CN, N₃, CF₃, NO₂, Ar, OR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, SO₂NR¹⁰R¹¹, or NR¹⁰SO₂R¹¹;

R⁹ represents C₁-C₄ alkyl, or Ar;

Ar represents phenyl, naphthyl, or a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 0-3 nitrogens, 0-1 sulfurs and 0-1 oxygens;

Ar is optionally substituted with one or more substituents independently selected from: hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, (CH₂)ₙaryl, CN, NO₂, CF₃, OR¹², NR¹²R¹³ and COOR¹²;



R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} independently represent hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, aryl, or heteroaryl; or together R^{10} and R^{11} and/or R^{12} and R^{13} independently represent $(CH_2)_j Y(CH_2)_k$;

5 Y represents oxygen, sulfur, NR^{14} , or a bond;

j is 2-4;

k, m, n, p, q, t, and u are independently 0-2;

10 R^{14} represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, aryl or heteroaryl;

or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

15 2. A compound according to claim 1, wherein:

R^4 represents hydrogen, methyl, or benzyl;

20 R^1 represents hydrogen, or methyl;

R^3 and R^5 independently represent hydrogen;

W represents a bond;

25 X represents oxygen;

R^2 represents hydrogen, methyl; (4-benzyl)oxazolin-2-yl, or A;

30 A represents $COOR^{15}$, or $CONR^{16}R^{17}$;

R^{15} represents hydrogen, or CH_2CH_3 ;

R^{16} represents hydrogen, or C_1 - C_4 alkyl;

35 R^{17} represents C_1 - C_4 alkyl, $(CH_2)_n$ -Phenyl-Y, or $CHR^{18}CHR^{19}$ -Z;

R^{18} represents hydrogen, phenyl, or benzyl;

40 R^{19} represents hydrogen, or benzyl;

R^{20} represents benzyl;

45 Y represents hydrogen, Cl, $N(CH_3)_2$, or phenyl;



106
109

Z represents Cl, OH, F, N₃, or NH₂;

n is 0-4;

5 or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. A compound according to claim 1, said compound being:

- 10 Ethyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylate;
4-Hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylic acid;
N-Phenethyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
N-Methyl-*N*-Phenethyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
N-(4-Dimethylaminobenzyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
15 *N*-(4-Chlorobenzyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
N-Benzyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
N-(4-Phenylbutyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
N-(3-Phenylpropyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
N-Phenyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
20 *N*-(4-Chlorophenyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
N-(3-Biphenyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
N-Ethyl 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
4-Hydroxy-1-methyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarboxyl)-1*H*-indole;
N-(1-Fluoromethyl-2-phenylethyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
25 (*R*)-*N*-(2-Hydroxy-1-phenylethyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
(*S*)-*N*-(2-Azido-1-benzylethyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
N-(2-Fluoroethyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
(*R*)-*N*-(2-Fluoro-3-phenylpropyl) 4-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide;
30 or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 for use in therapy.



5. A pharmaceutical composition including a compound as defined in any one of claims 1 to 3, in admixture with an inert pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
6. The pharmaceutical composition according to claim 5, in addition comprising a nicotinic receptor agonist.
7. The pharmaceutical composition according to claim 5 or claim 6, for the use in the treatment or prophylaxis of human diseases or conditions in which the compound is having the capability to increase the efficacy of a nicotinic receptor agonist.
8. The pharmaceutical composition according to claim 5 or claim 6, for use in the treatment or prophylaxis of psychotic disorders or intellectual impairment disorders.
9. The pharmaceutical composition according to claim 5 or claim 6, for use in the treatment or prophylaxis of human diseases or conditions in which activation of the $\alpha 7$ nicotinic receptor is beneficial.
10. The pharmaceutical composition according to claim 8, for use in the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Lewy Body Dementia, anxiety, schizophrenia, or mania or manic depression, Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapse, jetlag, cessation of smoking, nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine, pain, or ulcerative colitis.
11. The pharmaceutical composition according to claim 8, for use in the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, Lewy Body Dementia, memory loss or Attention Deficit Hyperactivity Disorder.



12. The pharmaceutical composition according to claim 8, for use in the treatment or prophylaxis of anxiety, schizophrenia, or mania or manic depression.
13. The pharmaceutical composition according to claim 8, for use in the treatment or prophylaxis of Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, or neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapses.
14. The pharmaceutical composition according to claim 8, for use in the treatment or prophylaxis of jetlag, nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine, pain, or ulcerative colitis.
15. The pharmaceutical composition according to claim 8, for use in the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease.
16. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 3, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of psychotic disorders or intellectual impairment disorders.
17. The use of a compound as defined in any one of claims 1 to 3, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of human diseases or conditions in which activation of the $\alpha 7$ nicotinic receptor is beneficial.
18. The use of a compound as defined in any one of claims 1 to 3, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Lewy Body Dementia, anxiety, schizophrenia, mania or manic depression, Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapse, jetlag, cessation of smoking, nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine, pain, or ulcerative colitis.



