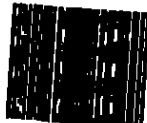


PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA


03 106073 00

SUPERINTENDENCIA I C/24.10
Radicación : 03106073 00000000
Fecha (FEB): 2004-12-02 16:42:24 Folios: 140
Tramite : 011 PCT-PRIMEI J/P FASE NAC: 411 PCT-PRIMEI
Dependencia: 2003 DIVISION DE NUEVOS DERIVADOS

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

① **SOLICITUD DE:**
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

②
**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza
Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: 3284270 Fax: 8089701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.
Teléfono: 3284270 Fax: 8089701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④
**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: BEARD, Colin, Charles; CLARK, Robin, Douglas; FISHER, Lawrence, Emerson; HARRIS, Ralph, New III y REPKE, David, Bruce.

Dirección: 578 Jefferson Drive, Palo Alto, CA 94303; 2025 Columbia Street, Palo Alto, CA 94306; 1036 Marilyn Drive, Mountain View, CA 94040; 65-D Clinton Street, Redwood City, CA 94062 Y 406 South Temple Drive, Milpitas, CA 95035, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05890

Fecha: 28-05-02

Publicación Internacional No. WO 02/098857 A1

Fecha: 12-12-02

⑥ **Título (54) "NUEVOS DERIVADOS INDOL CON AFINIDAD POR EL RECEPTOR 5-HT6"**

⑦ **Clasificación Internacional (51) C07D 209/30 ; A61K 31/496**

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	07-06-01	60/296,705
	US	13-12-01	60/340,212

⑨ **Comprobante de Pago No. 3-83.312 Fecha: 13-11-03**

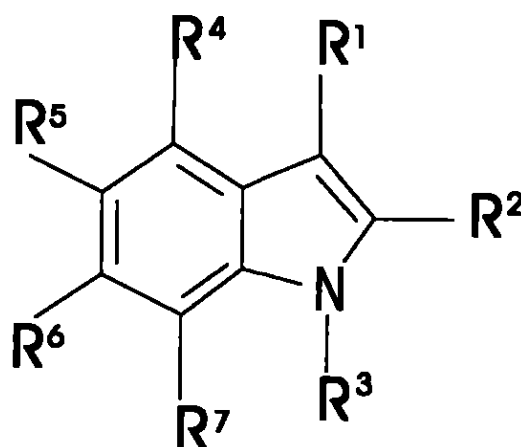
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicario como fue inicialmente presentado en Fase Internacional junto con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17. (59.651 Bie T.P. 10.784

SUPERINTENDENCIA / CONTABILIDAD
Radicación : 451160/3 000000000 Folios: 140
Fecha (RFD): 2004-12-02 16:42:24
Tramite : 011 PCI-PRIEN/ J/9 FOLIO 411 PRESENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 3 - 83,312
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19921153	13/11/2003	5,818,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

4

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial, escritos simultáneamente en inglés y en español.

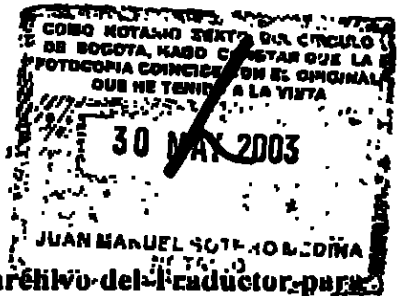
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden, como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor, para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

=====

Angela A. Puy
ANGELA A. PUY FRIEDMAYORGA
Traductor e Int. Notarial
Resol. No. 0177 del 91 Min. Justicia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

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

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bûrgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bûrgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de marzo 2001

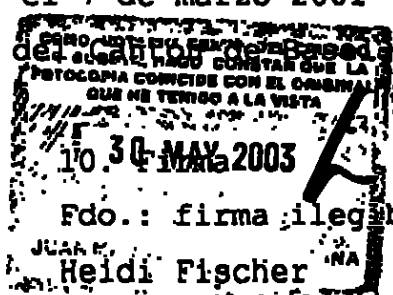
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea Stadt

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)



Fdo.: firma ilegible

Heidi Fischer

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

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBES
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
República No 504 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Sur

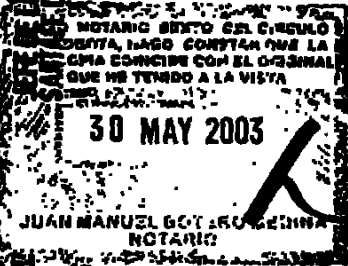
421808

2001 APR 24 17:08

Quirga

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESENTENSA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NOTARIO SEYTO DEL CIRCULO
DE LEGALIZACIONES
SANTIA DE BOBOTA P.C.



Los abajo firmados,

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

The undersigned,

F.Hoffmann-La Roche AG a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

6

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8º, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czokay
Assistant Manager

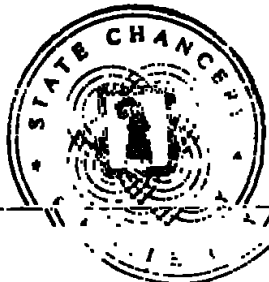
Dr. W. Spaden
Holder of
Procuration

Given and signed this



WILL EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

- Land: Schweiz (Suisse)
- Diese öffentliche Urkunde
- ist unterzeichnet von *B. Czokay*
- in der Eigenschaft von *Assistant Manager*
- in Basel
- durch die Staatliche Chancerei der Schweiz
- unter Nr. *2729/3*
- Siegel/Stempel
- Unterschrift: *[Signature]*

7. März 2001

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Ciudad Basilea (ss)
Condado de

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron
Dr. H.-F. Czekay y Dr. W. Spoden a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,

y quien debidamente juramentado declaró que es/son

Asistentes de F. Hoffmann-La Roche AG

la compañía mencionada en el documento, que antecede, siendo sociedad

debidamente organizada y existente conforme a las

leyes de Suiza

basilea, domiciliada en la ciudad de

Basilea, Condado de

Estado Suiza, y legalmente constituida para un período de

duración que aún no ha terminado; que el declarante

está autorizado por dicha Compañía para conferir

este poder; que el sello estampado por él al pie de tal

poder, en nombre y en representación de la

expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que

el objeto para el cual se confiere este instrumento

está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea, fecha Jun. 15/89,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de la verdad sobre que ella
versa son ciertos los hechos declarados de fe.



Not. Not. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America Switzerland
State of Basle- (ss)
County of City

On this 2nd day of March , 2001 ,
personally Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spoden
came

and known to me to be the person who
executed the foregoing instrument, who being by me

personally did depose and say that they are the

Manager and Holder of they are Assistant

of F. Hoffmann-La Roche AG

the company named

within a Corporation organized and existing under

the laws of the State of Switzerland, United States

of America, domiciled at the City of Basel, Switzerland

State of

United States of America, and legally constituted for a

period of tenure not yet expired; that the deponent is

authorized by said Company to confer this power of

attorney; that the seal affixed hereunto by the

deponent in the name and on behalf of said

Corporation is the corporate seal thereof; and that the

purpose for which this instrument is granted is

included within the corporate purposes of the

Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City of Basle, under date of
15th day of June 1989, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Handwritten signature

7

Expediente No		03106073	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

Oficio N° 11403

ASUNTO:	Radicación N°	03-106073
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/05890
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 26 DIC. 2003.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20921	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 02/05890	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/05/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 07/06/2001
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05890**A. CLASIFICACION DE MATERIA**

IPC7: C07D209/30 A61K31/496 C07D403/04 A61P25/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	W0 01 32660 A (SLASSI ABDELMALIK; ISAAC METHVIN (CA); XIN TAO (CA); NPS ALLELIX C) 10 de Mayo de 2001 (2001-05-10) página 1, línea 5 – página 2, línea 13; reivindicación 1 —	1-35

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

15 de Julio de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

23/07/ 2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Uselli, A

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	ISAAC M ET AL: "Derivados de 6-biciclopiperazinil-1-arilsulfonilindoles y 6-bicilopiperidinil-1-arilsulfonilindoles como nuevos, potentes, y selectivos antagonistas del receptor 5-HT6" vol. 10, No. 15, 7 de Agosto de 2000 (2000-08-07), páginas 1719-1721, XP004213231 ISSN: 0960-894X Compuestos de fórmula 4 Figura 1	1-35
A	W0 00 63203 A (ALLELIX BIOPHARMA) 26 de Octubre de 2000 (2000-10-26) página 1, línea 1 – página 2, línea 17; reivindicación 1	1-35
A	W0 97 08167 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; FORBES IAN THOMSON (GB) 6 de Marzo de 1997 (1997-03-06) página 1, línea 19 – página 3, línea 8; reivindicación 1	1-35

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210**Continuación de la Casilla I.2****Reivindicaciones Nos.: 36**

La actual reivindicación 36 se refiere a la "invención como se ha descrito hasta aquí." el significado de esta reivindicación parece oscuro en que no contiene ninguna característica técnica que defina la materia de la cual se busca protección. Por consiguiente, una carencia de claridad dentro del significado del artículo 6 del PCT se presenta a tal grado que se hace imposible una búsqueda significativa de la reivindicación. En consecuencia, la búsqueda ha sido llevada a cabo únicamente con respecto a las reivindicaciones 1 a 35.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, se refiere a invenciones con respecto a las cual no ha sido establecido un reporte de búsqueda internacional no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) del PCT). Se avisa al solicitante que la política de EPO cuando actúa como Autoridad de Examen Preliminar Internacional es normalmente no llevar a cabo un examen preliminar de la materia que no ha sido buscada. Este es el caso sin importar si o no las reivindicaciones han sido modificadas siguiendo la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05890**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 36
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver hoja de información adicional PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 1B and Rules 43 and 44)

Agency of Applicant's residence Case 20921 International application No. PCT/EP 02/05890	FOR FURTHER ACTION International filing date (day/month/year) 29/05/2002	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below. (Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/06/2001
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 15. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of **5** sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title.

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows.

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38 ?(h), by this Authority as it appears in Part III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int	onal Application No
PCT/EP 02/05890	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER			
IPC 7	C07D209/30	A61K31/496	C07D403/04 A61P25/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 32660 A (SLASSI ABDELMALIK ;ISAAC METHVIN (CA); XIN TAO (CA); NPS ALLELIX C) 10 May 2001 (2001-05-10) page 1, line 5 -page 2, line 13; claim 1 -/-	1-35

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.	☒ Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:	
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*S* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 July 2002	23/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentstein 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Usuel111, A

97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/05890

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ISAAC M ET AL: "6-bicyclopiperaziny1-1-arylsulfonylindole s and 6-bicyclopiperidiny1-1-arylsulfonylindoles derivatives as novel, potent, and selective 5-HT6 receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 15, 7 August 2000 (2000-08-07), pages 1719-1721, XP004213231 ISSN: 0960-894X Compounds of formula 4 figure 1	1-35
A	WO 00 63203 A (ALLELIX BIOPHARMA) 26 October 2000 (2000-10-26) page 1, line 1 -page 2, line 17; claim 1	1-35
A	WO 97 08167 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;FORBES IAN THOMSON (GB)) 6 March 1997 (1997-03-06) page 1, line 19 -page 3, line 8; claim 1	1-35

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 36

Present claim 36 relates to the "invention as hereinbefore described." The meaning of this claim appears obscure in that it contains no technical features defining the matter for which protection is sought. Accordingly, a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claim impossible. Consequently, the search has been carried out only in respect to claims 1-35

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/EP 02/05890

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 36
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Patent Application No
PCT/EP 02/05890

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0132660 A	10-05-2001	AU 1542201 A WO 0132660 A1	14-05-2001 10-05-2001
WO 0063203 A	26-10-2000	WO 0063203 A1 AU 3403599 A EP 1173432 A1	26-10-2000 02-11-2000 23-01-2002
WO 9708167 A	06-03-1997	WO 9708167 A1	06-03-1997

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

12 de Diciembre de 2002 (12.12.2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT WO 02/098857 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 209/30,
A61K 31/496, C07D 403/04, A61P 25/00(74) Agente: POPPE, Regina; 124 Grenzachstrasse, CH-4070 Basle
(CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/05890

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.(22) Fecha de Registro Internacional: 29 de Mayo de 2002
(29.05.2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/296,705 7 de Junio de 2001 (07.06.2001) US
60/340,212 13 de Diciembre de 2001 (13.12.2001) US(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)
patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— Antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzachstrasse, CH-4070 Basle (CH).(72) Inventores: BEARD, Collin, Charles; 578 Jefferson Drive,
Palo Alto, CA 94303 (US). CLARK, Robin, Douglas;
2025 Columbia Street, Palo Alto, CA 94306 (US).
FISHER, Lawrence, Emerson; 1036 Marilyn Drive,
Mountain View, CA 94040 (US). HARRIS, Ralph, New
III; 65-D Clinton Street, Redwood City, CA 94062 (US).
REPKE, David, Bruce; 406 South Temple Drive,
Milpitas, CA 95035 (US).Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a
"Las Notas Gules sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.(54) Título: "NUEVOS DERIVADOS INDOL CON AFINIDAD POR EL RECEPTOR 5-HT₆"(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos que tienen generalmente afinidad por el receptor 5-HT₆ y que son representados por la fórmula I: en donde uno de R³, R⁶, o R⁷ es un grupo de fórmula general B, en donde W es un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno, y los otros sustituyentes son tal como se definen aquí; o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, su uso como agentes terapéuticos, y los métodos de preparación de los mismos.

F. Hoffmann
20921 22

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION IS A SPECIALIZED AGENCY OF THE UNITED NATIONS

(43) International Publication Date
12 December 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/098857 A1

(51) International Patent Classification: C07D 209/30, A61K 31/496, C07D 403/04, A61P 25/00

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

(21) International Application Number: PCT/EP02/05890

(8) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, HU, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 29 May 2002 (29.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/296,705 7 June 2001 (07.06.2001) US
60/340,212 13 December 2001 (13.12.2001) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: F. HOFFMAN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: BEARD, Colla, Charles; 578 Jefferson Drive, Palo Alto, CA 94303 (US); CLARK, Robin, Douglas; 2025 Columbia Street, Palo Alto, CA 94306 (US); FISHER, Lawrence, Emerson; 1036 Marilyn Drive, Mountain View, CA 94040 (US); HARRIS, Ralph, New, III; 65-D Clinton Street, Redwood City, CA 94062 (US); REPKE, David, Bruce; 406 South Temple Drive, Milpitas, CA 95035 (US).

Published:
with international search report

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



WO 02/098857 A1

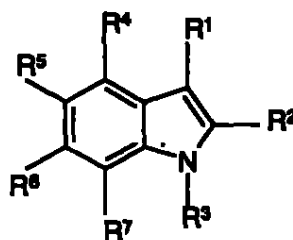
(54) Title: NEW INDOLE DERIVATIVES WITH 5-HT₆ RECEPTOR AFFINITY

(57) Abstract: This invention relates to compounds which have generally 5-HT₆ receptor affinity and which are represented by formula (I), wherein one of R¹, R² or R³ is a group of general formula (B), wherein W is a -CH₂-group or a nitrogen atom, and the other substituents are as defined herein; or individual isomers, racemic or non-racemic mixtures of isomers, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof. The invention further relates to pharmaceutical compositions containing such compounds, their use as therapeutic agents, and methods of preparation thereof.

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

Reivindicaciones

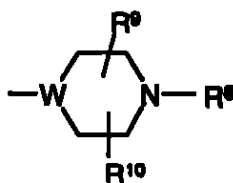
1. Un compuesto de fórmula general I:



Fórmula I

en donde:

- 5 R^1 es $-S(O)_{0-2}-A$, $-C(O)-A$, o $-(CH_2)_{0-1}-A$, en donde A se selecciona de arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino;
- 10 R^2 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxil, y C_{1-6} -tioalquilo;
- R^3 se selecciona de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo;
- R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alquil, C_{1-6} -alcoxilo, C_{1-6} -tioalquilo, haloalquilo, ciano, y alquilcarbonilo; y
- 20 Uno de R^5 , R^6 o R^7 es un grupo de fórmula general B, en donde W es un grupo $-CH-$ o un átomo de nitrógeno, y R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y C_{1-10} -alquilo, o R^8 y R^9 juntos forman un C_3-C_4 alquilenos;



Formula B

Y los otros se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo, C₁₋₆-tioalquil, haloalquilo, ciano, y alquilcarbonilo;

O isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, pro-fármacos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es -SO₂-A.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde A es un grupo arilo.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde A es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es -S-A.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde A es un grupo arilo.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos

- seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcóxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquil, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
- 5
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^7 es un grupo de fórmula general B, siendo W un átomo de nitrógeno.
- 10
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^1 es $-SO_2-A$.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde A es arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcóxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
- 15
- 20
11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde A es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcóxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquil, haloalquilsulfonilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, al-
- 25

quilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.

12. El compuesto de la reivindicación 9, en donde A es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo y alquilsulfonilamino.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde A es piridinilo o benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
14. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R¹ es -S-A.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde A es arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquil, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, al-

quilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonil, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.

- 5 16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcóxido inferior, tioalquilo, halo, haloalquil, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
- 10 17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es un grupo de fórmula general B, siendo W un átomo de nitrógeno.
- 15 18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R^1 es $-SO_2-A$.
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde A es arilo.
- 20 20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde A es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcóxido inferior, tioalquilo, halo, haloalquil, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
- 25

21. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R¹ es - S-A.
22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde A es arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquil, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
24. El compuesto de la reivindicación 8, en donde el compuesto es:
- 3-bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-bencenosulfonil-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-bencenosulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(4-clorobencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(4-metoxibencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-

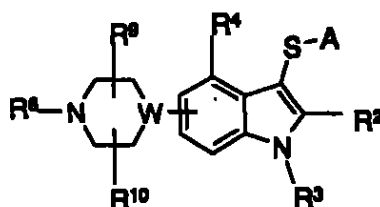
- 1H-indol;
- 7-piperazin-1-il-3-(piridina-4-sulfonil)-1H-indol;
- 7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol;
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol;
- 5
- 3-bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
- 3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 2-(7-piperazin-1-il-1H-indol-3-sulfonil)-benzotiazol;
- 10
- 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-bencenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol;
- 15
- 7-piperazin-1-il-3-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol;
- 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 20
- 7-piperazin-1-il-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol;
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol;
- 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 25
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol;
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil-

- bencenosulfonil)-1H-indol;
- 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 5 3-bencenosulfonil-1-metil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
- 3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
- 10 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
- 3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
- 3-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
- 15 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
- 7-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol;
- 20 3-fenilsulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
25. El compuesto de la reivindicación 17, en donde el compuesto es:
- 25 3-bencenosulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-bencenosulfonil-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(2,3-dicloro-fenilsulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-

- indol;
3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
indol;
3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
5
1-metil-5-piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol;
5-piperazin-1-il-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol;
10
3-(4-cloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
15
3-fenilsulfanil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(2-cloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
20
3-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
25
26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en combi-

nación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso como medicamento.
- 5 28. El uso de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad que mejora con agonistas 5-HT₆.
29. El uso de la reivindicación 28, en donde la enfermedad
10 comprende trastornos del SNC.
30. El uso de la reivindicación 29, en donde la enfermedad comprende psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, síndrome del déficit de atención, enfermedad de
15 Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.
31. El uso de la reivindicación 28, en donde la enfermedad comprende trastornos del tracto gastrointestinal.
32. El uso de la reivindicación 28, en donde la enfermedad
20 es obesidad.
33. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general Ia

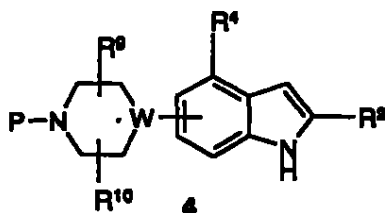


Formula Ia

en donde R⁸ es hidrógeno o C₁₋₁₀-alquilo y A, R², R³, R⁴, R⁹, y R¹⁰ son tal como se definen en la reivindicación 1, que

comprende:

i) reacción de un compuesto con fórmula general 4



en donde P es un grupo protector y R^2 , R^4 , R^9 y R^{10} son tal como se definen en la reivindicación 1,

5 con un compuesto de fórmula general $(A-S)_2$, en donde A es arilo o heteroarilo,

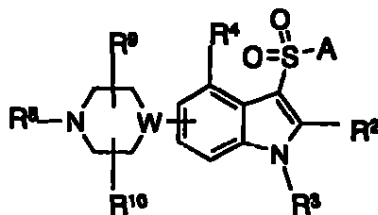
ii) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del grupo indol,

iii) desprotección,

10 y

iv) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del anillo de piperazina o piperidina.

34. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general Ib



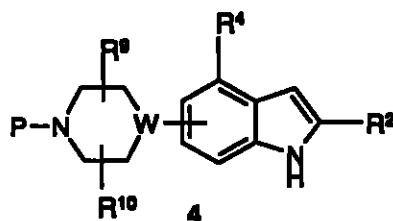
Formula Ib

15 en donde R^8 es hidrógeno o C_{1-10} -alquilo, y A, R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , y R^{10} son tal como se definen en la reivindicación 1, que comprende

i) reacción de un compuesto con la fórmula general

4

20



en donde P es un grupo protector y R^2 , R^4 , R^8 y R^{10} son tal como se definen en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula general $(A-S)_2$, en donde A es arilo o heteroarilo,

5 ii) oxidación del átomo de azufre del compuesto de fórmula general $(A-S)_2$,

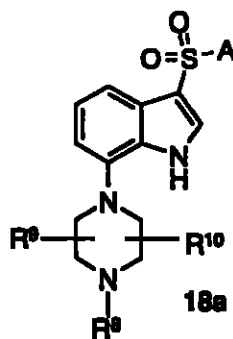
iii) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del grupo indol,

10 iv) desprotección del átomo de nitrógeno del anillo de piperazina o piperidina,

y

v) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del anillo de piperazina o piperidina.

15 35. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general 18a



en donde R^8 es C_{1-10} -alquilo y A, R^9 y R^{10} son tal como se definen en la reivindicación 1, que comprende:

i) reacción de 1-halo-2-nitrobenceno con un halometa-

n sulfonil bencen

ii) aminación del producto obtenido bajo el paso i)
con una 1-alkuilpiperazina

iii) reducción del grupo nitro del producto obtenido
en el paso ii), y

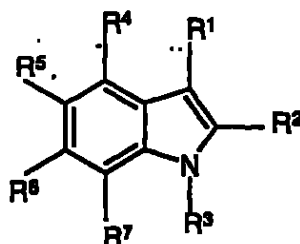
iv) adición de un ortoformiato al producto obtenido en
el paso iii) y

v) ciclación del producto obtenido en el paso iv),
para obtener el compuesto de Fórmula 18a.

10 36. La invención tal como se describe hasta aquí.

Claims

1. A compound of general Formula I:



Formula I

5 wherein:

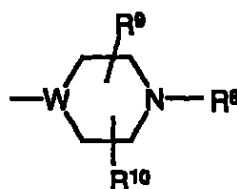
R^1 is $-S(O)_{0-2}-A$, $-C(O)-A$, or $-(CH_2)_{0-1}-A$, wherein A is selected from aryl and heteroaryl, optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino;

R^2 is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, and C_{1-6} -alkylthio;

R^3 is selected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl;

R^4 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, haloalkyl, cyano, and alkylcarbonyl; and

one of R^5 , R^6 or R^7 is a group of general Formula B, wherein W is a $-CH-$ group or a nitrogen atom, and R^8 , R^9 and R^{10} are each independently selected from hydrogen and C_{1-10} -alkyl, or R^8 and R^9 together may form a C_3-C_4 alkylene;



Formula B

20 and the others are each independently selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, haloalkyl, cyano, and alkylcarbonyl;

or individual isomers, racemic or non racemic mixtures of isomers, prodrugs, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof

2. The compound of claim 1, wherein R^1 is $-SO_2-A$.
3. The compound of claim 2, wherein 'A' is an aryl group.
- 5 4. The compound of claim 3, wherein A is phenyl optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino.
- 10 5. The compound of claim 1, wherein R^1 is $-S-A$.
6. The compound of claim 5, wherein A is an aryl group.
7. The compound of claim 6, wherein A is phenyl optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, 15 haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino.
8. The compound of claim 1, wherein R^7 is a group of general Formula B, W being a nitrogen atom.
9. The compound of claim 8, wherein R^1 is $-SO_2-A$.
- 20 10. The compound of claim 9, wherein A is aryl, optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino.
- 25 11. The compound of claim 10, wherein A is phenyl, optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, haloalkylsulfonyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino.

- 39
12. The compound of claim 9, wherein A is heteroaryl, optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl and alkylsulfonylamino.
13. The compound of claim 12, wherein A is pyridinyl or benzothiazolyl, optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino.
14. The compound of claim 8, wherein R¹ is -S-A.
15. The compound of claim 14, wherein A is aryl, optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino.
16. The compound of claim 15, wherein A is phenyl optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino.
17. The compound of claim 1, wherein R⁵ is a group of general formula B, W being a nitrogen atom.
18. The compound of claim 17, wherein R¹ is -SO₂-A.
19. The compound of claim 18, wherein A is aryl.
20. The compound of claim 19, wherein A is phenyl, optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino.

21. The compound of claim 17, wherein R¹ is -S-A.
22. The compound of claim 21, wherein A is aryl, optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino.
23. The compound of claim 22, wherein A is phenyl optionally substituted with one or more groups selected from hydroxy, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, thioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylaminosulfonyl, and alkylsulfonylamino.
24. The compound of claim 8, wherein the compound is:
- 3-benzenesulfonyl-7-piperazin-1-yl-1H-indole;
 - 3-benzenesulfonyl-1-methyl-7-piperazin-1-yl-1H-indole;
 - 3-benzenesulfonyl-2-methyl-7-piperazin-1-yl-1H-indole;
 - 3-(4-chlorobenzenesulfonyl)-2-methyl-7-piperazin-1-yl-1H-indole;
 - 3-(4-methoxybenzenesulfonyl)-2-methyl-7-piperazin-1-yl-1H-indole;
 - 7-piperazin-1-yl-3-(pyridine-4-sulfonyl)-1H-indole;
 - 7-piperazin-1-yl-3-(pyridine-2-sulfonyl)-1H-indole;
 - 1-methyl-7-piperazin-1-yl-3-(pyridine-2-sulfonyl)-1H-indole;
 - 3-benzenesulfonyl-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-indole;
 - 3-(3,4-dichloro-benzenesulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1H-indole;
 - 2-(7-piperazin-1-yl-1H-indole-3-sulfonyl)-benzothiazole;
 - 3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-2-methyl-7-piperazin-1-yl-1H-indole;
 - 3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1H-indole;
 - 3-benzenesulfonyl-7-piperidin-4-yl-1H-indole;

- 7-piperazin-1-yl-3-(toluene-4-sulfonyl)-1*H*-indole;
3-(3,5-dichloro-benzenesulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1*H*-indole;
3-(3-chloro-benzenesulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1*H*-indole;
3-(2-chloro-benzenesulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1*H*-indole;
5 7-piperazin-1-yl-3-(2-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-1*H*-indole;
1-methyl-7-piperazin-1-yl-3-(2-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-1*H*-indole;
3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-1-methyl-7-piperazin-1-yl-1*H*-indole;
1-methyl-7-piperazin-1-yl-3-(pyridine-2-sulfonyl)-1*H*-indole;
1-methyl-7-piperazin-1-yl-3-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-1*H*-indole;
10 3-(2-chloro-benzenesulfonyl)-1-methyl-7-piperazin-1-yl-1*H*-indole;
3-(3-chloro-benzenesulfonyl)-1-methyl-7-piperazin-1-yl-1*H*-indole;
3-benzenesulfonyl-1-methyl-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1*H*-indole;
3-(3,4-dichloro-benzenesulfonyl)-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1*H*-indole;
3-(2-chloro-benzenesulfonyl)-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1*H*-indole;
15 3-(3-chloro-benzenesulfonyl)-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1*H*-indole;
3-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1*H*-indole;
3-(3,5-dichloro-benzenesulfonyl)-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1*H*-indole;
7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-(2-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-1*H*-indole;
3-phenylsulfonyl-7-piperazin-1-yl-1*H*-indole;
20 or an individual isomer, racemic or non-racemic mixture of isomers, or
pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

25. The compound of claim 17, wherein the compound is:

3-benzenesulfonyl-5-piperazin-1-yl-1*H*-indole;

- 3-benzenesulfonyl-1-methyl-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
3-(2,3-dichloro-phenylsulfanyl)-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
3-(2,3-dichloro-benzenesulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
3-(2,3-dichloro-benzenesulfonyl)-1-methyl-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
5 1-methyl-5-piperazin-1-yl-3-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-1H-indole;
5-piperazin-1-yl-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-1H-indole;
3-(4-chloro-benzenesulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
3-(3,5-dichloro-benzenesulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
3-(3,5-dichloro-benzenesulfonyl)-1-methyl-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
10 3-phenylsulfanyl-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
3-(2-chloro-benzenesulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-1-methyl-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
3-(2-chloro-benzenesulfonyl)-1-methyl-5-piperazin-1-yl-1H-indole;
15 or an individual isomer, racemic or non-racemic mixture of isomers, or
pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
26. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least
one compound of any claim 1 to 25 in admixture with at least one pharmaceutically
acceptable carrier.
20
27. A compound of any claim 1 to 25 for use as a medicament.

28. Use of one or more compounds of any claim 1 to 25 *useful* for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease state that is alleviated by 5-HT₆ agonists.

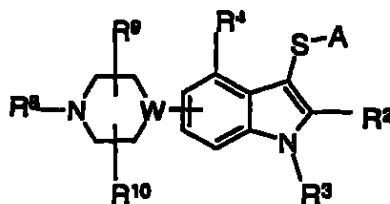
29. The use of claim 28, wherein the disease state comprises disorders of the CNS.

30. The use of claim 29, wherein the disease state comprises psychoses, schizophrenia, manic depressions, neurological disorders, memory disorders, attention deficit disorder, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Huntington's disease.

31. The use of claim 28, wherein the disease state comprises disorders of the gastrointestinal tract.

32. The use of claim 28, wherein the disease state is obesity.

33. A process for preparing a compound of general Formula Ia

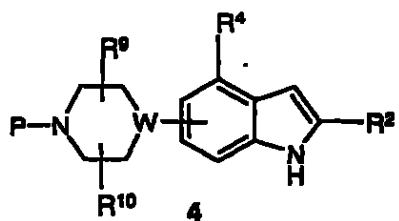


Formula Ia

wherein R⁸ is hydrogen or C₁₋₁₀-alkyl and A, R², R³, R⁴, R⁹, and R¹⁰ are as defined in claim 1, which comprises:

i) reacting a compound having a general Formula 4

- 61 -



wherein P is a protecting group and R^2 , R^4 , R^9 and R^{10} are as defined in claim 1,

with a compound of general formula (A-S)₂, wherein A is aryl or heteroaryl,

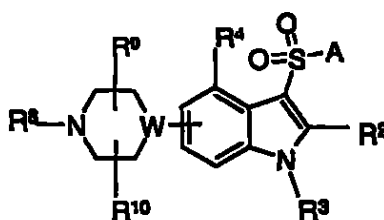
ii) optionally alkylating the nitrogen atom of the indole group,

5 iii) deprotecting,

and

iv) optionally alkylating the nitrogen atom of the piperazine or piperidine ring.

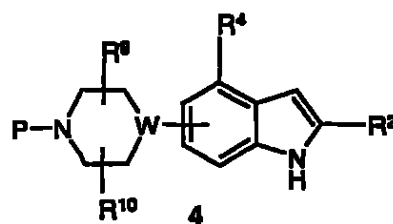
34. A process for preparing a compound of general formula Ib



Formula Ib

10 wherein R^8 is hydrogen or C₁₋₁₀-alkyl, and A, R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , and R^{10} are as defined in claim 1, which comprises

i) reacting a compound having a general Formula 4



wherein P is a protecting group and R^2 , R^4 , R^9 and R^{10} are as defined in Claim 1

- 62 -

with a compound of general formula $(A-S)_2$, wherein A is aryl or heteroaryl,

ii) oxidizing the sulphurous atom of the compound of general formula $(A-S)_2$,

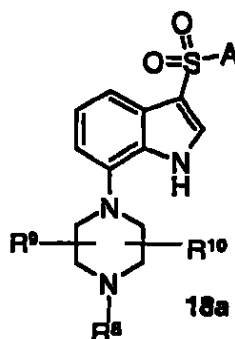
iii) optionally alkylating the nitrogen atom of the indole group,

iv) deprotecting the nitrogen atom of the piperazine or piperidine ring,

5 and

v) optionally alkylating the nitrogen atom of the piperazine or piperidine ring.

35. A process for preparing a compound of general Formula 18a



10 wherein R^8 is C_{1-10} -alkyl and A, R^9 and R^{10} are as defined in claim 1, which comprises:

i) reacting 1-halo-2-nitrobenzene with a halomethanesulfonyl benzene

ii) aminating the product obtained under step i) with a 1-alkylpiperazine

iii) reducing the nitro group of the product obtained under step ii), and

15 iv) adding an orthoformate to the product obtained under step iii) and

v) cyclizing the product obtained under step iv),

to yield the compound of Formula 18a.

36. The invention as hereinbefore described.

46

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente CASO 20921	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05890	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/05/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07/06/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC , C07D209/30		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1.	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2.	Este REPORTE consta de un total de <u> 2 </u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.
3.	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación . VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
Fecha de presentación de la demanda 25/11/2002	Fecha de terminación de este reporte 04/12/2002
Nombre y dirección de la IPEA/ Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0, Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado BARTHL-WAGNER JC R Tel. (+49-89) 2399 2828

I. Base del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue originalmente presentada.

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

La cuestión si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra un nivel inventivo o es industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) del PCT); véase también el reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

En la medida en que el reporte de examen preliminar se ha llevado a cabo (ver el ítem III anterior), se indica lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención según se define en las reivindicaciones independientes, que han sido el objeto de un reporte de búsqueda internacional, cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, i.e. parece ser novedosa, tener nivel inventivo y ser aplicable industrialmente.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference Case 20921	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 02/ 05890	International filing date (day/month/year) 29/05/2002	Priority date (day/month/year) 07/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D209/30		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25/11/2002	Date of completion of this report 04/12/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer BARTHL-WAGNER J C R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

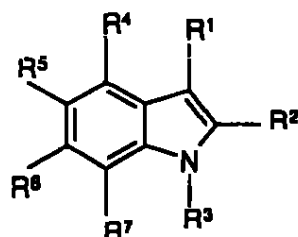
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

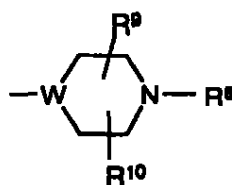
NUEVOS DERIVADOS INDOL CON AFINIDAD POR EL RECEPTOR 5-HT6

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos que tienen generalmente afinidad por el receptor 5-HT6 y que son representados por la Fórmula I:



Fórmula I



Fórmula B

5 en donde uno de R^4 , R^6 o R^7 es un grupo de fórmula general B, en donde W es un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno, y los otros sustituyentes son tal como se definen aquí; o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables
 10 de los mismos. La invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, su uso como agentes terapéuticos, y los métodos de preparación de los mismos.

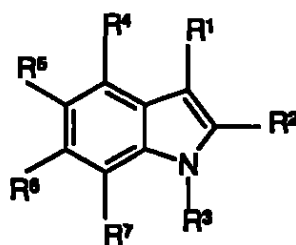
Esta invención se refiere a nuevos derivados de indol con afinidad por el receptor 5-HT₆, y composiciones farmacéuticas asociadas, métodos para su uso como agentes terapéuticos, y métodos de preparación de los mismos.

5 Las acciones del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT) como el principal neurotransmisor modulador en el cerebro, están mediadas a través de varias familias de receptores llamadas 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, y 5-HT₇. Basándonos en el elevado nivel de ARNm del receptor
10 tor 5-HT₆ en el cerebro, se ha dispuesto que el receptor 5-HT₆ puede desarrollar un papel en la patología y tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central. En particular, se han identificado los ligandos selectivos a 5-HT₆ como potencialmente útiles en el tratamiento de ciertos
15 trastornos del SNC tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maniaca, psicosis, epilepsia, trastornos compulsivos obsesivos, migraña, enfermedad de Alzheimer (potenciación de la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos de la
20 alimentación tales como anorexia y bulimia, ataques de pánico, trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD), trastorno del déficit de la atención (ADD), curación de la adicción a drogas de abuso como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia, y otros
25 trastornos asociados con trauma espinal y/o daño cerebral tal como hidrocefalia. También se espera que estos compuestos sean útiles en el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI) tales como síndrome del intestino

irritable. (Ver por ejemplo B.L. Roth et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, páginas 1403-14120 , D.R. Sibley et al., *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320-327 , A.J. Sleight et al., *Neurotransmission*, 1995, 11, 1-5 , y A. J. Sleight et al. *Serotonin ID Research Alert*, 1997, 2 (3), 115-8).

Además, se ha publicado el efecto de los antagonistas 5-HT₆ y los oligonucleótidos anti-sentido 5-HT₆ para reducir la ingesta de comida en ratas (*Br J Pharmac.* 1999 Suppl 126, página 66 y *J Psychopharmacol Suppl* A64 1997, página 255)

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula general I:



Formula I

en donde:

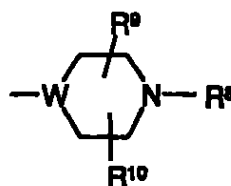
R¹ es -S(O)₀₋₂-A, -C(O)-A, o -(CH₂)₀₋₁-A, en donde A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino;

R² se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo, y C₁₋₆-alquiltio;

R^3 se selecciona de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo;

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alquil, C_{1-6} -alcoxilo, C_{1-6} -alquiltio, haloalquilo, ciano, y alquilcarbonilo; y

- 5 uno de R^5 , R^6 o R^7 es un grupo de Fórmula General B, en donde W es un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno, y R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno C_{1-10} -alquilo y bencilo, o R^8 y R^9 juntos forman un C_2-C_4 alquilenos;



Fórmula B

- 10 y los otros se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, C_{1-6} -alquiltio, haloalquilo, ciano, y alquilcarbonilo;

- o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, pro-fármacos, o sales farmacéuticamente
15 aceptables o solvatos de los mismos.

- En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula I, o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de
20 isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en mezcla con al menos un vehículo apropiado.

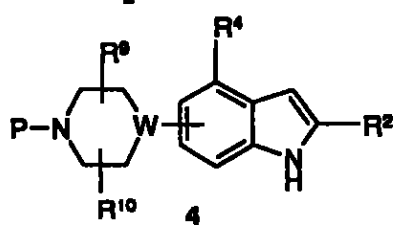
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, o isómeros individuales, mezclas racémicas

o no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso como un medicamento.

En aún otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad que se alivia mediante agonistas 5-HT₆, en particular para una enfermedad que comprende la enfermedad de Alzheimer, trastornos del sistema nervioso central, tales como por ejemplo, psicosis, esquizofrenia, depresiones maniacas, trastornos neurológicos, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington. Otras enfermedades aliviadas por agonistas 5-HT₆, y por lo tanto por compuestos de Fórmula I, son las enfermedades gastrointestinales que comprenden el síndrome del intestino irritable (IBS), y obesidad.

En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso que comprende:

i) reacción de un compuesto con la Fórmula general 4



en donde P es un grupo protector y R¹, R⁴, R⁹, y R¹⁰ son tal como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula general (A-S)₁, en donde A es arilo o heteroarilo,

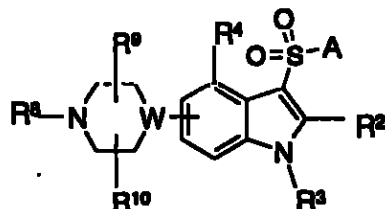
ii) oxidación del átomo de azufre del compuesto de fórmula general (A-S)₁,

- 6 -

iii) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del grupo indol,

iv) desprotección del nitrógeno del anillo de piperazina o piperidina

5 para proporcionar un compuesto de Fórmula general I,



Formula I

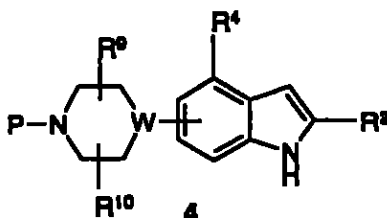
en donde R⁸ es hidrógeno, y A, R², R³, R⁴, R⁹, y R¹⁰ son tal como se han definido anteriormente, y

v) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del anillo de piperazina o piperidina

10 para proporcionar un compuesto de Fórmula general I, en donde R⁸ es C₁₋₁₀-alquilo, y A, R², R³, R⁴, R⁹, y R¹⁰ son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, la invención además se refiere a un proceso que comprende:

15 i) reacción de un compuesto con la Fórmula general 4



en donde P es un grupo protector y R², R⁴, R⁹ y R¹⁰ son tal como se han definido anteriormente,

con un compuesto de fórmula general (A-S)_n, en donde A es arilo o heteroarilo,

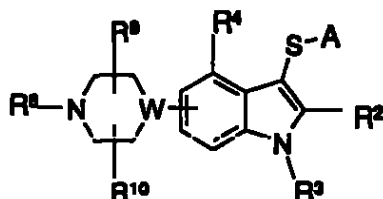
20 ii) alquilación opcional del nitrógeno del grupo in-

- 7 -

dol,

iii) desprotección,

para proporcionar un compuesto de fórmula general I,



Formula I

en donde R⁸ es hidrógeno, y A, R², R³, R⁴, R⁹, y R¹⁰ son tal
5 como se han definido anteriormente, y

iv) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del
grupo piperazina o piperidina

para proporcionar un compuesto de Fórmula general I,
en donde R⁸ es C₁₋₁₀-alquilo, y A, R², R³, R⁴, R⁹, y R¹⁰ son
10 tal como se han definido en el resumen de la invención.

En otra realización, la invención además se refiere a
un proceso que comprende:

i) reacción de 1-halo-2-nitrobenceno con un halometa-
nosulfonil benceno,

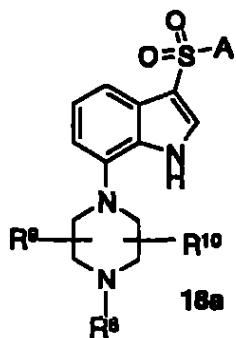
15 ii) aminación del producto obtenido en el paso i) con
una 1-alquilpiperazina,

iii) reducción del grupo nitro del producto obtenid
en el paso ii),

iv) adición de un ortoformiato al producto obtenido en
20 el paso iii) y

v) ciclación del producto obtenido en el paso iv),

para obtener un compuesto de fórmula 18a,



en donde R⁸ es C₁₋₁₀-alquilo y A, R⁹, y R¹⁰ son tal como se han definido anteriormente.

A menos que se indique de otro modo, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Se debe advertir que, tal como se usa en la especificación y en las reivindicaciones indexadas, las formas singulares "un", "una," y "el" y "la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto claramente indique lo contrario.

"Alquilo" indica un radical hidrocarburo saturado ramificado o lineal monovalente, consistente sólo en átomos de carbono e hidrógeno, con uno a doce átomos de carbono ambos inclusive, a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, y similares. "Alquilo" también indica uno cíclico o una combinación de lineales o ramificados y radicales hidrocarburos saturados cíclicos consistentes solamente en átomos de carbono e hidrógeno, con uno a doce átomos de carbono ambos inclusive, a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de tales radicales alquilo incluyen pero no se limitan a, ciclo-

propilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilo, ciclopropiletilo y similares.

"Alquilo inferior" significa un radical hidrocarburo saturado ramificado o lineal monovalente, consistente solamente en átomos de carbono e hidrógeno, con uno a seis átomos de carbono ambos inclusive, a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de radicales alquilo inferior incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropil, sec-butilo, terc-butilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

"Alquilenos" significa un radical hidrocarburo saturado ramificado o lineal divalente, consistente solamente en átomos de carbono e hidrógeno, con de uno a seis carbonos ambos inclusive, a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de radicales alquilenos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno, 2-etilbutileno, y similares.

"Alcoxilo" significa el radical -O-R, en donde R es un radical alquilo inferior tal como se define aquí. Ejemplos de radicales alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, y similares.

"Alquiltio" o "alquilsulfanilo" significa el radical -SR, en donde R es un radical alquilo inferior tal como se define aquí. Ejemplos de radicales alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, butiltio, y similares.

"Alquilsulfonilo" significa el radical -SO₂R, en donde R es un radical alquilo inferior como se define aquí. Ejemplos de radicales alquilsulfonilo incluyen, pero no se li-

mitan a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, y similares.

"Arilo" significa el radical hidrocarburo aromático cíclico monovalente consistente en uno o más anillos fusionados en que al menos un anillo es de naturaleza aromática, que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nítro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, carbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, y/o trifluorometilo, a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo, indanilo, antraquinolilo, y similares. Ejemplos de radicales arilo sustituido incluyen pero no se limitan a fluorofenilo, clorofenilo, diclorofenilo, trifluorometilfenilo, tolilo, y similares.

"Heteroarilo" significa el radical carbocíclico aromático monovalente con uno o más anillos que incorporan uno, dos o tres heteroátomos en el anillo (escogidos de nitrógeno, oxígeno, o azufre) que pueden estar opcionalmente sustituidos con hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nítro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, carbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino y/o trifluorometilo, a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazínilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopira-

nilo, bencimidazolil , benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzopiraniilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, naftiridinilo, y similares.

"Grupo saliente" significa el grupo con el significado asociado convencionalmente con éste en la química orgánica sintética, esto es, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de alquilación. Ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alquil- o arilsulfoniloxilo, tales como metanosulfoniloxilo, etanosulfoniloxilo, tiometilo, bencenosulfoniloxilo, tosiloxilo, y tieniloxilo, dihalofosfinoiloxilo, benciloxilo opcionalmente sustituido, isopropiloxilo, aciloxilo, y similares.

"Grupo protector-amino" significa el grupo protector que se refiere a aquellos grupos orgánicos que intentan proteger el átomo de nitrógeno de las reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos e incluye, pero no se limita a, bencilo (Bnz), benciloxicarbonilo (carbobenciloxilo, Cbz), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), trifluoroacetilo, y similares. Es preferible el uso además de Boc o Cbz como grupo protector-amino por su relativa facilidad de eliminación, por ejemplo mediante ácidos en el caso de Boc, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en acetato de etilo; o por hidrogenación catalítica en el caso de Cbz.

"Opcional" o "opcionalmente" significa que las circunstancias o eventos descritos a continuación o precedidos de esta palabra pueden pero no se necesita que ocurran, y

que la descripción incluye tanto los casos o circunstancias en las que ocurre y en los que no. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede o no estar presente, y que la descripción incluye enlaces simples, dobles, 5 triples.

"Grupos protectores" significa el grupo que bloquea selectivamente un lugar de reacción en un compuesto multifuncional de tal modo que una reacción química se pueda llevar a cabo selectivamente en otro lugar de reacción sin 10 proteger en el significado convencionalmente asociado con la química sintética. Ciertos procesos de esta invención confían en los grupos protectores para bloquear los átomos de oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Los grupos protectores aceptables para los grupos hidroxilo alcohólicos 15 cos o fenólicos, que se pueden eliminar sucesivamente y selectivamente incluyen grupos protegidos tal como acetatos, haloalquil carbonatos, éteres bencílicos, alquilsilil éteres, heterociclil éteres, y metil o alquil éteres, y similares. Grupos protectores o bloqueantes de grupos carboxilo 20 boxilo son similares a aquellos descritos para los grupos hidroxilo, preferiblemente terc-butil, bencil o metil ésteres.

"Solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" significa el solvente que es inerte bajo las condiciones de reacción 25 acción descritas en relación a los mismos, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de

etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, y similares. A menos que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de composiciones farmacéuticas que son generalmente seguras, no tóxicas, y ni biológicamente ni de otro modo indeseables e incluyen aquellas que son aceptadas para uso veterinario así como las de uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significan sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define aquí, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen:

(1) sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formados con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido camforasulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico,

co, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético, y similares; o

(2) sales formadas cuando el protón ácido presente en el compuesto parental es reemplazado por un
5 ión metálico, por ejemplo, un ión de un metal alcalino, un ión alcalino térreo, o un ión de aluminio; coordinado con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen
10 hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico.

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

20 Se debería entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define aquí, de la misma sal de adición ácida.

"Solvatos" significa formas de adición de solvente que
25 contienen además cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si

el solvente es agua el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en que el
5 agua retiene su estado molecular tal como H_2O , siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidratos.

"Profármaco" o "pro-fármaco" significa una forma farmacológicamente inactiva de un compuesto que debe ser metabolizado *in vivo*, por ejemplo, por fluidos biológicos o
10 enzimas, por un sujeto tras la administración de una forma farmacológicamente activa del compuesto con la finalidad de producir el efecto farmacológico deseado. Los profármacos de un compuesto de Fórmula I se preparan modificando uno o más grupos funcionales presentes en el compuesto de Fórmula
15 I de tal modo que las modificaciones se pueden escindir *in vivo* para liberar el compuesto parenteral. Los profármacos incluyen compuestos de Fórmula I en donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto de Fórmula I está unido a cualquier grupo que se
20 puede escindir *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo libre respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y
25 carbamatos de grupo funcionales hidroxilo (por ejemplo *N,N*-dimetilcarbonilo), ésteres de grupos funcionales carboxilo (por ejemplo ésteres etílicos, ésteres de morfolinoetanol), *N*-acil derivados (por ejemplo *N*-acetilo), bases

de N-Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos amino funcionales, oximas, acetales, cetales, y ésteres enólicos de grupos funcionales de cetonas y aldehídos en compuestos de Fórmula I, y similares.

5 El profármaco se puede metabolizar antes de la absorción, durante la absorción, tras la absorción, o en un lugar específico. Aunque para muchos compuestos el metabolismo sucede primeramente en el hígado, casi todos los otros tejidos y órganos, especialmente los pulmones, son capaces
10 de realizar diferentes grados de metabolismo. Las formas de profármaco de los compuestos se pueden utilizar, por ejemplo, para mejorar la biodisponibilidad, mejorar la aceptabilidad del sujeto enmascarando o reduciendo las características no deseadas tales como gusto amargo o irritabilidad
15 gastrointestinal, alterar la solubilidad tal como para uso intravenoso, proporcionar una liberación o distribución sostenida o prolongada, mejorar la facilidad de administración, o proporcionar una distribución específica en un sitio del compuesto. Aquí las referencias a un compuesto incluyen
20 formas de profármaco de un compuesto. Los profármacos se describen en *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, por Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 1992. Capítulo 8: "Prodrugs and Drug delivery Systems" pp.352-401; *Design of Prodrugs*, editado por H.
25 Bundgaard, Elsevier Science, Amsterdam, 1985; *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Ed. por E. B. Roche, American Pharmaceutical Association, Washington, 1977; y *Drug Delivery Systems*, ed. por R.L.

Juliano, Oxford Univ. Press, Oxford, 1980.

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase Mammalia incluyendo, pero no limitándose a, humanos; primates no humanos tal
5 como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de indias; y similares.
10 Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, y similares. El término "sujeto" no denota ninguna edad o sexo en particular.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un
15 sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para que tenga efecto dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, enfermedad a tratar, la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la
20 vía y forma de administración, el diagnóstico del médico practicante veterinario, y de otros factores.

"Enfermedad" significa cualquier enfermedad, condición, síntoma, o indicación.

A lo largo de la siguiente solicitud se usan las siguientes abreviaciones con su significado:
25

Alk	Grupo alquilo
Boc	N-terc-butoxicarbonilo
m-CPBA	Ácido m-Cloroperbenzoico

	DTB	Di-terc-butildicarbonat
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMFDMA	N,N-dimetilformamida dimetil acetal
	DMSO	Dimetilsulfóxido
5	L	Grupo Saliente
	Oxone™	Peroximonosulfato de potasio
	P	Grupo protector
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano

10 En general, la nomenclatura usada en esta Solicitud se basa en AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado de Beilstein Institute para la generación de una nomenclatura sistemática IUPAC. No obstante, debido a que el seguimiento estricto de estas recomendaciones resultaría en nombres que

15 cambian sustancialmente cuando tan sólo cambia un único sustituyente, los compuestos se han nombrado de un modo que mantiene la consistencia de la nomenclatura para la estructura básica de la molécula.

 Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R¹ es fenilsulfonilo, y R⁷ es piperazinilo se llama 3-bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol.

20

 Mientras que la amplia definición de esta invención se ha mostrado anteriormente, ciertos compuestos de Fórmula I, o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

25

 R¹ es -S(O)₀₋₂-A, en donde A es arilo o heteroarilo.

Otros compuestos preferidos son aquellos en donde R^1 es preferiblemente $-S(O)_{0-2}-A$, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, halógeno y haloalquilo. Otros compuestos preferidos son aquellos en donde R^1 es preferiblemente $-S(O)_1-A$, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, halógeno y haloalquilo. Otros compuestos preferidos son aquellos en donde R^1 es preferiblemente $-S-A$, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, halógeno y haloalquilo.

En otra realización preferida R^1 es preferiblemente $-S(O)_{0-2}-A$, en donde A es heteroarilo, más preferiblemente $R^1-S(O)_1-A$, en donde A es piridinilo o benzotiazolilo.

R^1 y R^3 son preferiblemente hidrógeno o C_{1-6} -alquilo.

R^4 es preferiblemente hidrógeno.

R^5 es preferiblemente hidrógeno o C_{1-10} -alquilo, y R^7 y R^{10} son preferiblemente hidrógeno.

En una realización preferida R^7 es un grupo piperazini-
lo de Fórmula general B, en donde W es un átomo de nitrógeno, y R^5 y R^6 son hidrógeno.

En otra realización preferida R^5 es un grupo piperazini-
nilo de Fórmula general B, en donde W es un átomo de nitrógeno, y R^3 y R^6 son hidrógeno.

Los compuestos ejemplificados particularmente preferidos, isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de

los mismos, comprenden:

- 3-bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-bencenosulfonil-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-bencenosulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
5 3-(4-clorobencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(4-metoxibencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-bencenosulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
10 7-piperazin-1-il-3-(piridina-4-sulfonil)-1H-indol;
7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol;
1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol;
3-bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
15 3-bencenosulfonil-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
2-(7-piperazin-1-il-1H-indol-3-sulfonil)-benzotiazol;
3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
20 indol;
3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-bencenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol;
7-piperazin-1-il-3-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol;
25 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;

7-piperazin-1-il-3-(2-trifluorometil-bencen sulfonil)-
1H-indol;

1-metil-7-piperazin-1-il-3-(2-trifluorometil-benceno-
sulfonil)-1H-indol;

5 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-
1H-indol;

1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-
indol;

10 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil-benceno-
sulfonil)-1H-indol;

3-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-
1H-indol;

3-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-
1H-indol;

15 3-bencenosulfonil-1-metil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-
1H-indol;

3-(2,3-dicloro-fenilsulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-
indol;

20 3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-
indol;

3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-
il-1H-indol;

1-metil-5-piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil-benceno-
sulfonil)-1H-indol;

25 5-piperazin-1-il-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-
1H-indol;

3-(4-cloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-

indol;

3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;

3-fenilsulfanil-5-piperazin-1-il-1H-indol;

5 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;

10 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

15 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

3-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

20 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

7-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol; y

3-fenilsulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol.

25 Se ha mostrado que los compuestos de fórmula I tienen una buena afinidad por el receptor 5-HT₆. Los compuestos preferidos muestran un pK_i > 8,0.

Compuesto	PKi
3-Bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol;	9,28
3-Bencenosulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol	9,47
3-(4-Clorobencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol	8,49
3-(4-Metoxibencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol	7,77
7-Piperazin-1-il-3-(piridina-4-sulfonil)-1H-indol	7,16
3-Bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol	10,0
3-(3,4-Dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol	9,09
2-(7-Piperazin-1-il-1H-indol-3-sulfonil)-benzotiazol	9,05
3-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol	9,37
3-Bencenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol	9,47
7-Piperazin-1-il-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol	9,45
3-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol	7,65
3-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-indol	9,42
3-Bencenosulfonil-1-isopropil-5-piperazin-1-il-1H-indol;	8,80
3-(2,6-Dicloro-fenilsulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;	9,31

Compuest	PKi
3-Fenilsulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol	8,20
6-Piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol;	8,09
3-(3-Cloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;	9,36
1-Metil-5-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol;	7,64
3-(3-Cloro-bencenosulfonil)-7-piperidín-4-il-1H-indol	9,11
3-(4-Flucro-bencenosulfonil)-7-(1-metil-piperidín-4-il)-1H-indol	7,80
3-(3,4-Dicloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol	9,40

Los compuestos de la presente invención se pueden elaborar mediante los métodos descritos en los esquemas de reacción sintéticos ilustrativos mostrados y descritos posteriormente.

- 5 Los materiales de partida y reactivos usados en preparar estos compuestos generalmente están disponibles mediante proveedores comerciales, tal como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos bien conocidos por aquellos entendidos en el campo siguiendo los procedimientos descritos en las referencias tal como en *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Suplementos; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintéticos
- 10
- 15

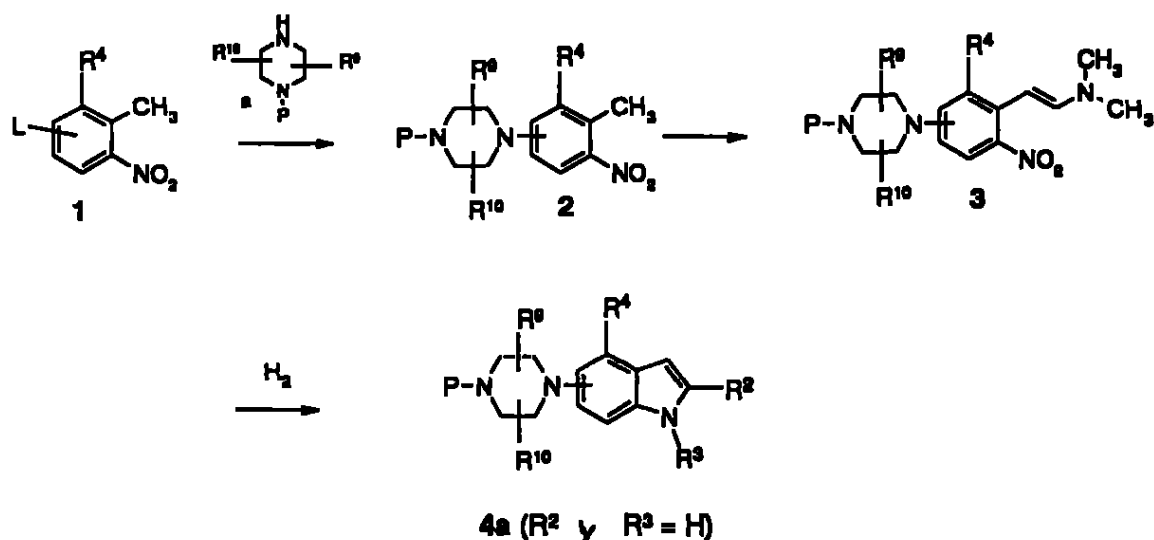
son meramente ilustrativos de algunos métodos por los que los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar, y se pueden realizar varias modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y se sugerirán por cualquier entendido en el campo habiéndose referido la revelación contenida en esta Solicitud.

Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintéticos se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo pero no limitándose a filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando términos convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas aquí preferiblemente tienen lugar a presión atmosférica en un rango de temperaturas desde alrededor de -78° C hasta alrededor de 150° C, más preferiblemente desde alrededor de 0° C hasta alrededor de 125° C, y más preferiblemente y convenientemente a temperatura ambiente, por ejemplo, alrededor de 20°C.

Esquema A

El esquema A describe métodos para la preparación de piperazinil indoles.

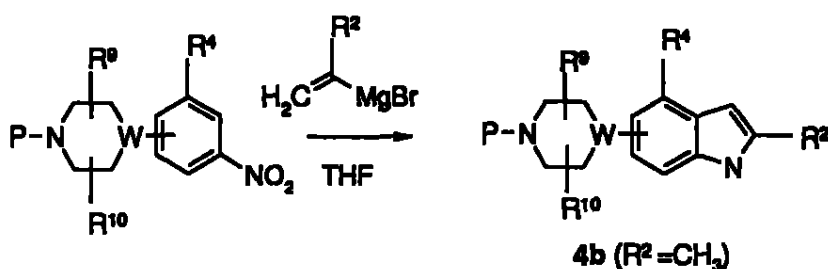


Los orto-nitrotoluenos sustituidos con un grupo piperazinilo protegido en el anillo fenilo se pueden convertir en indoles 2-insustituidos (4a, R² y R³ = H, P es un grupo protector) vía la síntesis de Leimgruber-Batcho tal como se describe en *Organic Synthesis Collective* Volúmen 7, página 34 y en *Heterocycles*, 22, 195 (1984). El orto-nitrotoluen (2) es condensado con dimetil N,N-dimetilformamida o dietil acetal, terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano, y similares en un solvente adecuado tal como DMF, opcionalmente en presencia de una amina añadida tal como pirrolidina para obtener el dialquilaminonitroestireno (3). La reducción del nitroestireno a indol (4a, R² y R³ = H) se puede efectuar mediante varios métodos tales como hidrogenación catalítica, hidrogenación por transferencia, o por agentes reductores químicos tal como tricloruro de titanio, hierro o zinc metálico.

Los precursores 4-piperazinil nitrotolueno 1-protegidos para la síntesis de indoles Batcho-Leimgruber se pueden preparar por desplazamiento nucleofílico de un nitrobenzeno con un grupo saliente tal como un halo o tri-

fluorometan sulfoniloxilo c n una piperazina 1-protegida adecuada de fórmula general a, en donde P es un grupo protector, tal como se describe en *Synthesis*, 1145 (1990) para el desplazamiento de 2-trifluorometanosulfoniloxi nitroben-
 5 ceno con 1-bencilpiperazina. Otros grupos protectores adecuados incluyen grupos N-terc-butoxicarbonilo (Boc), carbobenciloxilo (Cbz), carbetoxilo, acetilo, benzoilo, y formilo.

Alternativamente, la piperazina se puede usar en el
 10 desplazamiento tal como se describe en *J. Med. Chem.*, 42, 4794 (1999) para la preparación de 1-(2-nitrofenil)-piperazina y la nitrofenil piperazina resultante se puede proteger por métodos convencionales tal como tratamiento con di-terc-butildicarbonato para obtener el Boc derivado.



15 Los piperazinilindoles o piperidinilindoles también se pueden preparar mediante la síntesis de indoles de Bartoli que se describe en *Tetrahedron Letters*, 30, 2129 (1989). Un 2-piperazinil o 2-piperidinil nitrobencono adecuadamente protegido se trata con un reactivo vinilo de Grignard en
 20 THF para obtener el indol (4b) en un único paso. Los indoles 2-alkil sustituidos, que no se consiguen vía la síntesis de Leimgruber-Batcho, se pueden preparar por esta vía.

Los piperazinilindoles también se pueden preparar a partir del correspondiente aminoindol por reacción del gru-

po amino c n bis-cloroetilamina con un derivado adecuada-
mente protegido del mismo tal como se conoce bien en el
campo. Por ejemplo, la preparación de 7-(1-piperazinil)-
indol por tratamiento de 7-aminoindol con bis-
5 cloroetilamina tal como se describe en WO 94/15919.

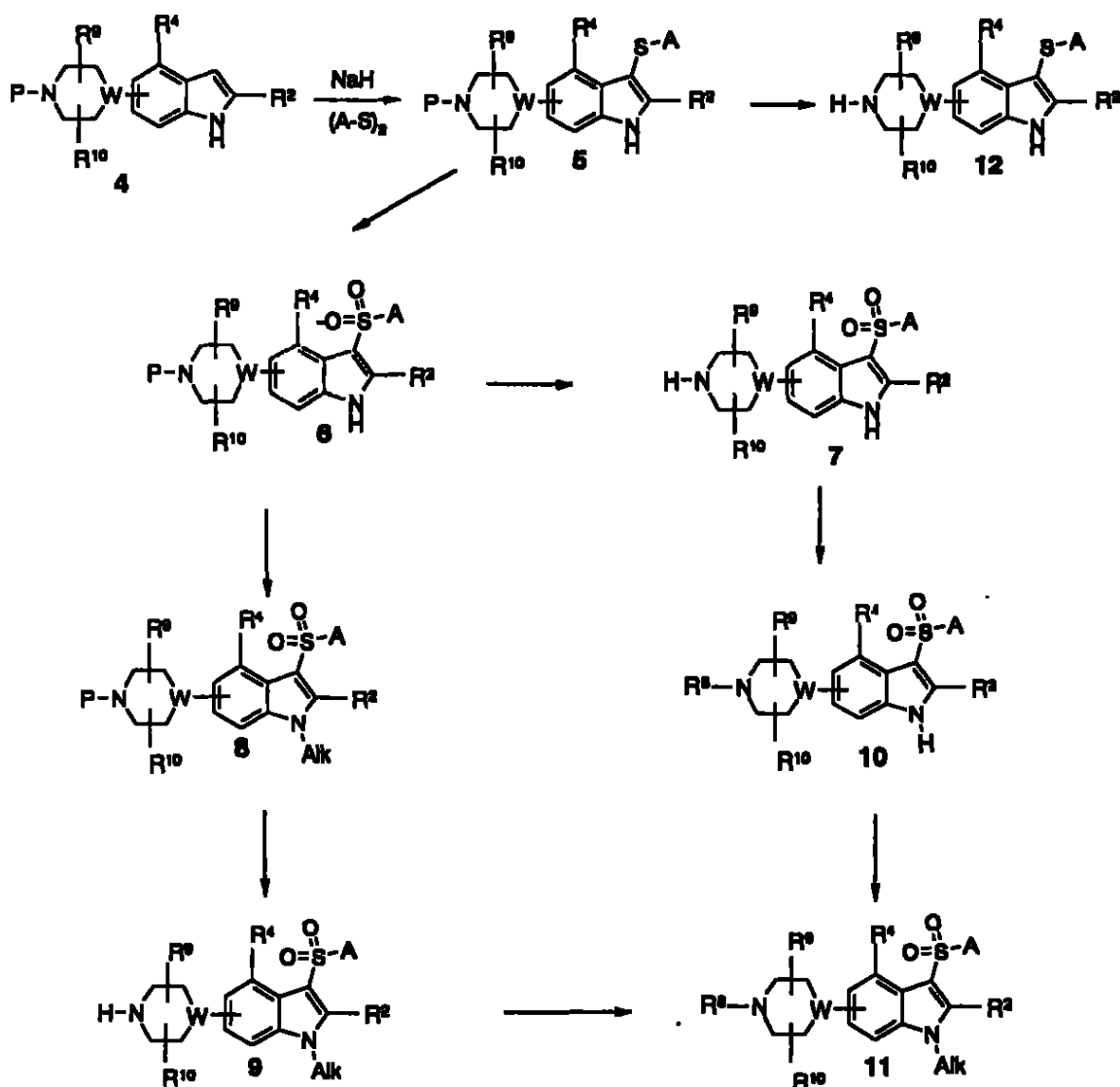
Los piperazinilindoles también se pueden preparar a
partir de orto-nitrofenilacetonitrilos tal como se describe
para la preparación de 7-(4-carbetoxipiperazin-1-il)indol
en la Solicitud de Patente del Reino Unido GB 2097790.

10 Los piperazinilindoles también se pueden preparar a
partir del correspondiente bromoindol por acoplamiento ca-
talizado por Paladio con una piperazina adecuadamente pro-
tegida, tal como Boc-piperazina (reacción de Buchwald).

Los piperdinilindoles se pueden preparar por conver-
15 sión del haloindol adecuadamente protegido al derivado de
litio, seguido de condensación con una 4-piperidona adecua-
damente protegida, y a continuación deshidratación y reduc-
ción de la olefina.

Esquema B

20 El esquema B describe métodos para la preparación de
compuestos de Fórmula I en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷,
R⁸, R⁹, R¹⁰, y A son tal como se definen en el Resumen de la
Invención.



Los 3-aryl- o 3-heteroaril sulfanil indoles de Fórmula general (5), en donde P es un grupo protector y W es -CH- o N, se preparan por reacción de la sal sódica del indol con un aril o un heteroaril disulfuro tal como se describe en *Synthesis* 480 (1988). Los aril o heteroaril disulfuros están comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente por oxidación del correspondiente aril o heteroaril tiol por métodos bien conocidos en el campo.

La eliminación del grupo protector (P) de la piperazina o piperidina de Fórmula general (5) bajo condiciones estándar puede proporcionar compuestos de Fórmula (12).

La oxidación del grupo aril o heteroaril sulfanil al grupo aril o heteroaril sulfonilo se puede conseguir con un agente de oxidación apropiado tal como peroximonosulfato de potasio (OxoneTM), ácido 3-cloroperoxibenzoico, ácido peracético, peróxido de hidrógeno, ozono y similares. Se podrá apreciar que con algunos de estos agentes oxidantes la oxidación del nitrógeno de piperazinilo puede llevar a dar el N-óxido. En estos casos, se podrá efectuar la reducción del N-óxido de vuelta a la piperazina original de Fórmula general (6) mediante un agente de reducción apropiado tal como hidrógeno (hidrogenación catalítica), trifenilfosfina y similares.

La eliminación del grupo protector (P) de la piperazina o piperidina de fórmula general (6) se realiza bajo condiciones estándar, por ejemplo, escisión del grupo Boc por tratamiento con un ácido fuerte tal como trifluoroacético en un solvente apropiado tal como diclorometano o ácido clorhídrico en un solvente adecuado tal como agua, etanol o acetato de etilo, para obtener compuestos de Fórmula general (7).

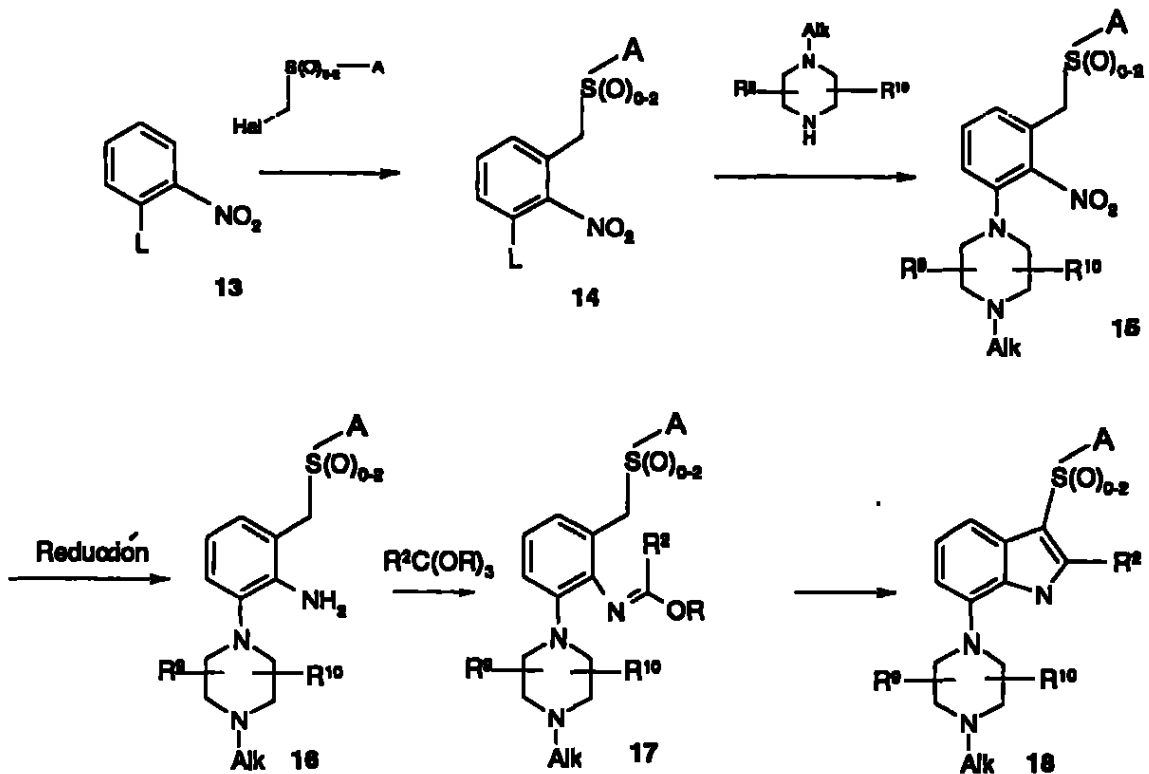
Los derivados 1-sustituídos de fórmula general (8), en donde Alk es un grupo alquilo, se preparan por alquilación de la sal sódica del indol madre de fórmula general (6) con un agente alquilante adecuado tal como un haluro de alquilo o un sulfonato en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano o DMF, para obtener compuestos de fórmula general (9).

El acoplamiento de compuestos de fórmula general (7)

(9) con un carboxialdehído bajo condiciones de aminación reductora para obtener compuestos de fórmula (10) o (11) respectivamente, en donde R^1 es un grupo C_{1-10} -alquilo.

Esquema C

5 El esquema C describe un método alternativo para la preparación de un compuesto de Fórmula I en donde R^1 es $-SO_2-A$, y R^2 es C_{1-10} -alquilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 son hidrógenos y A es tal como se define en el Resumen de la Invención.



Los nitrobenzenos de fórmula 14 se pueden preparar a
 10 partir de los nitrobenzenos de fórmula 13, con un derivado
 halometano tal como halometanosulfonil benceno, halometano-
 sulfinil benceno o halometanosulfanil benceno en presencia
 de una base fuerte tal como terc-butóxido potásico, hidró-
 xido sódico, hidróxido de litio, o metóxido sódico, en un
 15 solvente apropiado tal como THF. El desplazamiento nu-
 cleofílico del nitrobenzeno de fórmula 14 con un grupo sa-

liente L, tal como un grupo hal, con una 1-
alquilpiperazina puede proporcionar un compuesto nitroben-
ceno de fórmula 15. La reducción del grupo nitro mediante
una variedad de métodos bien conocidos en el campo, tal
5 como hidrogenación catalítica, preferiblemente en presencia
de un catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio) en un
solvente apropiado tal como THF puede proporcionar una ami-
na de fórmula 16. La adición de un orto éster de fórmula
general $R^1C(OR)$, en donde R es un grupo alquilo y R^1 es
10 hidrógeno o alquilo, en presencia de un ácido tal como áci-
do p-toluenosulfónico, seguido de ciclación para obtener un
indol de fórmula 18, en donde R^1 es hidrógeno o alquilo.

Los compuestos de la invención tienen una afinidad
selectiva por el receptor 5-HT₆ y tal como se espera s n
15 útiles en el tratamiento de ciertos trastornos del SNC tal
como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington,
ansiedad, depresión, depresión maniaca, psicosis, epilep-
sia, trastornos compulsivos obsesivos, migraña, enfermedad
de Alzheimer (potenciación de la memoria cognitiva), tras-
20 tornos del sueño, trastornos en la alimentación tal com
anorexia y bulimia, ataques de pánico, trastorno de déficit
de la atención con hiperactividad (ADHD), trastorno del
déficit de la atención (ADD), curación de la adicción a
drogas de abuso como cocaína, etanol, nicotina y benzodia-
25 zepinas, esquizofrenia, y otros trastornos asociados c n
trauma espinal y/o daño cerebral tal como hidrocefalia.
También se espera que estos compuestos sean útiles en el
tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI)

tales como el trastorno del intestino funcional síndrome del intestino irritable, así como para el tratamiento de la obesidad.

La farmacología de los compuestos de esta invención se determina por procedimientos reconocidos en el campo. Las técnicas *in vitro* para determinar las afinidades de los compuestos del ensayo en el receptor 5-HT₆ en los ensayos funcionales y de unión a radioligando se describen en el Ejemplo 15.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprendan al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o n racémica de isómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros agentes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que muestran utilidades similares. Los rangos de dosis apropiadas son normalmente de 1-500 mg diarios, preferiblemente 1-100 mg diarios, y más preferiblemente 1-30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores tal como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la relativa salud del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que la administración va dirigida, y las preferencias y experiencia del médico implicado. Cualquier entendido en el camp

del tratamiento de estas enfermedades podrá ser capaz, sin necesidad de experiencia y de acuerdo con su conocimiento personal y la revelación de esta Solicitud, de ajustar la cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán como formulaciones farmacéuticas incluyendo las adecuadas para su uso por administración oral (incluyendo bucal y sub-lingual), rectal, nasal, tópico, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutáneo e intravenoso) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración es generalmente la oral usando un régimen de dosis diaria conveniente que se puede ajustar dependiendo del grado de la aflicción.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, vehículos, o diluyentes convencionales, se puede disponer en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden estar comprendidas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosis unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo ajustada con el rango de dosis deseado a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden estar de forma como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas llenas, semisólidos,

polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas llenas para su uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de

5 soluciones inyectables estériles para su uso parenteral. Las formulaciones contienen alrededor de (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, alrededor de 0,01 a alrededor de cien (100) miligramos, por comprimido, formas de dosis unitarias adecuadamente representativas.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de formas de dosis de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de

15 las mismas como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser además sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, cápsulas amiláceas, supositorios, y granulados dispersables. Un vehículo sólido puede

20 ser una o más sustancias que también pueden actuar con diluyentes, aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, agregantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulador. En los polvos, el vehículo generalmente es un sólido dividido

25 finamente que se mezcla con el compuesto activo dividido finamente. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad agregante necesaria en proporciones adecuadas y se compac-

tan en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos preferiblemente comprenden de alrededor de un uno (1) a alrededor de un setenta (70) por ciento de compuesto activo. Los vehículos apropiados incluyen pero no se limitan a

5 carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, mantequilla de coco, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del

10 compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en que el componente activo, con o sin vehículos, está envuelto por un vehículo, que está en asociación con éste. De forma similar, se incluyen las cápsulas amiláceas y grageas. Los comprimidos, polvos, cápsu-

15 las, pastillas, cápsulas amiláceas, y grageas pueden ser formas adecuadas para la administración oral.

Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen las preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspen-

20 siones acuosas, o preparaciones en forma sólida que se convierten en preparaciones en forma líquida justo antes de su uso. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tal como leci-

25 tina, monooleato de sorbitano, o acacia. Las soluciones acuosas se pueden preparar por disolución del componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromatizantes, estabilizantes, y espesantes adecuados. Las suspensiones

acuosas se pueden preparar por dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión
5 bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares

10 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, para inyección, por ejemplo inyección en bolus o infusión continua) y se pueden presentar en formas de dosis unitarias en ampollas, jeringas pre-llenas, infusiones de pequeño volumen o contenedores multi-dosis con un conservante añadido.
15 Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de vehículos no acuosos o aceitosos, diluyentes, solventes
20 o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como conservantes, humectantes, agentes emulsionantes o de suspensión,
25 estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvos, obtenidos por aislamiento aséptico de sólidos estériles o por liofilización a partir de una solución para su constitución an-

tes del uso con un vehículo adecuad , por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como parches transdérmicos. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, ser formuladas con una base aceitosa o acuosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes apropiados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa o aceitosa y en general deberán contener uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes, o colorantes. Las formulaciones apropiadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarina y acacia o tragacanto; las pastillas comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales comprenden el compuesto activo en un vehículo líquido apropiado.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o mantequilla de coco, se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea molturada entonces se puso en moldes de tamaño conveniente, permitiendo así el enfriamiento, y la solidificación.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración vaginal. Dispositivos intrauteri-

nos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays contienen además del ingrediente activo los vehículos apropiados conocidos en el campo.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal mediante métodos convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o spray. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de unidosis o multidosis. En el último caso de una cuenta-gotas o pipeta, éste se puede obtener por administración a un paciente de un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un spray, éste se puede obtener por ejemplo mediante una bomba de spray nebulizador con medidor.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración mediante un aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluyendo administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un pequeño tamaño de partícula por ejemplo del orden de cinco (5) micrones o menos. Tal tamaño de partícula se puede obtener por métodos conocidos en el campo, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un pack presurizado con un propelente adecuado tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas apropiado. El aerosol puede contener convenientemente un surfactante tal como lecitina. La dosis del fármaco se puede controlar con una válvula con medidor.

Alternativamente los ingredientes activos se pueden proporcionar en una forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en un polvo base adecuado tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tal como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de por ejemplo, gelatina o paquetes de blisters en la que el polvo se puede administrar por métodos de inhalación.

Cuando se desee, las formulaciones se pueden preparar con recubrimientos entéricos adaptados para la administración mediante liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en dispositivos de liberación del fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de distribución son ventajosos cuando la liberación sostenida del compuesto es necesaria y cuando el cumplimiento por parte del paciente del régimen de tratamiento es crucial.

Los compuestos de los sistemas de liberación transdérmicos están unidos frecuentemente a soportes sólidos adhesivos a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica por cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos que encapsulan el compuesto una membrana soluble lipídica, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por

ejemplo, ácido poliláctico .

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosis unitarias. En esta forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria se puede empaquetar en una preparación, el empaquetado contiene cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos empaquetados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, comprimido, cápsula amilácea, o gragea por sí mismo, o puede estar en el número apropiado de cualquiera de éstos en una forma de empaquetamiento.

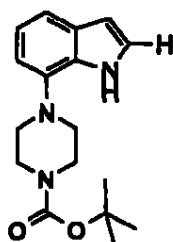
Otros vehículos farmacéuticos y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, edición 19, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen en los Ejemplos 8-14.

EJEMPLOS

Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para permitir a aquellos entendidos en el campo entenderla más claramente y para poner en práctica la presente invención. No se deben considerar como una limitación de la invención, pero son meramente ilustrativos y representativos de la misma.

PREPARACIÓN 1

Éster terc-butílico del ácido 4-(1H-Indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico



Paso 1:

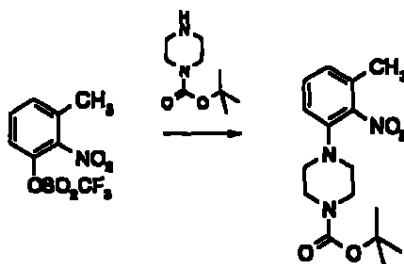
Éster 3-metil-2-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico



Una solución de 3-metil-2-nitrofenol (15,3 g, 100
5 mmol) en 200 mL de diclorometano y 42 mL de trietilamina se
enfrió a -30°C y se añadió lentamente anhídrido trifluorome-
tanosulfónico (21 mL, 125 mmol). Tras 15 min la mezcla se
lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se
secó, y se evaporó para dar un aceite negro. La cromatogra-
10 fía en gel de sílice (10% acetato de etilo-hexano) propor-
cionó 26,7 g de éster 3-metil-2-nitrofenílico del ácid
trifluorometanosulfónico en forma de aceite incoloro.

Paso 2:

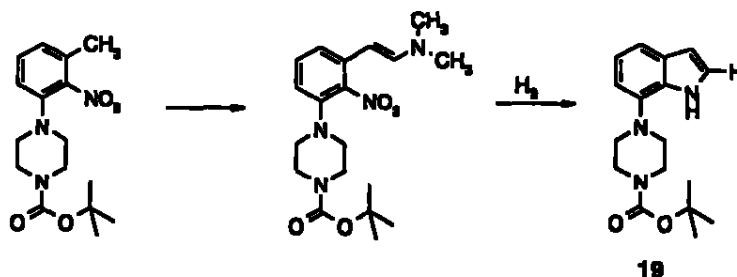
Éster terc-butílico del ácido 4-(3-Metil-2-nitrofenil)-
15 piperazina-1-carboxílico



El éster 3-metil-2-nitr fenilic del ácido Trifluor - metanosulfónico (26,7 g, 93,6 mmol), 1-terc-butoxicarbonil piperazina (17 g, 91,3 mmol) y trietilamina (14 mL, 100 mmol) en 250 mL de acetonitrilo se calentaron bajo reflujo durante 25 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con éter. El éter se lavó con hidróxido amónico acuoso y salmuera, se secó, y se evaporó. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10% acetato de etilo-hexano) proporcionó 11 g de éster terc-butílico del ácido 4-(3-metil-2-nitrofenil)-piperazina-1-carboxílico en forma de sólido color oro, punto de fusión 101-102 °C.

Paso 3:

Éster terc-butílico del ácido 4-(1H-Indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico



15

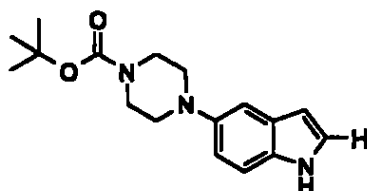
Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-metil-2-nitrofenil)-piperazina-1-carboxílico (10 g, 31 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (13,2 mL, 100 mmol) y pirrolidina (4 mL, 50 mmol) en 45 mL de DMF se calentó bajo reflujo durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. El acetato de etilo se secó y evaporó. El residuo se hidrogenó en 200 mL de THF conteniendo 2,5 g de 10% Pd-C a

- 44 -

50 psi durante 6 h. La mezcla se filtró, se concentró al vacío, y se particionó entre acetato de etilo y HCl acuoso. El acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó y evaporó. La cromatografía en gel de sílice (10 % acetato de etilo-hexano) proporcionó 2,5 g de éster terc-butílico del ácido 4-(1*H*-Indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico (19) en forma de sólido blanco, punto de fusión 150-151 C.

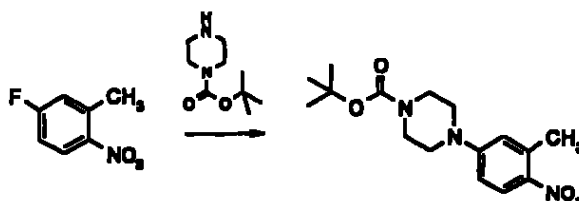
PREPARACIÓN 2

Éster terc-butílico del ácido 4-(1*H*-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico



Paso 1:

Éster terc-butílico del ácido 4-(3-metil-4-nitrofenil)-piperazina-1-carboxílico

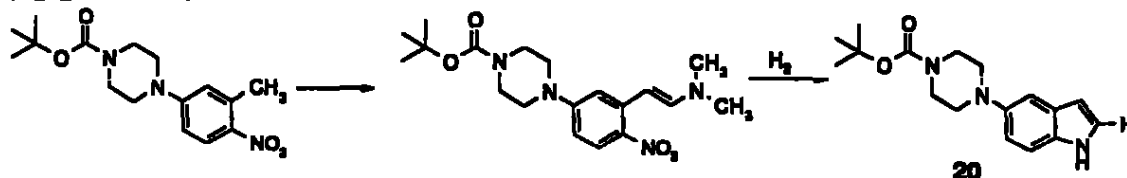


Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrotolueno (2 mL, 16,4 mmol), 1-terc-butoxicarbonil piperazina (3,35 g, 18 mmol) y carbonato potásico (2,76 g, 20 mmol) en 7 mL de DMSO se agitó y calentó a 100°C durante 2 h. Se añadió agua (40 mL) y hexano (30 mL) y el precipitado de color amarillo brillante se recogió, se lavó con agua y hexano, y se secó al vacío para obtener 4,9 g de éster terc-butílico del ácido 4-(3-metil-4-nitrofenil)-piperazina-1-carboxílico, punto de

fusión 145-146 °C.

Paso 2

Éster terc-butílico del ácido 4-(1H-Indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico



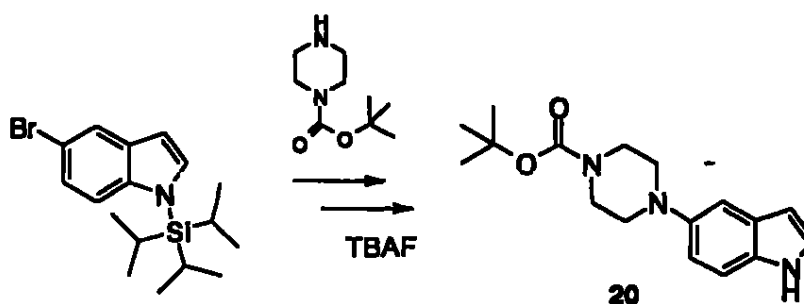
5 Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-metil-4-nitrofenil)-piperazina-1-carboxílico (4,3 g, 13,5 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (2,12 mL, 16 mmol) y pirrolidina (1,3 mL, 16 mmol) en 15 mL de DMF se calentó a 110°C durante 3 h. Se añadieron *N,N*-

10 dimetilformamida dimetil acetal adicional (0,7 mL, 5 mmol) y pirrolidina (0,42 mL, 5 mmol) se calentaron a 110°C continuamente durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío, se puso en 50 mL de etanol, y se añadió lentamente a una solución caliente (justo después de hervir) de 50 mL de etanol

15 conteniendo 2 mL de agua y 1 g de 10% Pd-C y formiato de amonio (4,4 g, 70 mmol). Tras completarse la adición, la mezcla se calentó bajo reflujo durante 10 min. La mezcla se filtró, se concentró al vacío, y se particionó entre éter y carbonato sódico acuoso. El éter se lavó con agua y salmue-

20 ra, se secó (sulfato magnésico) y se evaporó. La cromatografía en gel de sílice (20 % acetato de etilo-hexano) proporcionó 3 g de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico (20) en forma de aceite espeso.

Ruta alternativa para la preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-Indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico (20)



Una mezcla de 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol (9 g, 25,5 mmol), 1-terc-butoxicarbonil piperazina (5 g, 27 mmol), acetato de paladio (0,3 g, 1,3 mmol), tri-terc-butyl fosfina (0,263 g, 1,3 mmol) y terc-butóxido sódico (3,65 g, 38 mmol) en 75 mL de xileno se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de éter etílico 50%/hexano y la mezcla se filtró a través de una red de gel de sílice. Fue suficiente usar acetato de etilo 10% /hexano para eluir el éster terc-butílico del ácido 4-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico (11,7 g) que se recubrió como un jarabe fuerte de color marrón pálido mediante concentración de la fracción eluida bajo presión reducida.

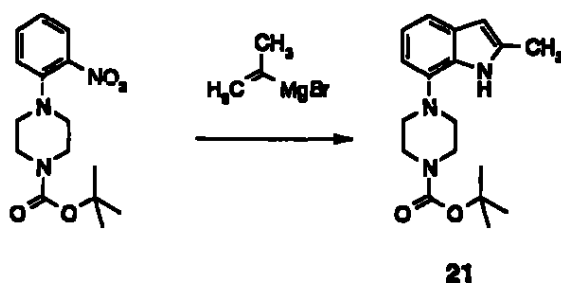
A una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico (11,7 g, 25 mmol) en 150 mL de THF se añadió 26 mL de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF. Tras 2 h a temperatura ambiente, la solución se concentró bajo presión reducida y el residuo se particionó entre 100 mL de éster etílico y 20 mL de bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se lavó con 20 mL de agua, 10 mL de cloruro sódico

- 47 -

saturado, se secó (sulfat magnésic) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 20%/hexano para proporcionar 7 g de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico (20).

PREPARACIÓN 3

Éster terc-butílico del ácido 4-(2-metil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico

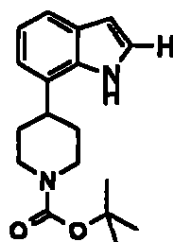


El bromuro de isopropenil magnesio (234 mL de una solución 0,5 M en THF, 117 mmol) se añadió lentamente a una solución a -40 °C de éster terc-butílico del ácido 4-(4-nitrofenil)-piperazina-1-carboxílico (12 g, 39 mmol) en 200 mL de THF y la mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 20 min. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La cromatografía en gel de sílice (20% acetato de etilo-hexano) proporcionó 4,8 g de éster terc-butílico del ácido 4-(2-metil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico (21) en forma de aceite, espec. de masas, M^+ 315.

PREPARACIÓN 4

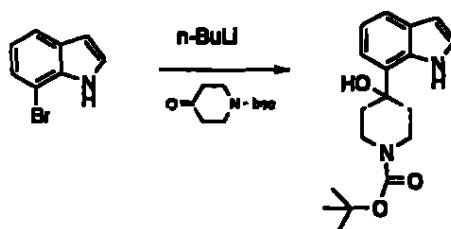
Éster terc-butílico del ácido 4-(1H-Indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico

- 48 -



Paso 1:

Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico

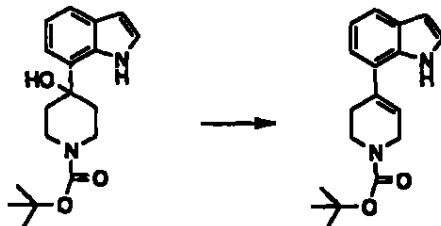


A una solución de 7-bromoindol (400 mg, 2,04 mmol) en THF (20 mL) bajo una atmósfera de argón y enfriada a -78°C se añadió n-butil-litio (3,1 mL, 2,0 M, 6,1 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos luego se calentó a 5°C y se mantuvo durante 30 minutos. La reacción se volvió a enfriar a -78°C y se añadió gota a gota éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (813 mg, 4,08 mmol) en THF (5 mL). La reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se paró por adición de agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). El combinado de las fases de acetato se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 20% acetona en hexanos para obtener el éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico en forma

de espuma de color blanco (520 mg).

Paso 2:

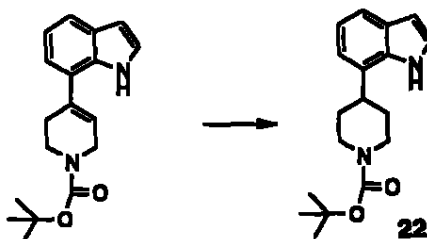
Éster terc-butílico del ácido 4-(1H-Indol-7-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico



5 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico (117 mg, 0,37 mmol) en piridina (5 mL) se añadió POCl₃ (70 µL, 0,74 mmol) en una única porción. La reacción se agitó durante 24 h, se paró mediante la adición lenta de agua (10 mL) y se
10 extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). El combinado de fases de acetato se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener el éster terc-butílico del ácido 4-(1H-indol-7-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en forma de aceite de color amarillo pálido (100 mg).

15 Paso 3:

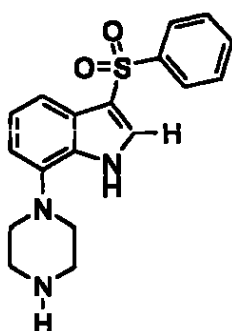
Éster terc-butílico del ácido 4-(1H-Indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico



A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-indol-7-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (100 mg)
20 en EtOH (20 mL) se añadió 10% Pd/C (20 mg). La reacción se

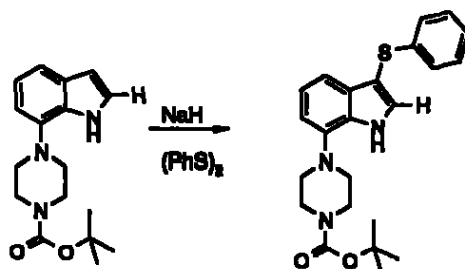
- 50 -

realizó en una agitador Parr a 55 psi H₂ durante 24 h. La reacción se filtró a través de CeliteTM y se concentró para obtener el éster terc-butílico del ácido 4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico (22) en forma de un aceite claro
5 (78 mg).

EJEMPLO 13-Bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol

Paso 1:

Éster terc-butílico del ácido 4-(3-Fenilsulfanil-1H-indol-
10 7-il)-piperazina-1-carboxílico

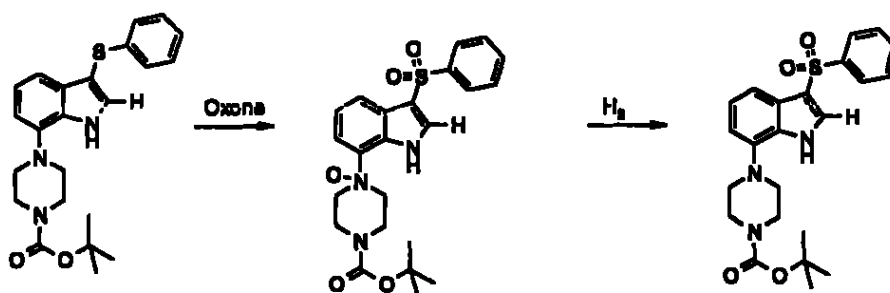


Se añadió hidruro sódico (0,4 g de dispersión del 60% en aceite mineral, 10 mmol) se añadió a una solución en hielo de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-Indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico (19) preparado tal como se descri-
15 be en la Preparación 1 (2,3 g, 7,6 mmol) en 20 mL DMF y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Se añadió disulfuro de fenilo (1,85 g, 8,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la mez-

cla se extrajo con acetat de etil . El extract se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar 2,9 g de éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenilsulfanil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico) en forma de sólido de color blanco, punto de fusión 165-166 °C.

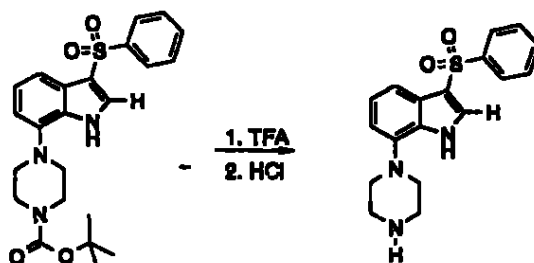
Paso 2:

Éster terc-butílico del ácido 4-(3-Bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico



Se añadió Oxone™ (9,2 g, 15 mmol) en 40 mL de agua a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenilsulfanil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico (2,9 g) en 50 mL de metanol y 10 mL de THF. La mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua, y se extrajo con acetat de etilo. El acetato de etilo se secó (sulfato sódico) y se evaporó para dar un residuo sólido del N-óxido de sulfona. Este se disolvió en 50 mL de metanol y se hidrogenó a presión atmosférica sobre 0,3 g de 10% Pd-C durante 12 h. Se añadió diclorometano y la mezcla se filtró y se evaporó. La trituration del residuo con éter proporcionó 2,2 g de éster terc-butílico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco, punto de fusión 168-169 °C.

Paso 3:

3-Bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol hidrocloreuro

El éster terc-butílico del ácido 4-(3-Bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico (1 g, 2,2 mmol) se
 5 disolvió en 5 mL de diclorometano y se añadió 6 mL de ácido trifluoroacético. Tras 10 min la mezcla se concentró al vacío, se recogió en agua, y se lavó con éter. La fase acuosa se basificó con hidróxido de amonio, se extrajo con diclorometano, y el extracto se secó (sulfato sódico) y se
 10 evaporó para dar la base libre bruta. La sal de hidrocloreuro se cristalizó a partir de etanol para obtener 550 mg de 3-bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol hidrocloreuro (101), punto de fusión 278-280 °C.

De forma similar reemplazando en el Paso 1 disulfuro de fenilo por los disulfuros de fenilo apropiadamente sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos :

7-piperazin-1-il-3-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (102),
 punto de fusión 285-287 °C;
 3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol
 20 (103), punto de fusión 290 °C;
 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol
 (104), punto de fusión 247-249 °C;
 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol
 (105), punto de fusión 290 °C;

- 53 -

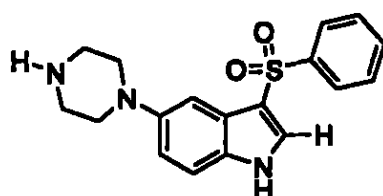
- 3-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol
(106), punto de fusión 300 °C;
3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol
(107), punto de fusión 295 °C;
5 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol
(108), punto de fusión 280-282 °C;
7-piperazin-1-il-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-
indol (109), punto de fusión 186-187 °C;
3-(3-cloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol
10 (110), punto de fusión 192-197 °C; and
3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol
(111), punto de fusión >300 °C.

De forma similar reemplazando en el Paso 1 el disulfuro de fenilo con los disulfuros de heteroarilo apropiados
15 se prepararon los siguientes compuestos:

- 7-piperazin-1-il-3-(piridina-4-sulfonil)-1H-indol (112),
punto de fusión 207-208 °C;
7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol (113),
punto de fusión 198-199 °C;
20 2-(7-piperazin-1-il-1H-indol-3-sulfonil)-benzotiazol (114),
punto de fusión 295 °C; y
6-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol (115) punto
de fusión 246,7-247,2 °C.

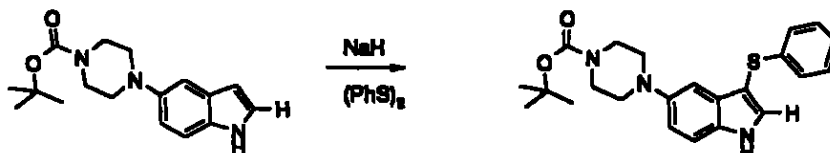
EJEMPLO 2

- 25 3-Bencenosulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol



Paso 1:

Éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenilsulfanil-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico

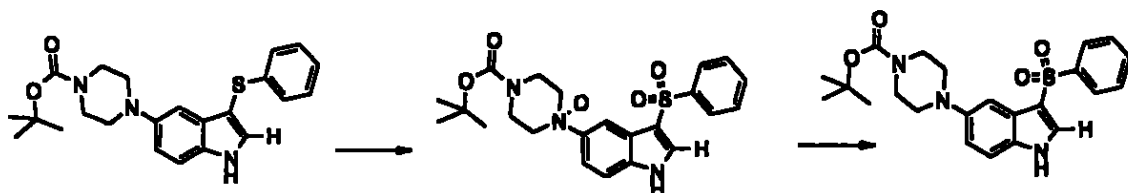


Se añadió hidruro sódico (0,29 g, 12 mmol) a una solución en hielo de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-Indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico (20) preparado tal como se describe en la Preparación 2 (3 g, 10 mmol) en 30 mL de DMF, y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Se añadió disulfuro de fenilo (2,6 g, 12 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter etílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para obtener 3,83 g de éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenilsulfanil-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico en forma de un sólido cristalino tostado, punto de fusión 174 °C.

Paso 2:

Éster terc-butílico del ácido 4-(3-Bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico

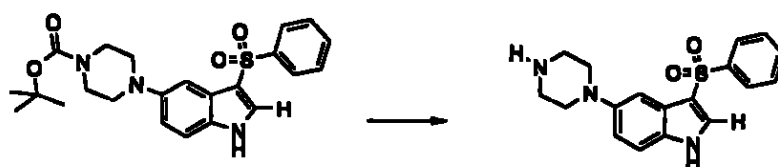
- 55 -



Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenilsulfanil-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico (2,57 g, 6,28 mmol) en diclorometano (50 mL) se enfrió en hielo y se trató con ácido m-cloroperbenzoico 70% (4,5 g). El baño de hielo se retiró y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla entonces se concentró a sequedad, el residuo se trató con éter etílico (50 mL), se agitó bien durante 10 min, se filtró, el sedimento filtrado se lavó bien con éter etílico y se secó con aire para dar la sal N-óxido sulfona del ácido m-clorobenzoico en forma de un sólido beige. Éste se disolvió en 45 mL de DMF, se trató con 0,24 g de catalizador de Pearlmann, y se hidrogenó a presión atmosférica durante 4 h. La mezcla entonces se filtró para dejarla libre de catalizadores, el filtrado se concentró a sequedad, el residuo se recogió en 450 mL de acetato de etilo-cloroformo (4:1), se lavó con carbonat sódico 1,5 M y luego agua, se secó, se filtró, y se concentró parcialmente a -50 mL. Tras que la mezcla se diluyó con 75 mL de éter etílico, el sólido se filtró, se lavó con éter etílico y se secó obteniendo 2,4 g de éster terc-butílico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico en forma de sólido beige rosáceo, punto de fusión 238-41 °C (dec.).

Paso 3:

3-Bencenosulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol hidrocloreuro



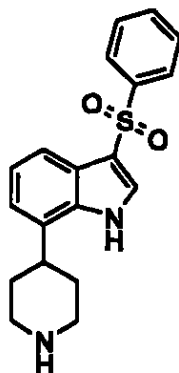
El éster terc-butílico del ácido 4-(3-Bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico (0,5 g, 1,13 mmol) se disolvió en 5 mL de etanol y se añadió 3 mL de ácido clorhídrico conc. La mezcla se calentó hasta que hirvió
 5 suavemente durante 2-3 min, se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con hidróxido de amonio, y se diluyó con 20 mL de agua. Después la mezcla se dejó reposar toda la noche, el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 0,37 g de 3-bencenosulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol
 10 (201) en forma de sólido cristalino, punto de fusión 254-264 °C (dec).

De forma similar, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, pero reemplazando disulfuro de fenilo con los disulfuros de fenilo apropiadamente sustituidos, se
 15 prepararon los siguientes compuestos:

- 3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (202), punto de fusión >300 °C;
 5-piperazin-1-il-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol (203), punto de fusión 274,9-280,9 C;
 20 3-(4-cloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (204), punto de fusión 282-286,4 C;
 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (205), punto de fusión >300°C;
 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (206)
 25 , punto de fusión >300 C;

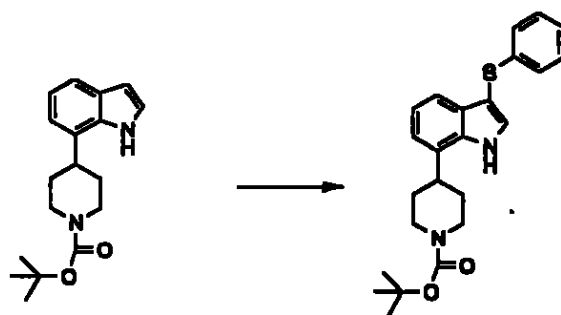
3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol 1
(207) , punto de fusión 289-291°C; y
3-(3-Cloro-bencenosulfonil)-7-piperidin-4-il-1H-indol (208) ,
punto de fusión 272,3-272,9°C.

5

EJEMPLO 3**3-Bencenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol**

Paso 1:

Éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenilsulfanil-1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico



10 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico (22) preparado tal como se describe aquí en la Preparación 4 (220 mg, 0,73 mmol) en DMF (15 mL) se añadió NaH (95%, 25 mg, 0,95 mmol) en una única porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió fenildisulfuro (185 mg, 0,88 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente

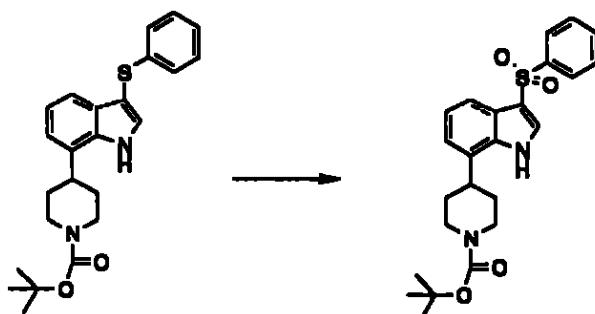
15

- 58 -

durante 24 h y se puso en agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y el combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La cromatografía flash eluyendo con acetona 20% en hexanos proporcionó éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenilsulfanil-1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico en forma de un sólido tostado (200 mg).

Paso 2:

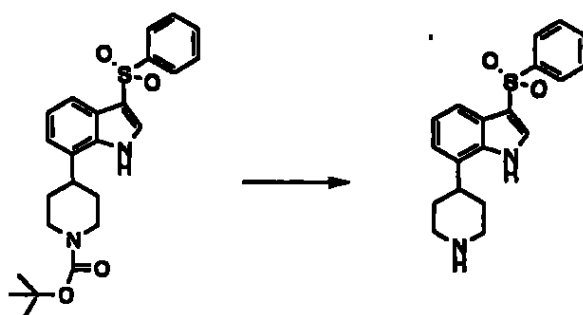
Éster terc-butílico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico



A una solución en hielo de éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenilsulfanil-1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico (190 mg, 0,48 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido m-cloroperbenzoico (166 mg, 0,96 mmol) en porciones. La reacción, completada tras 2 h a 0 °C, se diluyó con cloruro de metileno (30 mL) y se lavó con agua (15 mL). La fase orgánica se lavó con 5% KOH (15 mL) y se concentró para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico (156 mg).

Paso 3:

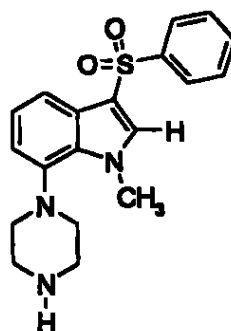
3-Bencenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol



A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico (200 mg, 0,45 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió TFA (5 mL). Tras 30 minutos la reacción se concentró al vacío y se particionó entre 10% ac. KOH (30 mL) y EtOAc (30 mL). La fase de acetato se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener el producto en forma de un aceite de color marrón pálido. La tritución con éter proporcionó el 3-bencenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol (301) en forma de un sólido tostado (113 mg) punt de fusión 186-189,5 °C.

EJEMPLO 4

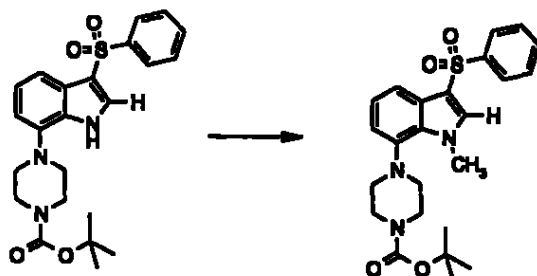
3-Bencenosulfonil-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol



Paso 1:

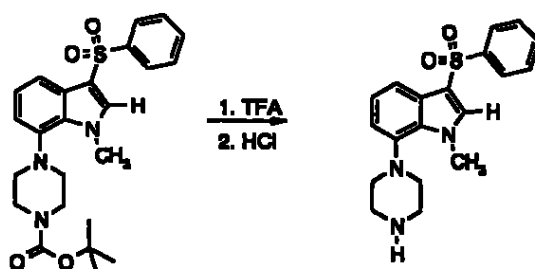
15 Éster terc-butílico del ácido 4-(3-Bencenosulfonil-1-metil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico

- 60 -



Se añadió hidruro sódico (0,12 g de dispersión de 60% en aceite mineral, 3 mmol) a la solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico (1 g, 2,3 mmol) en 20 mL de DMF con enfriamiento en hielo. Tras agitación durante 15 min a temperatura ambiente la mezcla se trató con yoduro de metilo (0,17 mL, 3 mmol). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La cromatografía en gel de sílice (20 % acetato de etiló-hexano) proporcionó 0,9 g de éster terc-butílico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-1-metil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico en forma de una espuma, espec.de masas M^+ 455.

Paso 2:

15 3-Bencenosulfonil-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol

La desprotección del éster terc-butílico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-1-metil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico tal como se describe en el paso 3 del Ejemplo 1 proporcionó la base libre de 3-bencenosulfonil-1-metil-7-

piperazin-1-il-1H-indol hidroc্ল ruro (401) en forma de sólido de color blanco, punto de fusión 249-250 °C. La sal hidroc্লoruro tenía un punto de fusión 293-295 °C.

- De forma similar siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero reemplazando el éster terc-butílico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico en el Paso 1 con los derivados de indol apropiados se prepararon los siguientes compuestos:
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol (402), punto de fusión 297-298 °C;
- 3-bencenosulfonil-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol (403), punto de fusión 239-240 °C (dec);
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol (404), punto de fusión 295 °C;
- 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (405), punto de fusión 300 °C;
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol (406), punto de fusión 279-280 °C;
- 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (407), punto de fusión 295-297 °C;
- 3-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (408), punto de fusión 300 °C;
- 3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol (409), punto de fusión 198-203°C;
- 1-metil-5-piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol (410), punto de fusión 235-240°C;
- 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol (411), punto de fusión 282-284,5°C

- 62 -

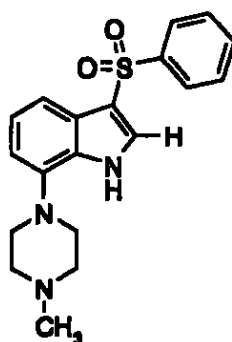
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol
(412), punto de fusión 297-298°C;
3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-
indol (413), punto de fusión 195-207°C;
5 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-
indol (414), punto de fusión 249,6-253°C;
3-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol
(415), punto de fusión 185,5-188,5°C; y
1-metil-5-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol
10 (416), punto de fusión 256,8-257,5°C.

De forma similar siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero reemplazando en el Paso 1 yoduro de metilo con yoduro de isopropilo se prepararon los siguientes compuestos:

- 15 3-bencenosulfonil-1-isopropil-5-piperazin-1-il-1H-indol
(417) M+H=384.

EJEMPLO 5

3-Bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol



- Una solución de 3-bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-
20 indol (101) (500 mg, 1,46 mmol) y 1 mL de 37% formaldehído
acuoso en 25 mL de etanol se hidrogenó a presión atmosférica
en presencia de 250 mg de Pd-C 10% durante 30 min. La
mezcla se filtró, se diluyó con agua y se extrajo con ace-

tato de etilo. El acetat de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó, y evaporó para proporcionar la base libre bruta 3-bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol.

5 La sal de hidrocioruro se cristalizó a partir de etanol-éter para obtener 290 mg de (501), punto de fusión 160-162 °C.

De forma similar siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero reemplazando 3-bencenosulfonil-7-
10 piperazin-1-il-1H-indol con los indoles apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

3-bencenosulfonil-1-metil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (502), punto de fusión 260-262°C;

3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-
15 1H-indol (503), punto de fusión 196-203°C;

3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (504), punto de fusión 168,5-175,9°C;

3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (505), punto de fusión 163-171°C;

20 3-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (506), punto de fusión 199-203 °C;

3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (507), punto de fusión 237,1-241,5 °C;

7-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol (508), punto de fusión 237,1-241,5 °C;

25 3-bencenosulfonil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (509) M+H=356; y

3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-

indol (510), punto de fusión 178-182 C.

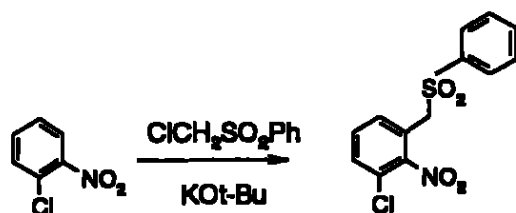
De forma similar siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero reemplazando formaldehído con los aldehídos apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

- 5 3-bencenosulfonil-7-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-1H-indol (511), punto de fusión 280-282 C;
 3-bencenosulfonil-7-(4-propil-piperazin-1-il)-1H-indol (512), punto de fusión 290-295 C, y
 3-bencenosulfonil-7-(4-etil-piperazin-1-il)-1H-indol (513),
 10 punto de fusión 274-275 °C.

Preparación alternativa de 3-bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (501)

Paso 1:

1-Bencenosulfonilmetil-3-cloro-2-nitro-benceno

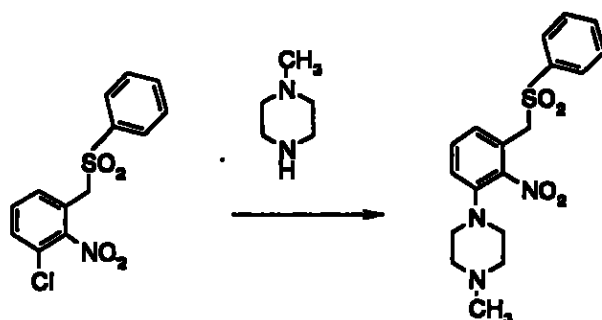


- 15 100 g de 1-cloro-2-nitro-benceno (0,52 mole) se disolvieron en 450 mL de THF conteniendo 86 g de clorometanesulfonil-benceno (0,52 mole). Éstos se cargaron en una solución 12% (1M) de terc-butóxido potásico (KOtBu) en THF (1,1 kg, 2,2 eq) que se enfrió a -48°C y se agitó mecánicamente. La
 20 tasa de adición se controló para que la temperatura interna de la solución THF/KOtBu no excediera los -40°C . Siguiendo la adición, la mezcla (púrpura oscuro) se agitó durante otras 3 horas a -45°C hasta -40°C hasta el análisis de TLC, con 4:1 hexanos: acetato de etilo mostró que todos los ma-

teriales de partida se habían consumido. La mezcla se trató con 200 mL de ácido acético y se dejó esta mezcla a -15°C . Entonces se añadió lentamente un volumen total de 2,4 de agua. La mezcla se agitó durante 18 horas adicionales, y se
5 filtró y lavó con 1,5 L de agua en alícuotas de 500 mL. El sedimento se lavó con hexanos y se secó al horno de vacío $45-50^{\circ}\text{C}$ bajo una purga con nitrógeno para obtener 136 g de 1-bencenosulfonilmetil-3-cloro-2-nitro-benceno, punto de fusión $141-142^{\circ}\text{C}$.

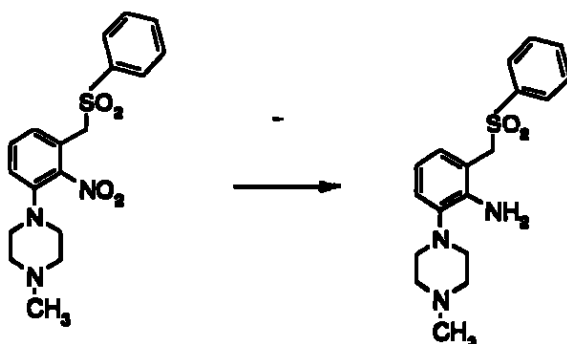
10 Paso 2:

1-(3-Bencenosulfonilmetil-2-nitro-fenil)-4-metil-piperazina



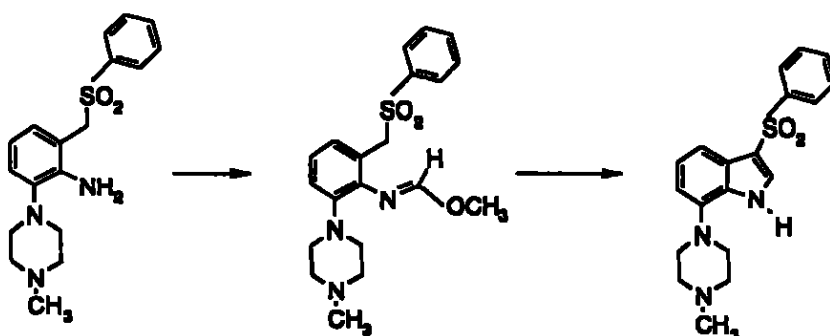
10g de 1-bencenosulfonilmetil-3-cloro-2-nitro-bencen se disolvieron en 25 mL de N-metilpiperazina bajo nitrógeno y se agitó. La mezcla se calentó hasta 80°C (temperatura de
15 baño de aceite) durante un período de 14 horas. La reacción se paró a 80°C con 125 mL de agua, y la solución espesa se filtró, se lavó con 100 mL de agua y 100 mL de hexanos., y se secó al vacío a 45°C bajo nitrógeno durante 4 horas, para proporcionar 11,7 g de 1-(3-bencenosulfonilmetil-2-
20 nitro-fenil)-4-metil-piperazina punto de fusión $180-182^{\circ}\text{C}$.

Paso 3:

2-Bencenosulfonilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-
fenilamina

Una solución de 1-(3-bencenosulfonilmetil-2-nitro-
5 fenil)-4-metil-piperazina (25 g) en tetrahidrofurano (500 mL) preparada por calentamiento a 45°C se añadió a una suspensión pre-hidrogenada del catalizador de Pearlman (20% Pd(OH)₂/C; 0,5 g) en tetrahidrofurano (20 mL). La agitación se continuó bajo una atmósfera de hidrógeno a 45 °C hasta
10 que la reacción se completó (ca. 29 horas). Tras enfriar, el catalizador se filtró en Solkafloc™ (10 g) y se lavó con tetrahidrofurano (50 mL). el filtrado se concentró al vacío para dar 24,9 g de 2-bencenosulfonilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina en forma de espuma.

15 Paso 4:

3-bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol

A una solución de 2,3 g de 2-bencenosulfonilmetil-6-

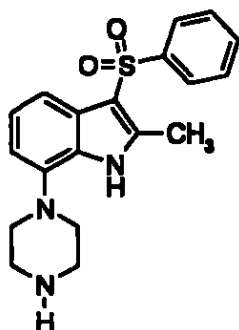
- 67 -

(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina en 20 mL de trimetil ortoformiato se añadió ácido p-toluenosulfónico (120 mg). La mezcla se calentó bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 6 °C y se
5 añadió una lámina de KOH. La mezcla se recalentó a reflujo durante 1,5 horas. El baño de calor de aceite se apagó y la mezcla se agitó toda la noche bajo nitrógeno. La mezcla se trató con 50 mL de solución de cloruro de amonio saturado y 100 mL de EtOAc. La fase orgánica de color púrpura se separó
10 ró de la solución acuosa clara, y se lavó con agua (45 mL) y se evaporó a una espuma. Esta espuma se disolvió en 80 mL de EtOH de 200 pruebas. Después de la disolución, la base libre cristalizó. Esta mezcla se calentó bajo reflujo para redissolver el sólido, y tras retirar la fuente de calor, se
15 añadió 5 mL de una solución saturada de HCl en etanol a esta mezcla. La mezcla se enfrió con agitación a temperatura ambiente y se dejó reposar para su inmediata cristalización. La mezcla se concentró hasta ca. 40 mL y se filtró. Este sólido recogido se lavó con ca. 3 mL EtOH y se secó en
20 un horno de vacío a 50 °C para dar 1,9 g de 3-bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (501) punto de fusión 160-162 °C.

EJEMPLO 6

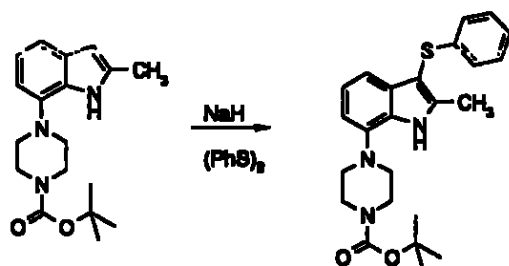
3-Bencenosulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol

- 68 -



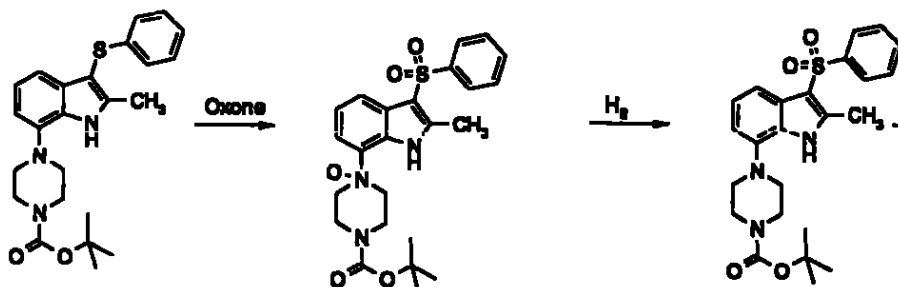
Paso 1:

Éster terc-butílico del ácido 4-(2-metil-3-fenilsulfanil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico



Se añadió hidruro sódico (0,08 g dispersión 60% en
 5 aceite mineral, 1,9 mmol) a una solución en hielo de éster
 terc-butílico del ácido 4-(2-metil-1H-Indol-7-il)-
 piperazina-1-carboxílico (21) preparado tal como se descri-
 be en la Preparación 3 (0,4 g, 1,3 mmol) en 5 mL de DMF y
 la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Se añadió
 10 disulfuro de fenilo (0,3 g, 1,4 mmol) y la solución se agi-
 tó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua y la
 mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó
 con salmuera, se secó y evaporó para obtener 0,5 g de éster
 terc-butílico del ácido 4-(2-metil-3-fenilsulfanil-1H-
 15 indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico en forma de aceite, M^r
 = 409.

Paso 2:

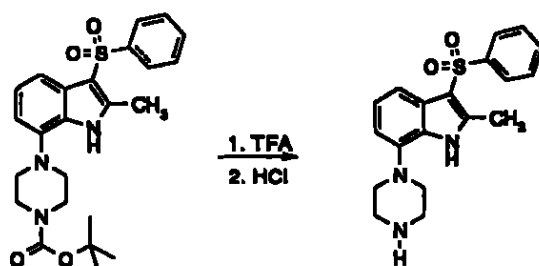
Éster terc-butílico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-2-metil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico

Se añadió OxoneTM (1,5 g, 2,4 mmol) en 20 mL de agua a
 5 una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-(2-
 metil-3-fenilsulfanil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-
 carboxílico (0,5 g, 1,2 mmol) en 25 mL de metanol. La mez-
 cla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua, y se extraí-
 con acetato de etilo. El acetato de etilo se secó (sulfat
 10 sódico) y se evaporó para obtener un residuo sólido de N-
 óxido de sulfona. Éste se disolvió en 50 mL de metanol y se
 hidrogenó a presión atmosférica sobre 0,3 g de Pd-C 10%
 durante 12 h. Se añadió diclorometano y la mezcla se filtró
 y evaporó. La trituración del residuo con éter proporcionó
 15 0,25 g de éster terc-butílico del ácido 4-(3-
 bencenosulfonil-2-metil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-
 carboxílico en forma de sólido de color blanco, punto de
 fusión 168-169 °C.

Paso 3:

20 3-Bencenosulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol hidroc-
 cloruro

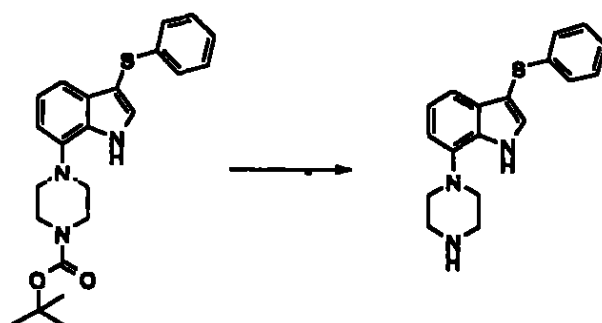
- 70 -



Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 4-(3-Bencenosulfonil-2-metil-1H-indol-7-il)-piperazina-1-carboxílico (0,25 g) en 2 mL de diclorometano y se añadió 2 mL de ácido trifluoroacético. Tras 10 min la mezcla se concentró al vacío, se recogió en agua, y se lavó con éter. La fase acuosa se basificó con hidróxido amónico, se extrajo con diclorometano, y el extracto se secó (sulfato sódico) y se evaporó para obtener la base libre bruta que cristalizó a partir de diclorometano-éter para obtener 35 mg de 3-bencenosulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (601), punto de fusión 188-190 °C.

De forma similar siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero reemplazando el disulfuro de fenilo del Paso 1 con los disulfuros de fenilo apropiadamente sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos:

- 3-(4-clorobencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (602), punto de fusión 118-120 C;
 3-(4-fluorobencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (603) , punto de fusión 232-236 C; y
 3-(4-metoxibencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (604) , punto de fusión 182-184 °C.

EJEMPLO 7**3-Fenilsulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol**

Se añadió ácido trifluoroacético (5 mL) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenilsulfanil-1H-indol-7-il)piperazina-1-carboxílico (700 mg, 1,7 mmol), preparada tal como se describe en el Ejemplo 1 Paso 1, en 4 mL de diclorometano. Tras 15 min la solución se diluyó con agua, se basificó con hidróxido amónico, y se extrajo con diclorometano. El diclorometano se lavó con salmuera y se evaporó para obtener 3-fenilsulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol (701) en forma de sólido. La sal de hidrocloruro cristalizó a partir de etanol-HCl para obtener 500 mg de un sólido de color blanco, punto de fusión 300 °C. De forma similar pero reemplazando el éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenilsulfanil-1H-indol-7-il)piperazina-1-carboxílico con los derivados de sulfanilo apropiados, preparado tal como se describe en otros ejemplos aquí, se prepararon los siguientes compuestos:

3-(2,3-dicloro-fenilsulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (702), punto de fusión 255,1-255,5 °C; 3-fenilsulfanil-5-piperazin-1-il-1H-indol (703), punto de fusión 246-247°C, y 3-(2,6-dicloro-fenilsulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (704) M+H=378.

- 72 -

EJEMPLO 8**Composición para Administración Oral**

Ingrediente	% p/p
Ingrediente Activo	20,0 %
Lactosa	79,5 %
Estearato magnésico	0,5 %

Los ingredientes se mezclan y se disponen en cápsulas que contienen alrededor de 100 mg cada una; cada cápsula
5 contendría aproximadamente la dosis diaria total.

EJEMPLO 9

Ingredientes para una Composición para Administración Oral	% p/p
Ingrediente Activo	20,0%
Estearato magnésico	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Los ingredientes se combinan y se granulan usando un solvente tal como metanol. La formulación entonces se seca y se forman comprimidos (que contienen alrededor de 20 mg
10 de compuesto activo) con una máquina de hacer comprimidos apropiada.

EJEMPLO 10**Composición para Administración Oral**

Ingrediente	Cantidad
Compuesto Activo	1,0 g
Ácido Fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g

- 73 -

Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución 70%)	12,85 g
Vitamina K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizantes	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

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

EJEMPLO 11

Formulación Parenteral (IV)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente Activo	0,25 g
Cloruro sódico	cs para hacerlo isotónico
Agua para inyección hasta	100 ml

- 5 El ingrediente activo se disuelve en una porción de agua para inyección. Entonces se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer que la solución sea isotónica. La solución se consigue que llegue al peso con el agua para inyección restante, se filtra a
- 10 través de un filtro de membrana de 0,2 micrones y se empaqueta bajo condiciones estériles.

EJEMPLO 12

Formulación de Supositorios

Ingrediente	% p/p
Ingrediente Activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Los ingredientes se funden juntos y se mezclan en un baño de vapor, y se ponen en moldes que contengan un peso total de 2,5 g.

EJEMPLO 13

5

Formulación Tópica

Ingredientes	Gramos
Compuesto Activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite Mineral	5
Petrolato	10
Metil paraben	0,15
Propil paraben	0,05
BHA (anisol hidroxí butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinan y calientan hasta alrededor de 60°C con agitación. Entonces se añade una cantidad suficiente de agua a alrededor de 60°C con agitación enérgica con la finalidad de emulsionar los ingredientes, y entonces se añade agua c.s. hasta alrededor de 100 g.

EJEMPLO 14

Formulaciones de Spray Nasal

Varias suspensiones acuosas que contienen alrededor de

un 0,025-0,5 por ciento de compuesto activo se preparan en forma de formulaciones de spray nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, y similares. Se puede añadir ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de spray nasal se pueden distribuir vía una bomba nebulizadora de spray nasal que normalmente libera 50-100 microlitros de la formulación por presión. Un régimen de dosis típico es de 2-4 sprays cada 4-12 horas.

EJEMPLO 15

Estudios de Unión a Radioligando

La actividad de unión de los compuestos de esta invención *in vitro* se determinó tal como sigue.

Las determinaciones por duplicado de afinidad de ligando se realizaron por competición de la unión de [3H]LSD en las membranas de células derivadas de células HEK293 que expresan establemente el receptor 5-HT6 recombinante humano.

Todas las determinaciones se realizaron en un tampón de ensayo que contiene 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 1 mM ácido ascórbico, pH 7,4 a 37°C, en un volumen de reacción de 250 microlitros. Los tubos de ensayo que contienen [3H] LSD (5nM), ligando de competición, y membrana se incubaron en un baño de agua en agitación durante 60 min. a 37°C, se filtró en placas Packard GF-B plates (preempapadas con 0,3% PEI) usando una incubadora de células de 96 pocillos y se lavó 3 veces con 50 mM Tris-HCl congelado.

La unión de [3H] LSD se determinó como contajes radioactivos por minuto usando un Packard TopCount.

El desplazamiento de [3H]LSD de los sitios de unión se cuantificó ajustando los datos de concentración-unión a una
5 ecuación logística de 4 parámetros:

$$\text{Unión} = \text{basal} + \frac{\left(\text{Bmax} - \text{basal} \right)}{\left(1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligando}] - \log \text{IC50})} \right)}$$

donde Hill es el pendiente de Hill, [ligando] es la concen-
10 tración de radioligando de competición e IC50 es la concen-
tración de radioligando que produce la mitad de la unión
máxima específica de radioligando. El factor de unión espe-
cífico es la diferencia entre Bmax y los parámetros basa-
les.

15 Procediendo igual que en el Ejemplo 15, se ensayaron
compuestos de Fórmula I y se encontró que eran antagonistas
5-HT6 selectivos.

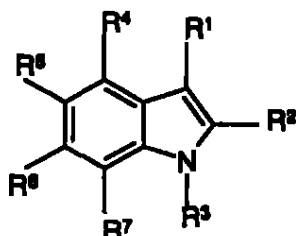
Mientras que la presente invención se ha descrito en
referencia con las realizaciones específicas de la misma,
20 se debería entender por aquellos versados en el campo que
se pueden realizar varios cambios y se pueden usar equiva-
lentes sin necesidad de afectar al verdadero espíritu de la
invención y del alcance de la misma. Además, se pueden rea-
lizar modificaciones con tal de adaptarse a una situación
25 en particular, material, composición de materia, proceso,
paso o pasos del proceso, al espíritu objetivo y alcance de
la presente invención. Todas estas modificaciones se inten-
tan agrupar en el alcance de las reivindicaciones indexadas

- 77 -

aquí a continuación.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula general I:

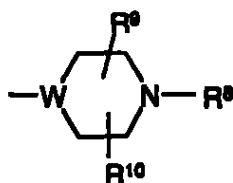


Fórmula I

en donde:

- 5 R^1 es $-S(O)_{0-2}-A$, $-C(O)-A$, o $-(CH_2)_{0-1}-A$, en donde A se selecciona de arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alc
- 10 coxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonil, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino;
- R^2 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, y C_{1-6} -tioalquilo;
- 15 R^3 se selecciona de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo;
- R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, C_{1-6} -tioalquilo, haloalquilo, ciano, y alquilcarbonilo; y
- 20 Uno de R^5 , R^6 o R^7 es un grupo de fórmula general B, en donde W es un grupo $-CH-$ o un átomo de nitrógeno, y R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y C_{1-10} -alquilo, o R^8 y R^9 juntos forman un C_3-C_6 alquileno;

- 79 -



Formula B

- Y los otros se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo, C₁₋₆-tioalquil, haloalquilo, ciano, y alquilcarbonilo;
- O isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas
- 5 de isómeros, pro-fármacos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es -SO₂-A.
 3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde A es un
 - 10 grupo arilo.
 4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde A es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquil,
 - 15 hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
 - 20 5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es -S-A.
 6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde A es un grupo arilo.
 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es
 - 25 fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos

- seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquil, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
- 5
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R' es un grupo de fórmula general B, siendo W un átomo de nitrógeno.
- 10
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^1 es $-SO_2-A$.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde A es arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
- 15
- 20
11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde A es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquil, haloalquilsulfonilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, al-
- 25

quilcarbonilamino, alquilaminosulfonil , y alquilsulfonilamino.

12. El compuesto de la reivindicación 9, en donde A es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcóxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo y alquilsulfonilamino.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde A es piridinilo o benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcóxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
14. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^1 es -S-A.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde A es arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcóxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, al-

quilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.

- 5 16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquil, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
- 10 17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^5 es un grupo de fórmula general B, siendo W un átomo de nitrógeno.
- 15 18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R^1 es SO_2-A .
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde A es arilo.
- 20 20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde A es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
- 25

21. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R¹ es -S-A.
22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde A es arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquil, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminosulfonilo, y alquilsulfonilamino.
24. El compuesto de la reivindicación 8, en donde el compuesto es:
- 3-bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-bencenosulfonil-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-bencenosulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(4-clorobencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(4-metoxibencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-

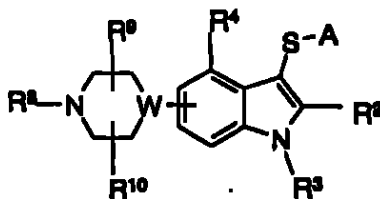
- 1H-indol;
- 7-piperazin-1-il-3-(piridina-4-sulfonil)-1H-indol;
- 7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-indol;
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-
- 5 indol;
- 3-bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
- 3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-
- indol;
- 2-(7-piperazin-1-il-1H-indol-3-sulfonil)-benzotiazol;
- 10 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-
- 1H-indol;
- 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-
- indol;
- 3-bencenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol;
- 15 7-piperazin-1-il-3-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol;
- 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-
- indol;
- 3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
- 20 7-piperazin-1-il-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-
- 1H-indol;
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(2-trifluorometil-
- bencenosulfonil)-1H-indol;
- 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-
- 25 1H-indol;
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridina-2-sulfonil)-1H-
- indol;
- 1-metil-7-piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil-

- bencenosulfonil)-1H-indol;
3-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
5 3-bencenosulfonil-1-metil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
10 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
3-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
15 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
7-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol;
20 3-fenilsulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
25. El compuesto de la reivindicación 17, en donde el compuesto es:
- 25 3-bencenosulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-bencenosulfonil-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(2,3-dicloro-fenilsulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-

- indol;
- 3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- indol;
- 3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- 5 1-metil-5-piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol;
- 5-piperazin-1-il-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol;
- 10 3-(4-cloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- 15 3-fenilsulfanil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- 3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- 20 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
- o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25
26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en combi-

nación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso como medicamento.
28. Uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 útil para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad que mejora con agonistas 5-HT₆.
29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde la enfermedad comprende trastornos del SNC.
30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde la enfermedad comprende psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, síndrome del déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.
31. El compuesto de la reivindicación 28, en donde la enfermedad comprende trastornos del tracto gastrointestinal.
32. El compuesto de la reivindicación 28, en donde la enfermedad es obesidad.
33. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general Ia

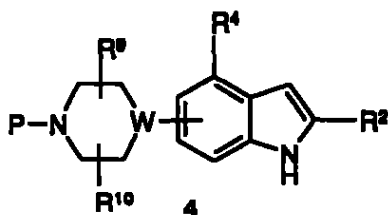


Formula Ia

en donde R⁸ es hidrógeno o C₁₋₁₀-alquilo y A, R², R³, R⁴, R⁹, y R¹⁰ son tal como se definen en la reivindicación 1, que

comprende:

i) reacción de un compuesto con fórmula general 4



en donde P es un grupo protector y R^2 , R^4 , R^8 y R^{10} son tal como se definen en la reivindicación 1,

5 con un compuesto de fórmula general $(A-S)_2$, en donde A es arilo o heteroarilo,

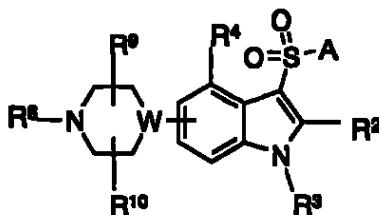
ii) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del grupo indol,

iii) desprotección,

10 y

iv) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del anillo de piperazina o piperidina.

34. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general Ib



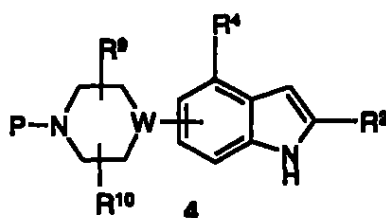
Formula Ib

15 en donde R^8 es hidrógeno o C_{1-10} -alquilo, y A, R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , y R^{10} son tal como se definen en la reivindicación 1, que comprende

i) reacción de un compuesto con la fórmula general

4

20



en donde P es un grupo protector y R^2 , R^4 , R^9 y R^{10} son tal como se definen en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula general (A-S)₂, en donde A es arilo o heteroarilo,

5 ii) oxidación del átomo de azufre del compuesto de fórmula general (A-S)₂,

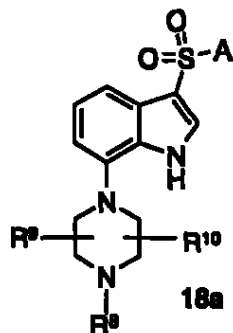
iii) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del grupo indol,

10 iv) desprotección del átomo de nitrógeno del anillo de piperazina o piperidina,

y

v) alquilación opcional del átomo de nitrógeno del anillo de piperazina o piperidina.

15 35. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general 18a



en donde R^9 es C₁₋₁₀-alquilo y A, R^9 y R^{10} son tal como se definen en la reivindicación 1, que comprende:

i) reacción de 1-halo-2-nitrobenceno con un halometa-

- 90 -

nosulfonil benceno

ii) aminación del producto obtenido bajo el paso i) con una 1-alquilpiperazina

5 iii) reducción del grupo nitro del producto obtenido en el paso ii), y

iv) adición de un ortoformiato al producto obtenido en el paso iii) y

v) ciclación del producto obtenido en el paso iv), para obtener el compuesto de Fórmula 18a.

PATENTE DE INVENCION [X] **MODELO DE UTILIDAD []**

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

COMPLETA [X] **INCOMPLETA []**

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

COMPLETA [] **INCOMPLETA []**

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

COMPLETA [] **INCOMPLETA []**

Edward Newton

Firma Responsabile

Fecha 2-12-2003

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