



00 83176

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

D Radicación : 00083176 00000000 Folios: 73
E D Fecha (AMB): 2000-11-01 16:48:10
Trámite : 000 POTENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
J.O.I. Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 LLORED A

País de Domicilio Suecia

Departamento o Estado

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad Södertälje Teléfono 46 8 55326000

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLORED A

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

Ciudad Bogotá D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) (1) David Gurley, (2) Thomas Lanthorn, (3) John Macor y (4) James Rossmund

Identificación

Dirección (1) y (4) AstraZeneca US, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437 Wilmington, DE 19850, (2) AstraZeneca R&D Boston, Three Biotech Park, One Innovation Drive, Worcester, MA y (3) HMS PRI Discovery Chemistry, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de América

Ciudad Wilmington, Worcester y Princeton Teléfono 46 8 55326000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención "NUEVOS COMPUESTOS" cambio de título
5 Hidroxindoles (folio 79)

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

(33) País SE (32) Fecha 03-11-99 (31) No. Solicitud 9903997-6

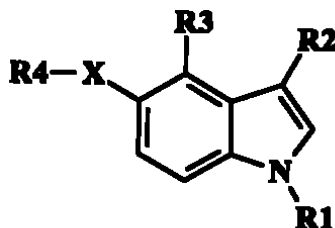
Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

- 3 MAYO 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A. 61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Un compuesto de la Fórmula I



I

es, donde: R¹, R², R³, R⁴, X, Q, j, k, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente 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 de condiciones asociadas con reducciones en la transmisión 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 dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista: <u>SI</u>	☒
Copia certificada de la primera solicitud: SE 9903997-6 de fecha 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 No. LLC-091-2000 de fecha 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

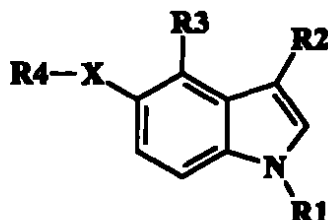
FIRMA

NOMBRE JOSÉ ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Un compuesto de la Fórmula I



I

en donde:

R¹ y R³ independientemente representan hidrógeno, o alquil C₁-C₄; R² representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, o CH₂CN; R⁴ representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, alquenil C₂-C₄, alquinil C₂-C₄, CH₂C(W)=CH₂, (CH₂)_nAr, CH₂CH=CHAr, CH₂COPh, CH₂CONHAr, C(U)NH(CH₂)_mAr, o (CH₂)_dY(CH₂)_eAr; U representa oxígeno, o azufre; W representa halógeno; X y Y independientemente representan O, S, o NR⁵; R⁵ representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, alquenil C₂-C₄; o juntos R³ y R⁵ forman un anillo; n y m independientemente son 0-4; d es 1-3; e es 0-1; Ar representa fenil, naftil o un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene de cero a cuatro nitrógenos, de cero a uno azufres y de cero a uno oxígenos; Ar es opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre: hidrógeno, halógeno, alquil C₁-C₄, alquenil C₂-C₄, alquinil C₂-C₄, CN, NO₂, CF₃, OR⁶, NR⁷R⁸, COOR⁹; R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril, heteroaril, C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹¹, SO₂R¹², -o-; R⁷ y R⁸ juntos pueden ser: (CH₂)_jQ(CH₂)_k donde; Q es O, S, NR¹³ o un enlace; j es 2-4; k es 0-2; R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente 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 de condiciones asociadas con reducciones en la transmisión nicotínica. Los compuestos de la invención mejoran la eficacia de los agonistas en los receptores nicotínicos.

Copia de la primera solicitud

Traducción oficial

Si se reivindica prioridad Unionista: SI

Copia certificada de la primera solicitud: SE 9903997-6 de fecha 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 No. LLC-091-2000 de fecha 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. 17.159.881 de Bogotá TP No. 10.784

2



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00003175 00000000
Fecha (AMD): 2000-11-01 16:40:10
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 73

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 67,619
FECHA : OCTUBRE 30 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	2694181	5,496,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

OK

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.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.**

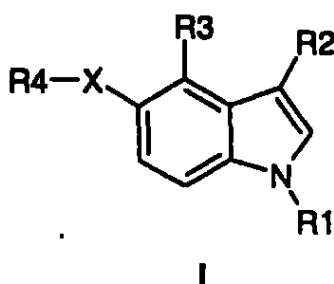
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la 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 y R^3 independientemente representan hidrógeno, o alquil C_1-C_4 ; R^2 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , o CH_2CN ; R^4 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 , alquinil C_2-C_4 , $CH_2C(W)=CH_2$, $(CH_2)_nAr$, $CH_2CH=CHAr$, CH_2COPh , $CH_2CONHAr$, $C(U)NH(CH_2)_mAr$, o $(CH_2)_dY(CH_2)_eAr$; U representa oxígeno, o azufre; W representa halógeno; X y Y independientemente representan O, S, o NR^5 ; R^5 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 ; o juntos R^3 y R^5 forman un anillo; n y m independientemente son 0-4; d es 1-3; e es 0-1; Ar representa fenil, naftil o un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene de cero a cuatro nitrógenos, de cero a uno azufres y de cero a uno oxígenos; Ar es opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre: hidrógeno, halógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 , alquinil C_2-C_4 , CN, NO_2 , CF_3 , OR^6 , NR^7R^8 , $COOR^9$; R^6 , R^7 y R^8 son

independientemente hidrógeno, alquil C₁-C₄, aril, heteroaril, C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹¹, SO₂R¹², o; R⁷ y R⁸ juntos pueden ser (CH₂)_jQ(CH₂)_k donde; Q es O, S, NR¹³ o un enlace; j es 2-4; k es 0-2; R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente 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 de condiciones asociadas con reducciones en la transmisión 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,

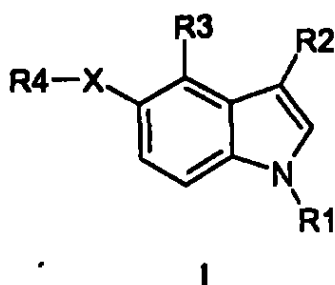
analgesia, síndrome de Tourette, y enfermedad de Parkinson ha sido discutido en McDonald et al., (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Capítulo 5 en *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, vol. 30, pp. 41-50. Academic Press Inc., San Diego, CA; y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



en donde:

R^1 y R^3 independientemente representan hidrógeno, o alquil C_1 - C_4 ;

R^2 representa hidrógeno, alquil C_1 - C_4 , o CH_2CN ;

R^4 representa hidrógeno, alquil C_1 - C_4 , alquenil C_2 - C_4 , alquinil C_2 - C_4 , $CH_2C(W)=CH_2$, $(CH_2)_nAr$, $CH_2CH=CHAr$, CH_2COPh , $CH_2CONHAr$, $C(U)NH(CH_2)_mAr$, o $(CH_2)_dY(CH_2)_eAr$;

U representa oxígeno, o azufre;

W representa halógeno;

X y Y independientemente representan O, S, o NR^5 ;

R^5 representa hidrógeno, alquil C_1 - C_4 , alquenil C_2 - C_4 ; o juntos R^3 y R^5 forman un anillo;

n y m independientemente son 0-4;

d es 1-3;

e es 0-1;

Ar representa fenil, naftil o un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene de cero a cuatro nitrógenos, de cero a uno azufres y de cero a uno oxígenos;

Ar es opcionalmente sustituido con uno o más substituyentes seleccionados entre: hidrógeno, halógeno, alquil C_1 - C_4 , alquenil C_2 - C_4 , alquinil C_2 - C_4 , CN, NO_2 , CF_3 , OR^6 , NR^7R^8 , $COOR^6$;

R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquil C_1 - C_4 , aril, heteroaril, $C(O)R^{10}$, $C(O)NHR^{11}$, SO_2R^{12} , o; R^7 y R^8 juntos pueden ser $(CH_2)_jQ(CH_2)_k$ donde;

Q es O, S, NR^{13} o un enlace;

j es 2-4;

k es 0-2;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno, alquil C_1 - C_4 , aril o heteroaril;

o un enantiómero del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, mejoran la eficacia de los agonistas del receptor nicotínico

Los compuestos preferidos de la invención incluyen los siguientes:

5-Cinamiloxiindol;

5-Benciloxiindol-3-acetonitrilo;

5-(2-Fenoxietiloxi)indol;

5-(2-Naftilmetiloxi)indol;

5-Fenilcarbamoilmetilindol;

1-Furfuril-3-(5-indolil)-2-tiourea;

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

A menos que se indique otra cosa, los grupos alquil C_1 - C_4 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 C_3 - C_4 pueden ser también cíclicos, e.g., ciclopropil, ciclobutil.

A menos que se indique otra cosa, los grupos alquenil C_2 - C_4 referidos aquí pueden contener uno o dos enlaces dobles, e.g., etenil, i-propenil, n-butenil, i-butenil, alil, 1,3-butadienil.

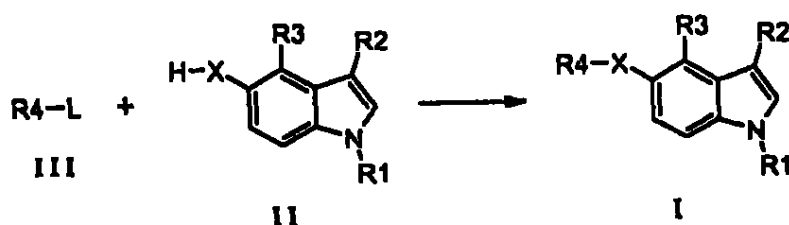
A menos que se indique otra cosa, los grupos alquínil C₂-C₄ referidos aquí tienen un enlace triple, e.g., etinil, propinil, 1- o 2-butinil.

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 siguen, R¹, R², R³, R⁴ y X a menos que se indique otra cosa, son como se definió arriba para la fórmula I. Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los métodos presentados en el Esquema 1



Esquema 1

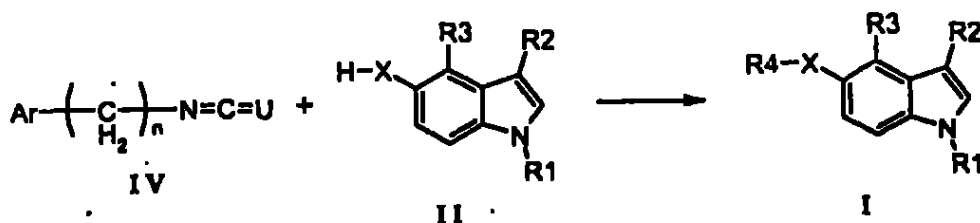
Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula II, que es el mismo de la fórmula I

excepto que R^4 es hidrógeno, por reacción con un compuesto de la fórmula III, en donde L es un grupo saliente adecuado que representa halógeno, triflato (TfO), metanosulfonato (MsO), o *p*-toluenosulfonato (pTsO) y R^4 es como se define en la fórmula I, en presencia de una base y un solvente adecuados. Bases adecuadas incluyen carbonato de sodio (Na_2CO_3), carbonato de cesio (CS_2CO_3), carbonato de potasio (K_2CO_3), trietilamina (TEA) o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). Solventes adecuados para la reacción incluyen *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo (ACN), dimetilsulfóxido (DMSO) o tetrahidrofuran (THF). La reacción es preferiblemente realizada a temperatura de 0- 100°C y más preferiblemente a temperatura ambiente.

Compuestos de la fórmula I pueden también ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula II, que es el mismo de la fórmula I excepto que R^4 es hidrógeno, por reacción con un compuesto de la fórmula III, en donde R^4 es $(CH_2)_nAr$ donde n es 0 y Ar es como se define en la fórmula I y L es un grupo saliente adecuado que representa NH_2 , en presencia de un ácido y un solvente adecuados. Ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico (HCl), ácido acético (HOAc), ácido trifluoroacético (TFA), ácido metanosulfónico (MSOH) o ácido *p*-toluenosulfónico (pTsOH). Solventes adecuados para la reacción incluyen DMF, NMP, DMSO o THF. La reacción es preferiblemente realizada a una temperatura de 0-200 °C y más preferiblemente a 100 °C. Opcionalmente, la reacción es realizada como un fundido sin solvente.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula II, que es el mismo de la fórmula I excepto que R^4 es hidrógeno, por condensación con un compuesto de la fórmula IV (como se plantea en el Esquema 2.), en donde U, n, y Ar son como se define en la fórmula I, en presencia de un solvente adecuado. Solventes adecuados para la reacción incluyen *N,N*-

dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo (ACN), dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofuran (THF), cloroformo, acetato de etilo (EtOAc), etanol (ETOH) o metanol (MeOH). La reacción es preferiblemente realizada a una temperatura de 0-100 °C y más preferiblemente a temperatura ambiente.



Esquema 2

Los compuestos de la fórmula II están comercialmente disponibles o pueden ser preparados por métodos conocidos por la persona hábil en el arte (ver, por ejemplo, 'Indoles: Reactions and Synthesis' en 'Heterocyclic Chemistry', 3ª Edición, J. A. Joule, K. Mills, y G F. Smith, (Pub.) Stanley Thomas Ltd. (1998) y referencias en ellas).

Los compuestos de la fórmula II donde X representa NR^5 en donde juntos R^3 y R^5 forman un anillo que puede ser preparados por los métodos conocidos por la persona experta en el arte (ver, J.E. Macor, J. T. Dean, R. J Post, K. Ryan, Tetrahedron Lett., 38, 1673-1676, 1997).

Los compuestos de la fórmula III están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos por una persona experta en el arte.

Los compuestos de la fórmula IV están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos por una persona experta en el arte.

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 éter 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 quiral. Alternativamente los enantiómeros individuales pueden hacerse por reacción de los materiales de inicio activos ópticamente apropiados bajo condiciones de reacción que no causen racemización.

Composiciones Farmacéuticas

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica para tratar o prevenir una condición o desorden como se ejemplifica abajo que surja de la disfunción de la neurotransmisión del receptor nicotínico de acetilcolina en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprenda una cantidad de un compuesto la fórmula I, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva en el tratamiento o prevención de dicho desorden o condición y un portador inerte farmacéuticamente aceptable.

Para los usos mencionados arriba la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención son administrados a una dosis diaria de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal del animal,

preferiblemente dado en dosis divididas 1 a 4 veces por día o en forma de liberación sostenida. Para el hombre, la dosis total diaria está en el rango de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1,400 mg, más preferiblemente entre 10 mg y 100 mg, y las formas de dosificación unitarias para administración oral comprenden de 2 mg a 1,400 mg del compuesto mezclado con un portador o diluyente líquido o sólido farmacéuticamente aceptable.

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 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.

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 (-)-Espirol[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.

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, así la modulación de 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 (-)-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.

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, 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).

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 tricáina al 0.15%. Los oocitos fueron removidos a una solución OR2 (NaCl 82 mM, KCl 2.5 mM, HEPES 5 mM, NaH₂PO₄ 1.5 mM, MgCl₂ 1 mM, EDTA 0.1 mM; pH 7.4). Los oocitos se desfolicularon por incubación en OR2 25 ml que contenía collagenasa 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 µg/ml, penicilina 10 Units/ml, y estreptomicina 10 µg/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, MgCl₂ 1 mM, BaCl₂ 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 MΩ 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 EC₅₀, 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 $100(I_m - I_o)/I_o$

donde I_m es amplitud de corriente en presencia de modulador y I_o 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 Ca²⁺ cuando se aplican en el ensayo de imagen de flujo de Ca²⁺, como se describe arriba. Cualquier incremento del flujo de Ca²⁺, causado por un compuesto de la invención, comparado con el flujo del Ca²⁺ 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 usando un Espectrómetro de Masa Hewlett Packard 5988^a o un Espectrómetro MicroMass Quattro-1 y se reportaron como m/z para el ion molecular padre. 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.

Ejemplo 1

5-Cinamiloxiindol

A una solución de 5-hidroxiindol (0.25 g) en acetonitrilo (10 ml) se agregó carbonato de cesio (1.22 g) y bromuro de cinamil (0.37 g). La suspensión se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Las sales de cesio fueron removidas por filtración y lavadas con acetona. El residuo se dejó concentrar, el filtrado combinado y las lavaduras se cromatografiaron sobre sílica gel con una mezcla de acetato de etilo y hexanos y se cristalizó de eter con hexanos para dar 0.23 g del compuesto del título.

EM CI (MH⁺) = 250

Ejemplo 2

5-Benciloxiindol-3-acetonitrilo

El compuesto del título fue preparado por un método análogo al que se describe en el ejemplo 1 a partir de bromuro de bencilo y 5-hidroxiindol-3-acetonitrilo.

EM ES (MH⁺) = 263.

Ejemplo 3**5-(2-Fenoxietiloxi)indol**

El compuesto del título se preparó por un método análogo al que se describe en el ejemplo 1 a partir de 2-fenoxietil bromuro y 5-hidroxiindol.

EM ES (MH^+) = 254.

Ejemplo 4**5-(2-Naftilmetiloxi)indol**

El compuesto del título se preparó por un método análogo al que se describe en el ejemplo a partir de 2-naftilmetil cloruro y 5-hidroxiindol.

EM ES (MH^+) = 274.

Ejemplo 5**5-Fenilcarbamoilmetil indol**

El compuesto del título se preparó por un método análogo al que se describe en el ejemplo 1 a partir de cloroacetanilida y 5-hidroxiindol.

EM CI (MH^+) = 267.

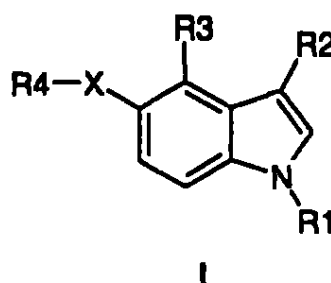
Ejemplo 6**1-Furfuril-3-(5-indolil)-2-tiourea**

A una solución de 5-aminoindol (0.26 g) en etanol (10 ml) se agregó furfurilisotiocianato (0.28 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó hasta un residuo que se disolvió en etanol caliente y se precipitó con agua para dar 0.32 g del compuesto del título.

EM ES (MH⁺) = 272.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde:

R¹ y R³ independientemente representan hidrógeno, o alquil C₁-C₄;

R² representa hidrógeno, alquil C₁-C₄, o CH₂CN;

R^4 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 , alquinil C_2-C_4 , $CH_2C(W)=CH_2$, $(CH_2)_nAr$, $CH_2CH=CHAr$, CH_2COPh , $CH_2CONHAr$, $C(U)NH(CH_2)_mAr$, o $(CH_2)_dY(CH_2)_eAr$;

U representa oxígeno, o azufre;

W representa halógeno;

X y Y independientemente representan O, S, o NR^5 ;

R^5 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 ; o juntos R^3 y R^5 forman un anillo;

n y m independientemente son 0-4;

d es 1-3;

e es 0-1;

Ar representa fenil, naftil o un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene de cero a cuatro nitrógenos, de cero a uno azufres y de cero a uno oxígenos;

Ar es opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre: hidrógeno, halógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 , alquinil C_2-C_4 , CN, NO_2 , CF_3 , OR^6 , NR^7R^8 , $COOR^9$;

R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquil C_1-C_4 , aril, heteroaril, $C(O)R^{10}$, $C(O)NHR^{11}$, SO_2R^{12} , o; R^7 y R^8 juntos pueden ser $(CH_2)_jQ(CH_2)_k$ donde;

Q es O, S, NR^{13} o un enlace;

j es 2-4;

k es 0-2;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno, alquil C_1-C_4 , 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 dicho compuesto es:

5-Cinamiloxiindol;

5-Benciloxiindol-3-acetonitrilo;

5-(2-Fenoxietiloxi)indol;

5-(2-Naftilmetiloxi)indol;

5-Fenilcarbamoilmetilindol;

1-Furfuril-3-(5-indolil)-2-tiourea;

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

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2 para uso en terapia.

4. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto como se define en la Reivindicación 1 o en la Reivindicación 2, en mezcla con un diluyente o un portador inerte farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 4, que además comprende un agonista del receptor nicotínico.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 4 o la Reivindicación 5, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en la que el compuesto tiene la capacidad de incrementar la eficacia de un agonista del receptor nicotínico.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 4 o la Reivindicación 5, para uso en el tratamiento o

profilaxis de desordenes psicóticos o desordenes de inhabilidad intelectual.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 4 o la Reivindicación 5, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en donde es benéfico la activación del receptor $\alpha 7$ nicotínico.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, 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, 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.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, 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.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, para uso en el tratamiento o profilaxis de ansiedad, esquizofrenia, o manía o depresión maníaca.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, o desórdenes neurodegenerativos en los que existe pérdida de la sinapsis colinérgica.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, 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.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, para uso en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer.

15. Uso de un compuesto como se define en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de desórdenes psicóticos o desórdenes de inhabilidad intelectual.

16. El uso de un compuesto como se define en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, 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.

17. El uso de un compuesto como se define en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, 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, 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.

18. El uso de acuerdo con la Reivindicación 17, 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.

19. El uso de acuerdo con la Reivindicación 17, en donde el desorden es ansiedad, esquizofrenia, o manía o depresión maníaca.

20. El uso de acuerdo con la Reivindicación 17, en donde el desorden es enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, o

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

21. El uso de acuerdo con la Reivindicación 17, en donde el desorden o condición es enfermedad de Alzheimer.

22. El uso de acuerdo con la Reivindicación 17, 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.

23. 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 la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, donde dicho compuesto tiene la capacidad de incrementar la eficacia de un agonista del receptor nicotínico.

24. El método de acuerdo con la Reivindicación 23, en donde el dicho compuesto es administrado junto con un agonista del receptor nicotínico.

25. El método de acuerdo con la Reivindicación 23 o la Reivindicación 24, en donde el dicho agonista es un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico.

26. 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 la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2.

27. 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 la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2.

28. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 27, 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 (atardimiento 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.

29. El método de acuerdo con la Reivindicación 28, 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.

30. El método de acuerdo con las Reivindicación 28, 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.

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

32. El método de acuerdo con las Reivindicación 28, en donde el desorden es jetlag (aturdimiento tras un largo viaje en avión), adicción a la nicotina, dolor y para colitis ulcerosa.

33. El método de acuerdo con las Reivindicación 28, en donde el desorden es la enfermedad de Alzheimer.

Se retiraron las folios 37
y 38 correspondientes a la
tarjeta para el archivo temático y
la tarjeta para el archivo de propietario.
cod 202010
Nov 28/00

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

28 Mayo 2001

(21) No. SOLICITUD: 00-83175

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

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 01-11-00

(71) SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9903997-8

(72) INVENTOR/ES: David Gurley, Thomas Lanthorn, John Macor y James Rosamond

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 03-11-99

(33) PAÍS: SE

(74) REPRESENTANTE JOSE ANTONIO LLOREDA
LEGAL:

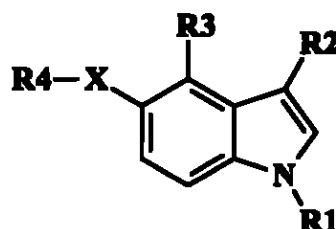
(54) TÍTULO:

"NUEVOS COMPUESTOS"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula I

**I**

en donde:

 R^1 y R^3 independientemente representan hidrógeno, o alquil C_1-C_4 ; R^2 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , o CH_2CN ;

R^4 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 , alquinil C_2-C_4 ,
 $CH_2C(W)=CH_2$, $(CH_2)_mAr$, $CH_2CH=CHAr$, CH_2COPh , $CH_2CONHAr$,
 $C(U)NH(CH_2)_mAr$, o $(CH_2)_dY(CH_2)_eAr$;

U representa oxígeno, o azufre;

W representa halógeno;

X y Y independientemente representan O, S, o NR^5 ;

R^5 representa hidrógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 ; o juntos R^3 y R^5 forman un anillo;

n y m independientemente son 0-4;

d es 1-3;

e es 0-1;

Ar representa fenil, naftil o un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene de cero a cuatro nitrógenos, de cero a uno azufres y de cero a uno oxígenos;

Ar es opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre: hidrógeno, halógeno, alquil C_1-C_4 , alquenil C_2-C_4 , alquinil C_2-C_4 , CN, NO_2 , CF_3 , OR^6 , NR^7R^8 , $COOR^9$;

R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquil C_1-C_4 , aril, heteroaril, $C(O)R^{10}$, $C(O)NHR^{11}$, SO_2R^{12} , o; R^7 y R^8 juntos pueden ser $(CH_2)_jQ(CH_2)_k$ donde;

Q es O, S, NR^{13} o un enlace;

j es 2-4;

k es 0-2;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno, alquil C_1-C_4 , aril o heteroaril;

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

34
37

Astra Zeneca AB C-2259-100

REF: LLC-091-2000. 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. 9903997-6

(86) Fecha de presentación: 1999-11-03

Estocolmo, 2000-09-13

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

Anita Södervall (hay firma y sello)

Derechos: 170

46
38

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. 2000-09-18

Hay firma y Sello

CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha: 2000-09-20

No. 003066

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. 356201

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.

60 MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

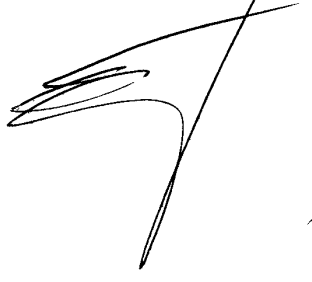
Gabriel
330172
Rueda

CUANDO FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 OCT 23 A 9:02

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

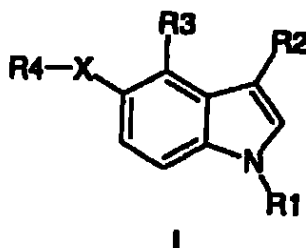


J2259-1 SE

1989-11-03

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula I:



donde:

R¹ y R³ representan independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₄:

R² representa hidrógeno, C₁-C₄, alquilo, o CH₂CN;

R⁴ representa hidrógeno, C₁-C₄, alquilo, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, CH₂C(W)=CH₂, (CH₂)_nAr, CH₂CH=CHAr, CH₂COPh, CH₂CONHAr, C(U)NH(CH₂)_mAr, o (CH₂)_aY(CH₂)_bAr;

U representa oxígeno, o sulfuro;

W representa halógeno;

X y Y representan independientemente O, S, o NR⁵;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄; o conjuntamente R³ y R⁵ forman un anillo;

n y m son independientemente 0-4;

42
40

d es 1-3;

e es 0-1:

Ar representa fenilo, naftilo, o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene cero a cuatro nitrógenos, cero a un sulfuro y cero a un oxígeno;

Ar es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, CN, NO₂, CF₃, OR⁶, NR⁷R⁸, COOR⁹;

R⁶, R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹¹, SO₂R¹², o; R⁷ y R⁸ conjuntamente pueden ser (CH₂)_jQ(CH₂)_k donde;

Q es O, S, NR¹³ o un enlace

j es 2-4;

k es 0-2;

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo o heteroarilo;

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

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

5-Cinnamiloxiindol:

5-Benziloxiindol-3-acetonitrilo;

43
41

5-(2-Fenoxietiloxi)indol;

5-(2-Naftilmetiloxi)indol;

5-Fenilcarbamoilmetilindol;

1-Furfuril-3-(5-indolil)-2-tiourea:

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

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 para uso en terapia.

4. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en adición con un diluyente o un portador inertes farmacéuticamente aceptables.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además un agonista receptor nicotínico.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 o reivindicación 5, 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.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 o reivindicación 5, para uso en el tratamiento o profilaxis de desordenes psíquicos o desordenes que afectan la capacidad intelectual.

44
42

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 o reivindicación 5, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades humanas o estados en que la activación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es benéfica.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, 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, 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.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, 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 Desordenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atención.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento o profilaxis de ansiedad, esquizofrenia, manías o depresión maniaca.

45
43

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, 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.

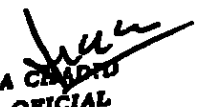
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento o profilaxis de la alteración del horario biorítmico, adicción a la nicotina inclusive la resultante de exposición a productos que contienen nicotina, dolor o colitis ulcerativa.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento o profilaxis del mal de Alzheimer.

15. Uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de desórdenes psicóticos o desórdenes por deterioro intelectual.

16. El uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, 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.

17. El uso de un compuesto como se define la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del mal de


GABRIEL RUEDA CHAPU
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 20-03
MINISTERIO DE JUSTICIA

46
44

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, esquisofrenia, 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.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, 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.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el desorden es ansiedad, esquisofrenia, manía o depresión maniaca.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el desorden es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, desórdenes neurodegenerativos en que hay pérdida de las sinapsis colinérgica.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, donde las condiciones o desorden es mal de Alzheimer.

43

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, 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.

23. 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 la reivindicación 1 o reivindicación 2, teniendo dicho compuesto la capacidad de aumentar la eficacia del agonista del receptor nicotínico.

24. El método de acuerdo con la Reivindicación 23, en donde dicho compuesto se administra junto con un agonista receptor nicotínico.

25. El método de acuerdo con la Reivindicación 23 o reivindicación 24, donde dicho agonista es un agonista receptor nicotínico $\alpha 7$.

26. 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 la reivindicación 1 o reivindicación 2.

27. Un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en que la activación del

46

receptor nicotínico $\alpha 7$ benéfica. el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2.

28. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, 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, 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.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, 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.

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

49
47

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

32. El método de acuerdo con la reivindicación 28, donde el desorden es alteración del horario biorítmico, adicción a la nicotina, dolor y colitis ulcerativa.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 28, 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. 29-02
MINISTERIO DE JUSTICIA

PRVPATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
PatentavdelningenIntyg
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 9903997-6
Patent application number

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

Stockholm, 2000-09-13

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

Åsa Dahlberg
Asa Dahlberg

Avgift
Fee 170:-

La infrascrita Anne-Marie Benda, Notario Público de Estocolmo, Suecia, certifica que

Asa Dahlberg,

autorizada para firmar en nombre de la

PRV, Dirección Nacional de Patentes y Registros

ha otorgado y firmado el documento que acompaña,

Derechos 200 - Estocolmo, 2000 - 09 - 18
De oficio:



PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Address
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 762 25 00
Vx 08-762 25 00

Telex
17878
PATOREG S

Telefax
+46 8 698 02 66
08-698 02 66

**EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA**

Fecha.....2000-09-20..... No:003066.....

Previo la confrontación correspondiente D. FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por:

Anne Marie Bourne, Patricia Polanco,
Estelina Garcia

.....**MARIA SMITH RUEDA**.....
Encargada de las Funciones Consulares.

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 OCT 13 0 12:45

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES

**SALES
ACTIVITIES**

356201

¿CÓMO APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑO LAS FUNCIONES INDICADAS?

[illegible]

എന്നുവെച്ചപ്പോൾ അദ്ദേഹം പറഞ്ഞു:

~~SECRET~~

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
Siete	7
Derechos Consular	
Diez y cinco	15



51
49

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.

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.

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.

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 front

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.

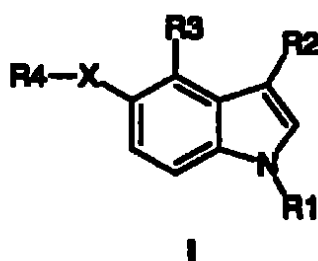
- 10 The use of compounds which bind nicotinic acetylcholine receptors in the treatment of a range of disorders involving reduced cholinergic function such as Alzheimer's disease, cognitive or attention disorders, attention deficit hyperactivity disorders, anxiety, depression, smoking cessation, neuroprotection, schizophrenia, analgesia, Tourette's syndrome, and Parkinson's disease has been discussed in McDonald et al. (1995)
- 15 "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 and R^3 independently represent hydrogen, or C_1 - C_4 alkyl;

R^2 represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, or CH_2CN ;

R^4 represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, $CH_2C(W)=CH_2$, $(CH_2)_nAr$, $CH_2CH=CHAr$, CH_2COPh , $CH_2CONHAr$, $C(U)NH(CH_2)_mAr$, or $(CH_2)_dY(CH_2)_eAr$;

U represents oxygen, or sulfur;

W represents halogen;

X and Y independently represent O , S , or NR^5 ;

R^5 represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl; or together R^3 and R^5 form a ring;

n and m independently are 0-4;

d is 1-3;

e is 0-1;

Ar represents phenyl, naphthyl or 5- or 6-membered heterocyclic ring containing zero to four nitrogens, zero to one sulfurs and zero to one oxygens;

Ar is optionally substituted with one or more substituents selected from: hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, CN, NO₂, CF₃, OR⁶, NR⁷R⁸, COOR⁹; R⁶, R⁷ and R⁸ are independently hydrogen, C₁-C₄ alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹¹, SO₂R¹², or; R⁷ and R⁸ together may be (CH₂)_jQ(CH₂)_k where;

Q is O, S, NR¹³ or a bond;

j is 2-4;

k is 0-2;

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ are independently hydrogen, C₁-C₄ 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 include the following:

5-Cinnamyloxyindole;

5-Benzoyloxyindole-3-acetonitrile;

5-(2-Phenoxyethyloxy)indole;

5-(2-Naphthylmethyloxy)indole;

5-Phenylcarbamoylmethylindole;

1-Furfuryl-3-(5-indolyl)-2-thiourea;

or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Unless otherwise indicated, the C₁-C₄ 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 C₃-C₄ alkyl groups may also be cyclic, e.g., cyclopropyl, cyclobutyl.

Unless otherwise indicated, the C₂-C₄ 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 C₂-C₄ alkynyl groups referred to herein contain one triple bond, e.g., ethynyl, propynyl, 1- or 2-butyne.

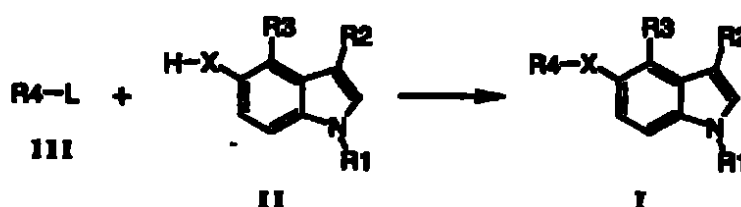
55
53

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 , 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 Scheme 1.



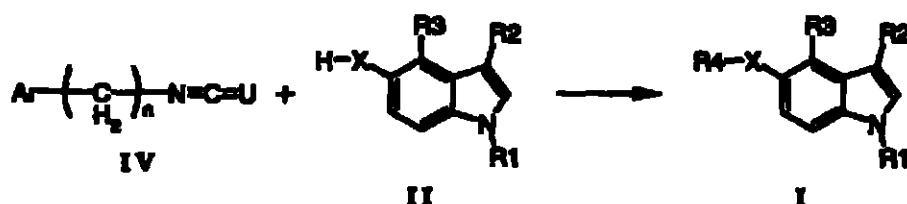
Scheme 1

Compounds of formula I may be prepared from compounds of formula II, which is the same as formula I except that R^4 is hydrogen, by reaction with a compound of formula III, wherein L is a suitable leaving group representing halogen, triflate (TfO), methanesulfonate (MsO), or *p*-toluenesulfonate (pTsO) and R^4 is as defined in formula I, in the presence of a suitable base and solvent. Suitable bases include sodium carbonate (Na_2CO_3), cesium carbonate (Cs_2CO_3), potassium carbonate (K_2CO_3), triethylamine (TEA) or *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA). Suitable solvents for the reaction include *N,N*-dimethylformamide (DMF), *N*-methylpyrrolidone (NMP), acetonitrile (ACN), dimethylsulfoxide (DMSO) or tetrahydrofuran (THF). The reaction is preferably performed at a temperature of 0-100°C and most preferably at ambient temperature.

Compounds of formula I may also be prepared from compounds of formula II, which is the same as formula I except that R^4 is hydrogen, by reaction with a compound of formula III,

wherein R^4 is $(CH_2)_nAr$ where n is 0 and Ar is as defined in formula I and L is a suitable leaving group representing NH_2 , in the presence of a suitable acid and solvent. Suitable acids include hydrochloric acid (HCl), acetic acid (HOAc), trifluoroacetic acid (TFA), methanesulfonic acid (MsOH) or *p*-toluenesulfonic acid (pTsOH). Suitable solvents for the reaction include DMF, NMP, DMSO or THF. The reaction is preferably performed at a temperature of 0-200°C and most preferably at 100°C. Optionally, the reaction is performed as a melt without solvent.

Compounds of formula I may be prepared from compounds of formula II, which is the same as formula I except that R^4 is hydrogen, by condensation with a compound of formula IV (as outlined in Scheme 2.), wherein U , n , and Ar are as defined in formula I, in the presence of a suitable solvent. Suitable solvents for the reaction include *N,N*-dimethylformamide (DMF), *N*-methylpyrrolidone (NMP), acetonitrile (ACN), dimethylsulfoxide (DMSO), tetrahydrofuran (THF), chloroform, ethyl acetate (EtOAc), ethanol (EtOH) or methanol (MeOH). The reaction is preferably performed at a temperature of 0-100°C and most preferably at ambient temperature.



Scheme 2

Compounds of formula II are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art (see, for example, 'Indoles: Reactions and Synthesis' in 'Heterocyclic Chemistry', 3rd Edition, J. A. Joule, K. Mills, and G F. Smith, (Pub.) Stanley Thomas Ltd. (1998) and references therein).

Compounds of formula II where X represents NR^5 wherein together R^3 and R^5 form a ring may be prepared by methods known to one skilled in the art (see, for example, J. E. Macor, J. T. Froman, R. J. Post, K. Ryan, Tetrahedron Lett., 38, 1673-1676, 1997).

- 5 Compounds of formula III are commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art.

Compounds of formula IV are commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art.

10

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.

- 15 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).

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

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

- 25 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
30 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.

5

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

Pharmaceutical compositions

15

A further aspect of the invention relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a condition or disorder as exemplified below arising from dysfunction of nicotinic acetylcholine receptor neurotransmission in a mammal, preferably a human, comprising an amount of a compound of formula I, an enantiomer thereof or a
20 pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in treating or preventing such disorder or condition and an inert pharmaceutically acceptable carrier.

For the above-mentioned uses the dosage administered will, of course, vary with the compound employed, the mode of administration and the treatment desired. However, in
25 general, satisfactory results are obtained when the compounds of the invention are administered at a daily dosage of from about 0.1 mg to about 20 mg per kg of animal body weight, preferably given in divided doses 1 to 4 times a day or in sustained release form. For man, the total daily dose is in the range of from 5 mg to 1,400 mg, more preferably from 10 mg to 100 mg, and unit dosage forms suitable for oral administration comprise
30 from 2 mg to 1,400 mg of the compound admixed with a solid or liquid pharmaceutical carrier or diluent.

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:

- 10 - 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.

15 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
20 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.

25 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
30 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

67
54

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.

5 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
10 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,
15 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 such as acetylcholine or
20 choline, 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
25 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
30 an inert pharmaceutically acceptable carrier.

Experimental Methods

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

(a) *Xenopus* oocyte current recording

- 5 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.
10 (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.

15

- 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
20 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 synthesised from cDNA using Message Machine (purchased from Abion).

- 25 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 -
30 20mV (resting membrane potentials are less negative when Ba^{++} replaces Ca^{++} in bathing solutions). Membrane potential was clamped at -80 mV. ACh was purchased from Sigma.

63
61

Oocytes were continuously perfused (5 ml/min) with recording solution with or without ACh.

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 are applied simultaneously to all wells. Receptor activation is measured by calcium influx
- 20 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.

20

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.

30

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 using either a Hewlett Packard 5988A or a MicroMass Quattro-1 Mass Spectrometer and are reported as m/z for the parent molecular ion. Room temperature refers to 20–25°C.

EXAMPLES

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

Example 1

5-Cinnamyloxyindole

- To a solution of 5-hydroxyindole (0.25 gm) in acetonitrile (10 mL) was added cesium carbonate (1.22 gm) and cinnamyl bromide (0.37 gm). The suspension was stirred under nitrogen at ambient temperature overnight. Cesium salts were removed by filtration and washed with acetone. The residue left on concentrating the combined filtrate and washings was chromatographed over silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexanes and crystallized from ether with hexanes to give 0.23 gm of the title compound. MS CI (MH^+) = 250

Example 2

5-Benzoyloxyindole-3-acetonitrile

- The title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 1 from benzyl bromide and 5-hydroxyindole-3-acetonitrile. MS ES (MH^+) = 263.

Example 3

5-(2-Phenoxyethyloxy)indole

- The title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 1 from 2-phenoxyethyl bromide and 5-hydroxyindole. MS ES (MH^+) = 254.

Example 4**5-(2-Naphthylmethoxy)indole**

The title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 1
5 from 2-naphthylmethyl chloride and 5-hydroxyindole. MS ES (MH^+) = 274.

Example 5**5-Phenylcarbamoylmethylindole**

The title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 1
10 from chloroacetanilide and 5-hydroxyindole. MS CI (MH^+) = 267.

Example 6**1-Furfuryl-3-(5-indolyl)-2-thiourea**

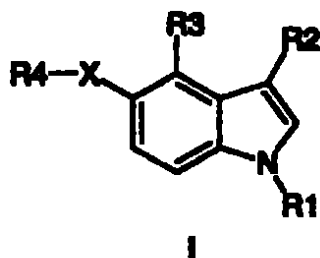
To a solution of 5-aminoindole (0.26 gm) in ethanol (10 mL) was added
15 furfuryl isothiocyanate (0.28 gm). The solution was stirred at ambient temperature
overnight and evaporated to a residue which was dissolved in warm ethanol and
precipitated with water to give 0.32 gm of the title compound. MS ES (MH^+) = 272.



67
65

CLAIMS

1. A compound of Formula I:



wherein:

R^1 and R^3 independently represent hydrogen, or C_1 - C_4 alkyl;

R^2 represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, or CH_2CN ;

R^4 represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, $CH_2C(W)=CH_2$, $(CH_2)_nAr$, $CH_2CH=CHAr$, CH_2COPh , $CH_2CONHAr$, $C(U)NH(CH_2)_mAr$, or $(CH_2)_dY(CH_2)_eAr$;

U represents oxygen, or sulfur;

W represents halogen;

X and Y independently represent O, S, or NR^5 ;

R^5 represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl; or together R^5 and R^5 form a ring;

n and m independently are 0-4;

d is 1-3;

e is 0-1;

Ar represents phenyl, naphthyl or 5- or 6-membered heterocyclic ring containing zero to four nitrogens, zero to one sulfur and zero to one oxygens;

Ar is optionally substituted with one or more substituents selected from: hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, CN, NO_2 , CF_3 , OR^6 , NR^7R^8 , $COOR^9$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, $C(O)R^{10}$, $C(O)NHR^{11}$, SO_2R^{12} , or, R^7 and R^8 together may be $(CH_2)_jQ(CH_2)_k$ where;

Q is O, S, NR^{13} or a bond;

j is 2-4;

k is 0-2;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, aryl or heteroaryl;

or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

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

5-Cinnamyloxyindole;
5-Benzyloxyindole-3-acetonitrile;
5-(2-Phenoxyethyloxy)indole;
5-(2-Naphthylmethyloxy)indole;
5-Phenylcarbamoylmethylindole;
1-Furfuryl-3-(5-indolyl)-2-thiourea;

or an enantiomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 for use in therapy.

4. A pharmaceutical composition including a compound as defined in claim 1 or claim 2, in admixture with an inert pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

5. The pharmaceutical composition according to claim 4, in addition comprising a nicotinic receptor agonist.

6. The pharmaceutical composition according to claim 4 or claim 5 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.

7. The pharmaceutical composition according to claim 4 or claim 5, for use in the treatment or prophylaxis of psychotic disorders or intellectual impairment disorders.

69
67

8. The pharmaceutical composition according to claim 4 or claim 5, for use in the treatment or prophylaxis of human diseases or conditions in which activation of the $\alpha 7$ nicotinic receptor is beneficial.
- 5 9. The pharmaceutical composition according to claim 7, 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
10 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.
10. The pharmaceutical composition according to claim 7, for use in the treatment or
15 prophylaxis of Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, Lewy Body Dementia, memory loss or Attention Deficit Hyperactivity Disorder.
11. The pharmaceutical composition according to claim 7, for use in the treatment or
20 prophylaxis of anxiety, schizophrenia, or mania or manic depression.
12. The pharmaceutical composition according to claim 7, 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.
- 25 13. The pharmaceutical composition according to claim 7, for use in the treatment or prophylaxis of jetlag, nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine, pain, or ulcerative colitis.
- 30 14. The pharmaceutical composition according to claim 7, for use in the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease.

1999-11-08

20

15. Use of a compound as defined in claim 1 or claim 2, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of psychotic disorders or intellectual impairment disorders.
- 5 16. The use of a compound as defined in claim 1 or claim 2, 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.
- 10 17. The use of a compound as defined in claim 1 or claim 2, 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.
- 15 18. The use according to claim 17, 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.
- 20 19. The use according to claim 17, wherein the disorder is anxiety, schizophrenia, mania or manic depression.
- 25 20. The use according to claim 17, wherein the disorder is Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, or neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapses.
- 30 21. The use according to claim 17, wherein the condition or disorder is Alzheimer's disease.

22. The use according to claim 17, wherein the condition or disorder is jetlag, nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine, pain, and for ulcerative colitis.
- 5 23. 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 compound according to claim 1 or claim 2, said compound having the capability to increase the efficacy of a nicotinic receptor agonist
- 10 24. The method according to claim 23, wherein the said compound is administered together with a nicotinic receptor agonist.
25. The method according to claim 23 or claim 24, wherein the said agonist is an $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist.
- 15 26. 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 claim 1 or claim 2.
- 20 27. 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 claim 1 or claim 2.
- 25 28. The method according to any one of claims 23 to 27, 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
30 resulting from exposure to products containing nicotine, pain, or ulcerative colitis.

72
70

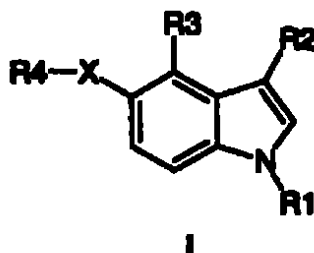
29. The method according to claim 28, wherein the disorder is Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Lewy Body Dementia, or Attention Deficit Hyperactivity Disorder.
- 5 30. The method according to claim 28, wherein the disorder is Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, or neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapses.
31. The method according to claim 28, wherein the disorder is anxiety, schizophrenia, 10 mania or manic depression.
32. The method according to claim 28, wherein the disorder is jetlag, nicotine addiction, pain, and for ulcerative colitis.
- 15 33. The method according to claim 28, wherein the disorder is Alzheimer's disease.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1065
1066
1067
1068
1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1150
1151
1152
1153
1154
1155
1156
1157
1158
1159
1160
1161
1162
1163
1164
1165
1166
1167
1168
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188
1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1200
1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1220
1221
1222
1223
1224
1225
1226
1227
1228
1229
1230
1231
1232
1233
1234
1235
1236
1237
1238
1239
1240
1241
1242
1243
1244
1245
1246
1247
1248
1249
1250
1251
1252
1253
1254
1255
1256
1257
1258
1259
1260
1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267
1268
1269
1270
1271
1272
1273
1274
1275
1276
1277
1278
1279
1280
1281
1282
1283
1284
1285
1286
1287
1288
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296
1297
1298
1299
1300
1301
1302
1303
1304
1305
1306
1307
1308
1309
1310
1311
1312
1313
1314
1315
1316
1317
1318
1319
1320
1321
1322
1323
1324
1325
1326
1327
1328
1329
1330
1331
1332
1333
1334
1335
1336
1337
1338
1339
1340
1341
1342
1343
1344
1345
1346
1347
1348
1349
1350
1351
1352
1353
1354
1355
1356
1357
1358
1359
1360
1361
1362
1363
1364
1365
1366
1367
1368
1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1380
1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1390
1391
1392
1393
1394
1395
1396
1397
1398
1399
1400
1401
1402
1403
1404
1405
1406
1407
1408
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416
1417
1418
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428
1429
1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1500
1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1510
1511
1512
1513
1514
1515
1516
1517
1518
1519
1520
1521
1522
1523
1524
1525
1526
1527
1528
1529
1530
1531
1532
1533
1534
1535
1536
1537
1538
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548
1549
1550
1551
1552
1553
1554
1555
1556
1557
1558
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692
1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1700
1701
1702
1703
1704
1705
1706
1707
1708
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716
1717
1718
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728
1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1740
1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1750
1751
1752
1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112
2113
2114
2115
2116
2117
2118
2119
2120
2121
2122
2123
2124
2125
2126
2127
2128
2129
2130
2131
2132
2133
2134
2135
2136
2137
2138
2139
2140
2141
2142
2143
2144
2145
2146
2147
2148
2149
2150
2151
2152
2153
2154
2155
2156
2157
2158
2159
2160
2161
2162
2163
2164
2165
2166
2167
2168
2169
2170
2171
2172
2173
2174
2175
2176
2177

73
21

ABSTRACT

A compound of the Formula I



- 5 wherein R^1 and R^3 independently represent hydrogen, or C_1-C_4 alkyl; R^2 represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, or CH_2CN ; R^4 represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_3-C_4 alkynyl, $CH_2C(W)=CH_2$, $(CH_2)_nAr$, $CH_2CH=CHAr$, CH_2COPh , $CH_2CONHAr$, $C(U)NH(CH_2)_mAr$, or $(CH_2)_dY(CH_2)_eAr$; U represents O , or S ; W represents halogen; X and Y independently represent O , S , or NR^5 ; R^5 represents hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl; or together R^3 and R^5 form a ring; n and m independently are 0-4; d is 1-3; e is 0-1; Ar represents phenyl, naphthyl or 5- or 6-membered heterocyclic ring containing zero to four nitrogens, zero to one sulfurs and zero to one oxygens; Ar is optionally substituted with one or more substituents selected from: hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_3-C_4 alkynyl, CN , NO_2 , CF_3 , OR^6 , NR^7R^8 , $COOR^9$; R^6 , R^7 and R^8 are
- 10 independently hydrogen, C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, $C(O)R^{10}$, $C(O)NHR^{11}$, SO_2R^{12} , or; R^7 and R^8 together may be $(CH_2)_jQ(CH_2)_k$ where; Q is O , S , NR^{13} or a bond; j is 2-4; k is 0-2; R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently 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,
- 20 especially for treatment of conditions associated with reductions in nicotinic transmission. The compounds of the invention enhance the efficacy of agonists at nicotinic receptors.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMITIR

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 73

Radicacion: 00083175 00000000

Fecha (HUB): 2000-11-01 16:48:10

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ~~Nombre e identificación del Solicitante~~ (1)
- ~~Nombre e identificación del Inventor~~ (1)
- ~~Título o nombre de la Invención~~ (1)
- ~~Descripción~~ (6)
- ~~Reivindicaciones~~ (27)
- ~~Resumen~~ (4)
- ~~Comprobante de Pago~~ (2)

[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]

COMPLETA [✓]

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

Fecha: _____

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



75
73

Industria y Comercio

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

EXPEDIENTE 00-83175

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

Radicación no 00 - 83175

Concepto Técnico no 2015 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

275

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

CONCEPTO TÉCNICO N° 2015

EXPEDIENTE N° 0-83175

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.**

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 00-83175

AUTO 3938

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

Dado en Bogotá D.C., a los _____

26 OCT 2022

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C.,

13 NOV 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