19. The use according to claim 18, wherein the condition or disorder is Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Lewy Body Dementia, or Attention Deficit Hyperactivity Disorder.
- 5 20. The use according to claim 18, wherein the disorder is anxiety, schizophrenia, mania or manic depression.
21. The use according to claim 18, wherein the disorder is Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, or neurodegenerative disorders in
10 which there is loss of cholinergic synapses.
22. The use according to claim 18, wherein the condition or disorder is Alzheimer's disease.
- 15 23. The use according to claim 18, wherein the condition or disorder is jetlag, nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine, pain, and for ulcerative colitis.
24. A method for the treatment of a condition associated with reduced nicotine
20 transmission, by administering to a patient in need of such treatment, a medically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 3, said compound having the capability to increase the efficacy of a nicotinic receptor agonist
- 25 25. The method according to claim 24, wherein the said compound is administered together with a nicotinic receptor agonist.
26. The method according to claim 24 or claim 25, wherein the said agonist is an $\alpha 7$ -
30 nicotinic receptor agonist.



27. A method of treatment or prophylaxis of psychotic disorders or intellectual impairment disorders, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 3.
28. A method of treatment or prophylaxis of human diseases or conditions in which activation of the $\alpha 7$ nicotinic receptor is beneficial which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 3.
29. The method according to any one of claims 24 to 28, wherein the disorder is Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Lewy Body Dementia, anxiety, schizophrenia, mania or manic depression, Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapse, jetlag, cessation of smoking, nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine, pain, or ulcerative colitis.
30. The method according to claim 29, wherein the disorder is Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Lewy Body Dementia, or Attention Deficit Hyperactivity Disorder.
31. The method according to claim 29, wherein the disorder is Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, or neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapses.
32. The method according to claim 28, wherein the disorder is anxiety, schizophrenia, mania or manic depression.
33. The method according to claim 29, wherein the disorder is jetlag, nicotine addiction, pain, and for ulcerative colitis.

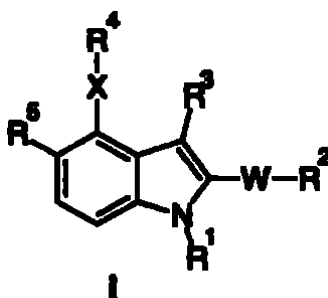


34. The method according to claim 29, wherein the disorder is Alzheimer's disease.



ABSTRACT

A compound of the Formula I



- 5 wherein R^1 represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_3-C_4 alkynyl, or $(CH_2)_nAr$; W represents $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NR^6$, or a bond; R^2 represents hydrogen, Ar , or $(CH_2)_jCH[(CH_2)_qR^7](CH_2)_tR^8$; or together R^2 and R^6 represent $(CH_2)_jY(CH_2)_k$; R^3 and R^4 independently represent hydrogen, halogen, or C_1-C_4 alkyl; X represents oxygen, or NH ;
 10 R^5 represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, $(CH_2)_nAr$, R^9CO , or R^9SO_2 ; R^6 represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, aryl, or heteroaryl; or together R^2 and R^6 represent $(CH_2)_jY(CH_2)_k$; R^7 and R^8 independently represent hydrogen, halogen, CN , N_3 , CF_3 , NO_2 , Ar , OR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, or $NR^{10}SO_2R^{11}$; R^9 represents C_1-C_4 alkyl, or Ar ; Ar represents phenyl, naphthyl, or a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 0-3 nitrogens, 0-1 sulfurs and 0-1 oxygens; Ar is optionally substituted with one or more substituents independently selected from: hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_3-C_4 alkynyl, $(CH_2)_nAr$, CN , NO_2 , CF_3 , OR^{12} , $NR^{12}R^{13}$ and $COOR^{12}$; R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} independently represent hydrogen, C_1-C_4 alkyl, aryl, or heteroaryl; or together R^{10} and R^{11} and/or R^{12} and R^{13} independently represent $(CH_2)_jY(CH_2)_k$; Y represents oxygen, sulfur, NR^{14} , or a bond; j is 2-4; k , m , n , p , q , t , and u are independently 0-2; R^{14} represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, aryl or heteroaryl; or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, especially for treatment of conditions associated with reductions in nicotinic transmission. The
 25 compounds of the invention enhance the efficacy of agonists at nicotinic receptors.



43
111

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00002137 00000000 Folios: 112
Fecha (MM): 2000-11-01 16:20:54
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION X

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Relvindicaciones (46)
- Resumen (4)
- Comprobante de Pago (2)

COMPLETA X

MODELO DE UTILIDAD []

[]
[]
[]
[]
[]
[]
[]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

1 NOV. 2000
Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



112

Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-83137

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 7 de Noviembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

15
103

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-83137

Concepto Técnico no 2013 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/404

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | |
|--|---|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones. |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 28/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

116
114

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TÉCNICO N° 20/3

EXPEDIENTE N° 0-83137

IPC A61K 31/404

★ Debe tenerse en cuenta que el título debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, el título de la solicitud debe modificarse de forma tal que en el se indique el nombre o grupo químico de los compuestos de la invención; ya que de la forma en la cual se encuentra es muy general y no cumple con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

Revisar y corregir la redacción de la reivindicación 19, ya que en ella se desea proteger. "El uso de acuerdo con la Reivindicación 19.....". Esto se presta para confusión.

Al corregir las reivindicaciones debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Al corregir el título debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D.C, 28 de noviembre de 2000

**Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010**

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-83137

AUTO 3940

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

20 OCT. 2022

Dado en Bogotá D.C., a los _____

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C.,

20 OCT. 2022

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia