



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-55771

1. EXPEDIENTE N°

2. TÍTULO "DERIVADOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6"

3. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4162

4. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON. ESTADO DE NEW JERSEY. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

5. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P.10.784
Código 231

BOGOTÁ,D.C. 15 JUN. 2004

S.S

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04035771 00000000 Folios: 142
Fecha (AMD): 2004-06-15 17:12:06
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**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: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

Nacionalidad o Domicilio: Madison,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④
**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: COLE, Derek, Cecil; STOCK, Joseph, Raymond; LENNOX, William, Joseph y ZHOU, Ping.

Dirección: 14 Renfrew Road, New City, NY 10956; 439 High Street Monroe, NY 10950; 1035 Kessam Court, South Plainfield, NJ 07080 y 28 Marlon Drive, Plainsboro, NJ 08536.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US02/40217

Fecha: 17-12-2002

Publicación Internacional No. WO 03/053433 A1

Fecha: 03-07-2003

⑥ **Título (54)** "DERIVADOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6"

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/4162

⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	20-12-2001	60/342,907

⑨ **Comprobante de Pago No.** 04-44,508 **Fecha:** Junio 3 de 2004

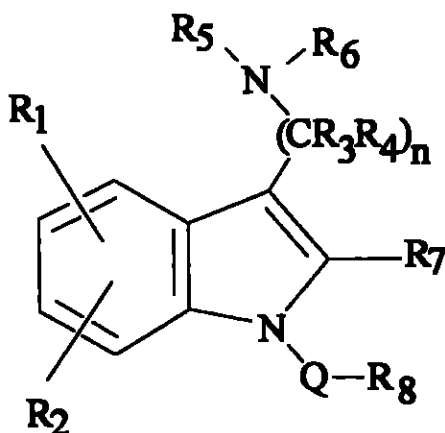
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión 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 con su traducción, Publicación con su traducción, Opinión Escrita con su traducción, Capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LÓREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

NIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04033771 00000000

Folios: 142

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 44,508
FECHA : JUNIO 3 DE 2004

Fecha (RND): 2004-06-15 17:12:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20067992	03/06/2004	5,090,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

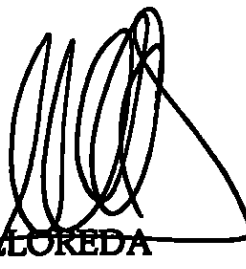
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

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 esta 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

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-07-03-411
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, por WYETH.

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español, dado y firmado este día 7 de junio de 2002.

(firma: ilegible)

William H. Calnan; Subsecretario

Certificado Notarial (corporación), documento también escrito en inglés y en español, firma ilegible por Michelle L. Kalbfell.

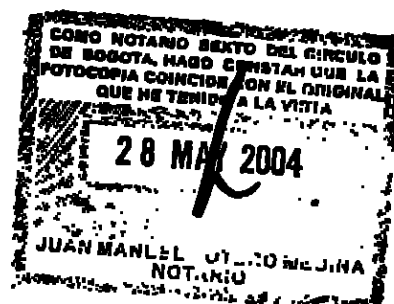
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



5

APOSTILLA

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

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. Este documento público ha sido firmado por:
MICHELLE L. KALBFELL

3. actuando como:
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/estampilla de
MICHELLE L. KALBFELL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. en TRENTON, NEW JERSEY
6. el día 10 de junio de 2002
7. por: John E McCormac, CPA; TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A152470
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Hay un sello dorado.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de julio de 2002 en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Anita Escobar
4 18917
COLOMBIA
FOTOCOPIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESTAMPADA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 JUL -4 P 12:07
JEF. DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEATO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
JUAN MANUEL

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

5

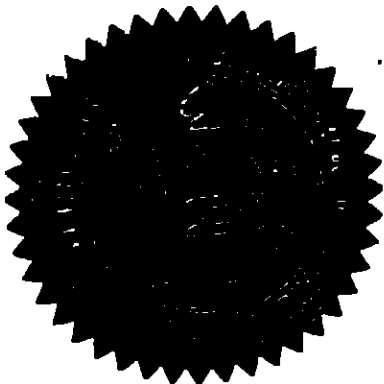
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

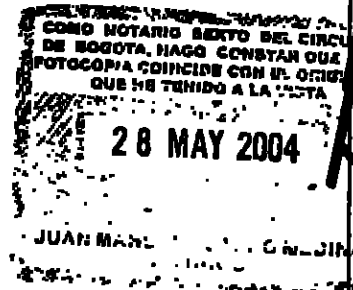
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF JUNE 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A152470
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

United States of America
State of {ss
County of

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

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

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.

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.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

United States of America
State of {ss
County of

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

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

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.

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.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

Hoy 7 de Junio de 2002, compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Secretario Asistente

On this 7th day of June , 2002 ,
personally came William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of Wyeth

de Wyeth
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce
legalmente su objeto conforme a las leyes del Estado
de Delaware, Estados Unidos de América; 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.

, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of New Jersey, United States
of America, domiciled in the City of Madison,
County of Morris, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of Delaware, United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney, that the seal affixed hereto
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.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison,
Estado de New Jersey, con fecha Abril 25, 2002
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Madison, State of New Jersey, under date of
April 25, 2002, 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.

Notary Public (Notario Público).

Michelle L. Kalspell
MICHELLE L. KALSFELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Oct. 25, 2005

El trabajo firmado,

Wyeth
Organizada y Existente de Conformidad
con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

con domicilio en

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., 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, 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 creyeren 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, desistír, 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, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

William H. Calnan; Secretario Asistente

The undersigned,

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

of

Organized and existing under
the laws of Delaware, United
States of America.

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 7th day of June 2002


William H. Calnan; Assistant Secretary
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



FORMAT DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Incorporated in Spain 1991

9

Expediente No		04055771	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones			
un sobre q no contiene información			

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 AM100694	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/US 02/40217	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17/12/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 20/12/2001
Solicitante WYETH		

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 nucleótico 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 Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla 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 INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/40217

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/4162 C07D513/04 C07D471/04 C07D209/08 A61P25/18
// (C07D513/04, 277:00, 235:00), (C07D471/04, 235:00, C07D211:00)

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

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

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

EPO-Interno, Datos WPI, Datos BEILSTEIN, Datos CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	US 6 187 805 B1 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) Febrero 13, 2001 (2001-02-13) columna 12, línea 45 –columna 13, línea 19; reivindicaciones 1-8, 11, 12 -----	1-18
Y	RUSSELL, MICHAEL G. N. ET AL: "Derivados de N-Arilsulfonilindol como ligandos del receptor de serotonina" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2001), 44(23), 3881-3895, XP002234833 esquema 2-4 página 3884-3888; tablas 1, 4 ----- --/--	1-18

☒ 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

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Marzo 25 de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

08/04/2003

Nombre y dirección de correo de ISA

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Gavriliu, D

74

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/40217

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) Febrero 22, 2001 (2001-02-22) esquema 1-4 página 17, línea 10 – página 20, línea 27; reivindicaciones 1-4, 10-12; ejemplos 4,5 ---	1-18
Y	WO 01 32660 A (SLASSI ABDELMALIK; ISAAC METHVIN (CA); XIN TAO (CA); NPS ALLELIX C) Mayo 10, 2001 (2001-05-10) página 9, línea 11-página 13, línea 1; reivindicaciones 1, 23, 24 ----	1-18
Y	EP 0 941 994 A(HOFFMANN LA ROCHE) Septiembre 15, 1999 (1999-09-15) página 11, línea 52 –página 13, línea 2; reivindicaciones 1, 15 -----	1-18

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/40217

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:

Aunque las reivindicaciones 11-15 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 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.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/40217

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
US	6187805	B1	13-02-2001	GB	2341549	A	22-03-2000
WO	0112629	A	22-02-2001	AU	6310300	A	13-03-2001
				EP	1204662	A1	15-05-2002
				WO	0112629	A1	22-02-2001
				JP	2003507380	T	25-02-2003
WO	0132660	A	10-05-2001	AU	1542201	A	14-05-2001
				WO	0132660	A1	10-05-2001
EP	0941994	A	15-09-1999	EP	0941994	A1	15-09-1999
				AU	752408	B2	19-09-2002
				AU	2038399	A	23-09-1999
				BR	9901095	A	02-05-2000
				CN	1236780	A	01-12-1999
				CZ	9900825	A3	15-09-1999
				HR	990077	A1	29-02-2000
				HU	9900589	A1	28-03-2000
				JP	3231288	B2	19-11-2001
				JP	2000186090	A	04-07-2000
				NO	991150	A	13-09-1999
				NZ	334526	A	28-07-2000
				PL	331875	A1	13-09-1999
				SG	78336	A1	20-02-2001
				TR	9900531	A2	21-10-1999
				US	6194410	B1	27-02-2001
				ZA	9901946	A	13-09-1999

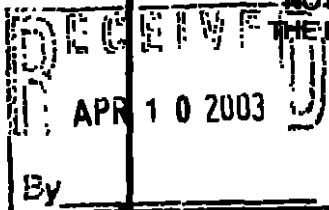
~~14~~

P
15

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
WYETH
Patent Law Department
Attn. Lences, Barbara L.
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

08/04/2003

Applicant's or agent's file reference

AM100694

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 02/40217

International filing date
(day/month/year)

17/12/2002

Applicant

WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Laura Fernández Gómez

8/8/03
10/4/03
78

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (R) the claim is cancelled;
- (N) the claim is new;
- (V) the claim replaces one or more claims as filed;
- (V) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 28, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM100694	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/40217	International filing date (day/month/year) 17/12/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/12/2001
Applicant WYETH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. 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 38.2(b), by this Authority as it appears in Box 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.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4162 C07D513/04 C07D471/04 C07D209/08 A61P25/18
//((C07D513/04,277:00,235:00),(C07D471/04,235:00,C07D221:00))

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

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, BEILSTEIN 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.
Y	US 6 187 805 B1 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13) column 12, line 45 -column 13, line 19; claims 1-8,11,12	1-18
Y	RUSSELL, MICHAEL G. N. ET AL: "N-Arylsulfonylindole derivatives as serotonin 5 - HT6 receptor ligands" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2001), 44(23), 3881-3895 , XP002234833 scheme 2-4 page 3884 -page 3888; tables 1,4 -/-	1-18

☒ 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
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 March 2003

Date of mailing of the international search report

08/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavrillu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 02/40217

20

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) 22 February 2001 (2001-02-22) scheme 1-4 page 17, line 10 -page 20, line 27; claims 1-4,10-12; examples 4,5	1-18
Y	WO 01 32660 A (SLASSI ABDELMALIK ;ISAAC METHVIN (CA); XIN TAO (CA); NPS ALLELIX C) 10 May 2001 (2001-05-10) page 9, line 11 -page 13, line 1; claims 1,23,24	1-18
Y	EP 0 941 994 A (HOFFMANN LA ROCHE) 15 September 1999 (1999-09-15) page 11, line 52 -page 13, line 2; claims 1,15	1-18

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/40217

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:
Although claims 11-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent 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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/40217

22

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6187805	B1	13-02-2001	GB 2341549 A	22-03-2000
WO 0112629	A	22-02-2001	AU 6310300 A	13-03-2001
			EP 1204662 A1	15-05-2002
			WO 0112629 A1	22-02-2001
			JP 2003507380 T	25-02-2003
WO 0132660	A	10-05-2001	AU 1542201 A	14-05-2001
			WO 0132660 A1	10-05-2001
EP 0941994	A	15-09-1999	EP 0941994 A1	15-09-1999
			AU 752408 B2	19-09-2002
			AU 2038399 A	23-09-1999
			BR 9901095 A	02-05-2000
			CN 1236780 A	01-12-1999
			CZ 9900825 A3	15-09-1999
			HR 990077 A1	29-02-2000
			HU 9900589 A1	28-03-2000
			JP 3231288 B2	19-11-2001
			JP 2000186090 A	04-07-2000
			NO 991150 A	13-09-1999
			NZ 334526 A	28-07-2000
			PL 331875 A1	13-09-1999
			SG 78336 A1	20-02-2001
			TR 9900531 A2	21-10-1999
			US 6194410 B1	27-02-2001
			ZA 9901946 A	13-09-1999

22

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Julio 3 de 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/053433 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹:
C07D 513/04, 471/04, 209/08, A61P 25/18 // (C07D 513/04, 277:00,
235:00) (C07D 471/04, 235:00, 221:00)

A61K 31/4162,

(74) Agentes: LENCES, Barbara, L.; Wyeth, Patent Law
Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 et al. (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US02/40217

(22) Fecha de Registro Internacional: Diciembre 17 de 2002 (17.12.2002)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Información de Prioridad:

60/342,907

Diciembre 20 de 2001 (20.12.2001)

US

(71) Solicitante: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

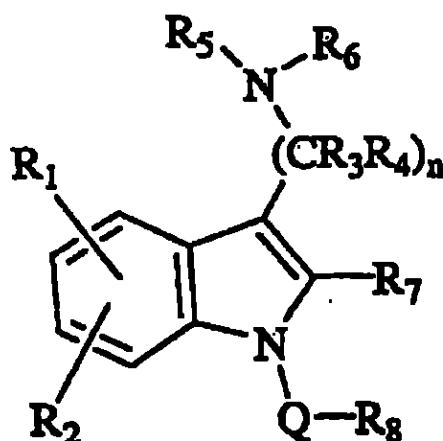
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional.

(72) Inventores: COLE, Derek, Cecil, 14 Renfrew Road, New City, NY 10956 (US). STOCK, Joseph, Raymond, 439 High Street Monroe, NY 10950 (US). LENNOX, William, Joseph, 1035 Kiam Court, South Plainfield, NJ 07080 (US). ZHOU Ping, 28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US).

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

(54) Título: "DERIVADOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS DE 5- HIDROXITRIPTAMINA-6"



(I)

(57) Resumen: La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y el uso del mismo para el tratamiento terapéutico de trastornos relacionados a ó afectados por el receptor 5-HT6.

26

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 July 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/053433 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/4162,
C07D 513/04, 471/04, 209/08, A61P 25/18 // (C07D
513/04, 277/00, 235/00) (C07D 471/04, 235/00, 221/00)

(74) Agents: LENCES, Barbara, L.; Wyeth, Patent Law De-
partment, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 et al.
(US).

(21) International Application Number: PCT/US02/40217

(22) International Filing Date:
17 December 2002 (17.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/342,907 20 December 2001 (20.12.2001) US

(71) Applicant: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madi-
son, NJ 07940 (US).

(72) Inventors: COLE, Derek, Cecil; 14 Renfrew Road,
New City, NY 10956 (US). STOCK, Joseph, Raymond;
439 High Street, Monroe, NY 10950 (US). LENNON,
William, Joseph; 1035 Kissam Court, South Plainfield, NJ
07080 (US). ZHOU, Ping; 28 Marion Drive, Plainsboro,
NJ 08536 (US).

(81) 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, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

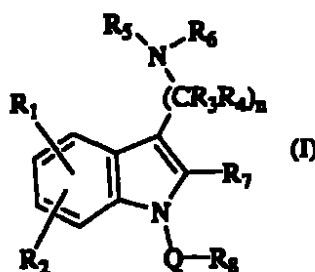
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,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

Published:
— with international search report

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

WO 03/053433 A1

(54) Title: INDOLYLALKYLAMINE DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS



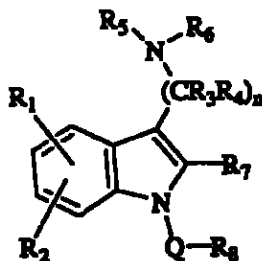
(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I) and the use thereof
for the therapeutic treatment of disorders relating to or affected by the 5-HT6 receptor.

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

52 26

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I



en donde

Q es SO₂, CO, CONR₉ o CSNR₁₀;

n es un entero 2 o 3;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO₂R₁₂, CO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CNR₁₆NR₁₇R₁₈, SO_mR₁₉, NR₂₀R₂₁, OR₂₂, COR₂₃, o un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido, o R₅ y R₆ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5-

29

a 7- miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;

R_7 es H, halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_8 es un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13- miembros opcionalmente sustituido, que tiene un átomo de N en el puente de la molécula, y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

m es 0 o un entero 1 o 2;

R_9 y R_{10} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_{12} , R_{13} , R_{19} y R_{23} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_{14} , R_{15} y R_{22} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o R_{20} y R_{21} pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5- a 7- miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S; o

los esteroisómeros de estos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde Q es SO₂.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde n es 2.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R₆ es un sistema de anillo imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo opcionalmente sustituido.
5. Un compuesto según la reivindicación 4 en donde R₆ es 6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R₇ es H.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R₃ y R₄ son H.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, alquiloC₁-C₆, hidroxil, alquiloC₁-C₆ sustituido por fenilo, y alcoxiC₁-C₆.
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde R₅ y R₆ son cada uno seleccionados de hidrógeno, alquiloC₁-C₆ y alquiloC₁-C₆ sustituido por fenilo, o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno representan

un anillo pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o $COOH$.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de:

2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{1-[(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etilamina;

{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

bencil-{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-3-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-indol;

1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-indol;

1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-3-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-indol;

bencil-{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}fenetilamina;

ácido 1-{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}pirroldin-2-carboxílico;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metiletilamina;

(R)-2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metiletilamina;

(S)-2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metiletilamina;

2-[1-(2-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

{2-[1-(2-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(2-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

{2-[1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

{2-[1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

2-[5-cloro-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-cloro-1-(6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-cloro-1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-cloro-1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-6-metoxi-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-bromo-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-benciloxi-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-5-metil-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-6-metil-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-7-metil-1H-indol-3-il]etilamina;

3-(2-amino-etil)-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-5-ol;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]etilamina;

los esteroisómeros de estos ; y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

11. Un método para el tratamiento de un desorden del sistema nervioso central relacionado con, o afectado por el receptor 5-HT₆ en un paciente en

necesidad de este, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o los esteroisómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de este.

12. Un método según la reivindicación 11 en donde dicho desorden es un desorden motor, desorden de ansiedad o desorden cognitivo.

13. Un método según la reivindicación 11 en donde dicho desorden es esquizofrenia o depresión.

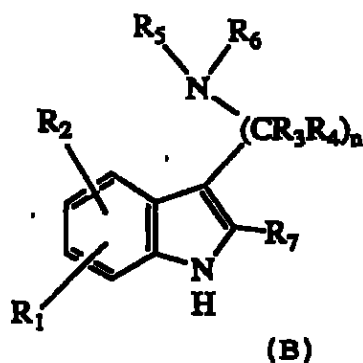
14. Un método según la reivindicación 12 en donde dicho desorden es la enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson.

15. Un método según la reivindicación 12 en donde dicho desorden es desorden de déficit de atención o desorden compulsivo obsesivo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o los esteroisómeros de este o las sales farmacéuticamente aceptable de este.

17. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 que comprende uno de los siguientes:

a) reacción de un compuesto de fórmula (B) :



en donde n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definió en la reivindicación 1, con un agente de sulfonilante, acilante, carbamoilante o tiocarbamoilante adecuado que contiene el grupo :



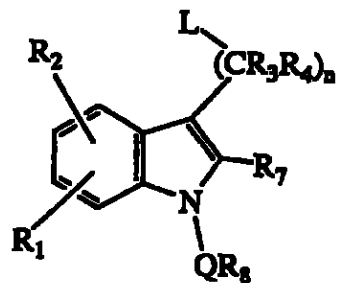
en donde R_8 es como se definió en la reivindicación 1 y Q es SO_2 , CO , $CONR_9$ o $CSNR_{10}$; dichos reactivos protegidos sobre los sitios reactivos y/o sobre los grupos sustituyentes reactivos según se requiera, y removiendo cualquier grupo protector para producir un compuesto correspondiente de formula (I) ;

o

- b) remoción de un grupo de protección de un compuesto de formula (I) en el cual R_5 es reemplazado por un grupo protector, para producir un compuesto correspondiente de formula (I) en donde NR_5R_6 is $-NHR_6$;

o

- c) reacción de un compuesto de formula (C):



(C)

en donde Q n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ son como se definió en la reivindicación 1, y L es un grupo saliente como halógeno con una amina de formula HNR₅R₆ para producir un compuesto correspondiente de formula (I);

o

d) conversión de un compuesto de formula (I) que tiene un grupo sustituyente reactivo a un compuesto diferente de formula (I);

o

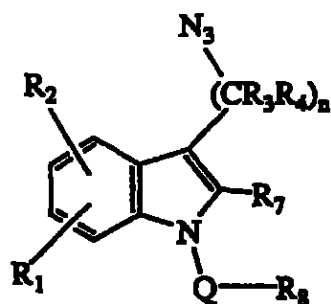
e) conversión de un compuesto básico de formula (I) a una sal de adición de ácido o vice versa;

o

f) aislamiento de un isómero de un compuesto de formula (I) de una mezcla de isómeros;

o

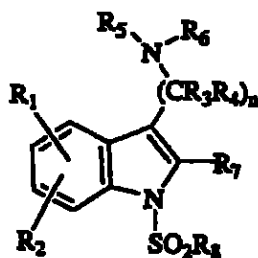
g) conversión de una azida de formula (D);



(D)

en donde Q, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ son como se definió aquí para dar un compuesto correspondiente de formula (I) en donde R₅ y R₆ son ambos H.

18. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula Id



(Id)

Q es SO₂, CO, CONR₉ o CSNR₁₀;

n es un entero 2 o 3;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO₂R₁₂, CO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CNR₁₆NR₁₇R₁₈, SO_mR₁₉, NR₂₀R₂₁, OR₂₂, COR₂₃, o un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido, o R_5 y R_6 pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;

R_7 es H, halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_8 es un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13- miembros opcionalmente sustituido, que tiene un átomo de N en el puente de la molécula, y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

m es 0 o un entero 1 o 2;

R_9 y R_{10} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

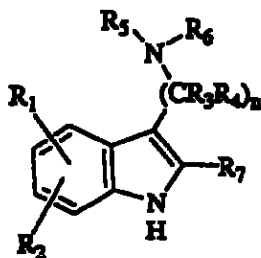
R_{12} , R_{13} , y R_{19} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

64 ✓ 38

R_{14} , R_{15} y R_{22} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido; o R_{20} y R_{21} pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5- a 7- miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S

Cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de formula XVIII

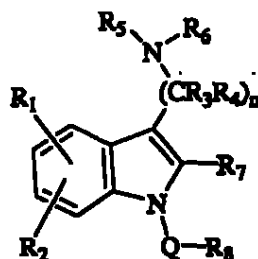


en donde n, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definió anteriormente para la formula Id, con un cloruro de sulfonilo R_6SO_2Cl , en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un solvente.

44

What is claimed is:

1. A compound of formula I



(I)

wherein

Q is SO₂, CO, CONR₉ or CSNR₁₀;

n is an integer of 2 or 3;

R₁ and R₂ are each independently H, halogen, CN, OCO₂R₁₂, CO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CNR₁₆NR₁₇R₁₈, SO_mR₁₉, NR₂₀R₂₁, OR₂₂, COR₂₃ or a C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R₃ and R₄ are each independently H or an optionally substituted C₁-C₆alkyl group;

R₅ and R₆ are each independently H or a C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted, or R₅ and R₆ may be taken together with the atom to which they are attached to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S;

R_7 is H, halogen, or a C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R_8 is an optionally substituted 8- to 13-membered bicyclic or tricyclic ring system having a N atom at a abridgehead and optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms selected from N, O or S;

m is 0 or an integer of 1 or 2;

R_9 and R_{10} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R_{12} , R_{13} , R_{19} and R_{23} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R_{14} , R_{15} and R_{22} are each independently H or an optionally substituted C_1 - C_6 alkyl group; and

R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{20} and R_{21} are each independently H or an optionally substituted C_1 - C_4 alkyl group; or R_{20} and R_{21} may be taken together with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-membered ring optionally containing another heteroatom selected from O, N or S; or

the stereoisomers thereof or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein Q is SO_2 .

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein n is 2.

41

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R₈ is an optionally substituted imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl ring system.

5 5. A compound according to claim 4 wherein R₈ is 6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein R₇ is H.

10

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein R₃ and R₄ are H.

8. A compound according to any one of claims 1 to 15 7 wherein R₁ and R₂ are independently selected from hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl, hydroxy, C₁-C₆alkyl substituted by phenyl, and C₁-C₆alkoxy.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8 20 wherein R₅ and R₆ are each selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl and C₁-C₆alkyl substituted by phenyl, or R₅ and R₆ together with the nitrogen atom represent a pyrrolidinyl, piperazinyl or piperidinyl ring optionally substituted by C₁-C₆alkyl or COOH.

25

10. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

2-{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethylamine;

30 2-{1-[(imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethylamine;

{2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}methylaniline;

44

- {2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}dimethylamine;
benzyl-{2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}amine;
5 1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-3-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-indole;
1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-indole;
1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-3-(2-
10 piperidin-1-ylethyl)-1H-indole;
benzyl-{2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}methylamine;
{2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}phenethylamine;
15 1-{2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}pyrrolidine-2-carboxylic acid;
2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]-1-methylethylamine;
20 (R)-2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]-1-methylethylamine;
(S)-2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]-1-methylethylamine;
2-[1-(2-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine-3-sulfonyl)-1H-
25 indol-3-yl]ethylamine;
2-[1-(2,6-dichloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine;
2-[1-(2-chloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-3-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine;
30 {2-[1-(2-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine-3-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}methylamine;

43

- {2-[1-(2,6-dichloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}methylaniline;
{2-[1-(2-chloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-3-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}methylaniline;
5 {2-[1-(2-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine-3-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}dimethylamine;
{2-[1-(2,6-dichloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}dimethylamine;
{2-[1-(2-chloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-3-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}dimethylamine;
10 2-[5-chloro-1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylaniline;
2-[5-chloro-1-(2-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine-3-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylaniline;
15 2-[5-chloro-1-(2,6-dichloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylaniline;
2-[5-chloro-1-(2-chloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-3-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylaniline;
20 2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]ethylaniline;
2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-6-methoxy-1H-indol-3-yl]ethylaniline;
2-[5-bromo-1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylaniline;
25 2-[5-benzyloxy-1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylaniline;
2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-5-methyl-1H-indol-3-yl]ethylaniline;
30 2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-6-methyl-1H-indol-3-yl]ethylaniline;

46

- 2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-7-methyl-1H-indol-3-yl]ethylamine;
3-(2-amino-ethyl)-1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-1H-indol-5-ol;
5 2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]ethylamine;
2-[1-(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]ethylamine;
the stereoisomers thereof; and
10 the pharmaceutically acceptable salts thereof.

11. A method for the treatment of a disorder of the central nervous system related to or affected by the 5-HT₆ receptor in a patient in need thereof which comprises
15 providing to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 10 or the stereoisomers thereof or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 20 12. A method according to claim 11 wherein said disorder is a motor disorder, anxiety disorder or cognitive disorder.

- 25 13. A method according to claim 11 wherein said disorder is schizophrenia or depression.

14. A method according to claim 12 wherein said disorder is Alzheimer's disease or Parkinson's disease.

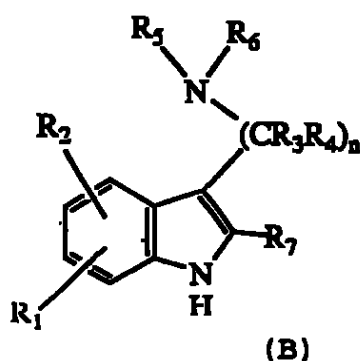
45

15. A method according to claim 12 wherein said disorder is attention deficit disorder or obsessive compulsive disorder.

16. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 10 or the stereoisomers thereof or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

17. A process for preparing a compound of formula (I) as defined in claim 1 which comprises one of the following:

a) reacting a compound of formula B:



wherein n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and R_7 are as defined in claim 1, with an appropriate sulphonylating, acylating, carbamoylating, or thiocarbamoylating agent containing the group:



where R_8 is as defined claim 1 and Q is SO_2 , CO , $CONR_9$ or $CSNR_{10}$; said reactants protected on reactive sites and/or

46

46

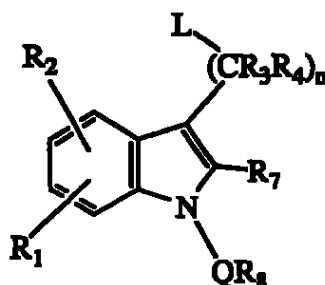
on reactive substituent groups as required, and removing any protecting groups to give a corresponding compound of formula (I);

or

- 5 b) removing a protecting group from a compound of formula I in which R_5 is a protecting group, to give a corresponding compound of formula (I) wherein NR_5R_6 is $-NHR_6$;

or

- 10 c) reacting a compound of formula (C):



(C)

- wherein Q , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , and R_6 are as defined claim 1 and L is a leaving group such as halogen with an amine of formula HNR_5R_6 to give a corresponding compound of formula (I);

or

- 20 d) converting a compound of formula (I) having a reactive substituent group to a different compound of formula I;

or

- 25 e) converting a basic compound of formula (I) to an acid addition salt or vice versa;

or

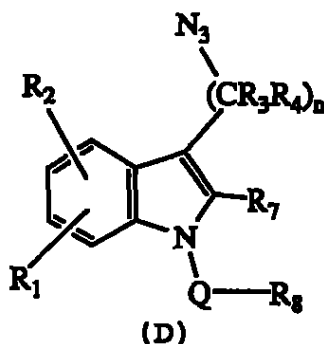
- f) isolating an isomer of a compound of formula (I) from a mixture of isomers;

419

47

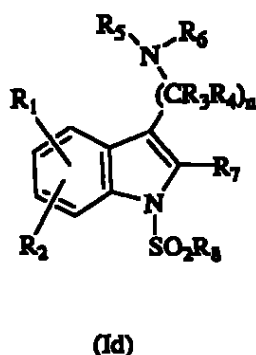
or

g) converting an azide of formula (D):



5 wherein Q, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ and R₈ are as defined herein to give a corresponding compound of formula (I) wherein R₃ and R₄ are both H.

10 18. A process for the preparation of a compound of formula Id



wherein

15 Q is SO₂,;
 n is an integer of 2 or 3;
 R₁ and R₂ are each independently H, halogen, CN,
 OCO₂R₁₂, CO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CNR₁₆NR₁₇R₁₈, SO_mR₁₉,
 NR₂₀R₂₁, OR₂₂, COR₂₃ or a C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl,
 20 C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, cycloheteroalkyl,

50

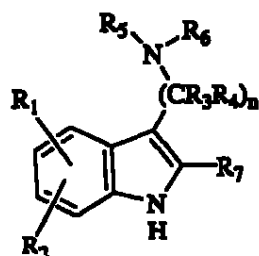
- aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
- R₃ and R₄ are each independently H or an optionally substituted C₁-C₆alkyl group;
- 5 R₅ and R₆ are each independently a C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted, or R₅ and R₆ may be taken together with the atom to which they are
- 10 attached to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S;
- R₇ is H, halogen, or a C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, aryl or heteroaryl group each optionally
- 15 substituted;
- R₈ is an optionally substituted 8- to 13-membered bicyclic or tricyclic ring system having a N atom at the bridgehead and optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms
- 20 selected from N, O or S;
- m is 0 or an integer of 1 or 2;
- R₉ and R₁₀ are each independently H or a C₁-C₆alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
- 25 R₁₂, R₁₃ and R₁₉ are each independently H or a C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
- R₁₄, R₁₅ and R₂₂ are each independently H or an
- 30 optionally substituted C₁-C₆alkyl group; and
- R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₂₀ and R₂₁ are each independently H or an optionally substituted C₁-C₄alkyl group; or R₂₀ and R₂₁ may be taken together with the atom

49

to which they are attached to form a 5- to 7-
membered ring optionally containing another
heteroatom selected from O, N or S

which process comprises reacting a compound of formula

5 XVIII



(XVIII)

wherein n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ and R₇ are as defined
hereinabove for formula Id with a sulfonyl chloride

10 R₈SO₂Cl, in the presence of a base optionally in the
presence of a solvent.

58

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

50

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100694	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/40217	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17.12.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20.12.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K31/4162		
Solicitante WYETH		

1. Este reporte 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 6 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 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 04.07.2003	Fecha de terminación de este reporte 20.01.2004
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 -0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Gavrilu, D Teléfono No. +49 89 2399-8274

~~52~~

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US 02/40217

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, páginas

1-54 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-18 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

52

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US 02/40217

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☐ las reivindicaciones Nos.

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 11-15 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

Ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	St:	Reivindicaciones 1-10; 16-18
	No:	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	St:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-10; 16-18
Aplicabilidad industrial (IA)	St:	Reivindicaciones 1-10; 16-18
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

55

Re Item III

No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.

Las reivindicaciones 11-15 hacen referencia al objeto tenido en cuenta por esta Autoridad que trata la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, ni aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha afirmación.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: US-B1-6 187 805 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 de Febrero 2001 (2001-02-13)
- D2: RUSSELL, MICHAEL G.N. ET AL 'Derivados de N-Arilsulfonilindol como ligandos receptores 5-HT₆ de serotonina' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2001), 44 (23), 3881-3895, XP002234833
- D3: WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) 22 de febrero 2001 (2001-02-22)
- D4: WO 01 32660 A (SLASSI ABDELMALIK; ISAAC METHVIN (CA); XIN TAO (CA); NPS ALLELIX C) 10 de Mayo 2001 (2001-05-10)
- D5: EP-A-0 941 994 (HOFFMANN LA ROCHE) 15 de Septiembre de 1999 (1999-09-15)

2. Novedad (Artículo 33(1) y (2) EPC)

El objeto de la presente solicitud describe a 3-(aminoalquil)Indoles, útiles como ligandos de receptores 5-HT-6 (ver estructura I-reivindicación 1).

Dado que ninguno de los documentos de la prioridad revela derivados de indol que porten en el átomo de nitrógeno un sistema de anillo bicíclico o tricíclico (que tengan un átomo de nitrógeno en el puente), enlazado en un anillo indol a través de S02, CO, amida o mitad-amida, es reconocida la novedad del objeto de la presente solicitud.

3. Nivel Inventivo (artículo 33(1) y (3) PCT)

El problema técnico que sustenta la solicitud es proporcionar además ligandos de 5-hidroxitriptamina-6.

El D1, considerado como la prioridad más cercana, revela Índoles 3-aminoetil como ligandos 5-HT6. Los compuestos de la fórmula II(a) de D1 (columna 5- líneas 8-24, columna 2, líneas 50-58) difieren de aquellos reivindicados por la presente solicitud en el sustituyente en el átomo de nitrógeno del anillo indol. La principal diferencia entre el ejemplo 10 (D1) y los presentes compuestos, es que el anillo biciclico sulfonilo-(naftalensulfonil) no contiene un átomo de nitrógeno como puente, tal como el de la presente solicitud (R8). Aún más el sustituyente R4 (el cual corresponde a R8 de la presente invención) de los compuestos II (a) puede ser un heteroarilsulfonil o una mitad-heterocarbonilsulfonil (ver reivindicaciones 4 y 1 de D1).

El D2 revela 1-(benceno sulfonil)triptaminas como ligandos de 5-HT6 de serotina. Aún más, el D2 señala que el reemplazo de un anillo fenil de N-mitad-sulfonil por el grupo 2-naftil más voluminoso o por un 2-tiopheno (ver compuestos 19,25 y 26-tabla 1-página 3885) dio compuestos con sólo una afinidad ligeramente reducida, mientras que la mitad-sulfonil podría ser reemplazada por un grupo carbonilo con una pérdida de afinidad de 11 veces (ver compuesto 27 de la misma tabla).

El documento D3 revela Índoles de 1-aril(sulfonil o carbonilo)³ que portan en la posición 3 un anillo biciclico con un átomo de nitrógeno como puente (ver compuestos de las fórmulas I y III de la reivindicación 1). Los compuestos reivindicados por D3 presentan afinidad para los receptores 5-HT6.

El documento D4, revela Índoles de 1-arilsulfonil que portan en la posición 6 un anillo biciclico con un átomo de nitrógeno como puente (ver compuestos de la fórmula I de la reivindicación I). Los compuestos reivindicados por D4 son antagonistas 5-HT6.

El documento D5 revela ligandos de 5-HT6, que tengan como estructura central una mitad-sulfonilo biciclica con un átomo de nitrógeno como puente (ver estructuras I-A y I-B de la reivindicación 1).

Dado que los documentos D1 y D2 revelan triptaminas 1-(arilsulfonil) como ligandos de

55

5-HT6 de serotonina la persona versada en la materia habría podido considerarla como una opción normal con el fin de llegar a compuestos que presenten afinidad por los receptores 5HT-6, para enlazar un anillo bicíclico con un átomo de nitrógeno como puente (conforme a D3-D5) para el N-mitad sulfonil del anillo indol.

Por lo tanto, el problema especificado por la presente invención debe ser contemplado en cuanto a proporcionar además compuestos con características inesperadas comparadas con la prioridad más cercana.

Un nivel inventivo no puede ser reconocido si éste todavía no ha mostrado la información adecuada, por ejemplo, que esencialmente todos los compuestos reivindicados tengan una propiedad inesperada o actividad mejorada, en forma de datos experimentales, sobre los compuestos más cercanos de la prioridad (D1), la cual es atribuible a las características distintivas de la invención.

4. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 11-15 en cuanto a la pregunta si son o no aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico; pero sin embargo, puede también permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

58

Docketed

22 JA 2004

PATENT COOPERATION TREATY

P 51
56From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

WILEMAN, David F.
WYETH
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berks SL6 0PH
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

22 JAN 2004

PATENTS DEPT.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing

(day/month/year)

20.01.2004

Applicant's or agent's file reference

AM100694

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/40217

International filing date (day/month/year)

17.12.2002

Priority date (day/month/year)

20.12.2001

Applicant

WYETH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the International application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 23699 - 0 Tlx 523658 epmu d
Fax: +49 89 23699 - 4465

Authorized Officer

Ambroa, J.R.

Tel. +49 89 23699-8012

7
56

CC-RINCETON

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

58

Applicant's or agent's file reference AM100694	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US 02/40217	International filing date (day/month/year) 17.12.2002	Priority date (day/month/year) 20.12.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/4162		
Applicant WYETH		
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 6 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 consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 Rule 66.2(a)(II) 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 04.07.2003	Date of completion of this report 20.01.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-60298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Gavriliu, D Telephone No. +49 89 2399-6274 	

8
62

58

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 02/40217**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-54 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

9
64

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 02/40217**

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☐ claims Nos.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 11-15 with respect to novelty, inventive step and industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10; 16-18
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10; 16-18
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10; 16-18
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

70
102

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/40217

Re Item III

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

Claims 11-15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv)PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to novelty, inventive step and industrial applicability of the subject-matter of this claims(article 34(4)(a)(i)PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: US-B1-6 187 805 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13)
- D2: RUSSELL, MICHAEL G. N. ET AL: 'N-Arylsulfonylindole derivatives as serotonin 5 - HT6 receptor ligands' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2001), 44(23), 3881-3895 , XP002234833
- D3: WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) 22 February 2001 (2001-02-22)
- D4: WO 01 32660 A (SLASSI ABDELMALIK ;ISAAC METHVIN (CA); XIN TAO (CA); NPS ALLELIX C) 10 May 2001 (2001-05-10)
- D5: EP-A-0 941 994 (HOFFMANN LA ROCHE) 15 September 1999 (1999-09-15)

2. Novelty (Article 33(1) and (2) EPC).

The subject-matter of the present application describes 3-(aminoalkyl)indoles, useful as ligands of 5-HT-6 receptors (see structure I-claim 1).

Since none of the prior art documents disclose indole derivatives bearing on nitrogen atom a bicyclic or tricyclic ring system (having a nitrogen atom at the bridgehead), linked on the indole ring through a SO₂, CO, amide or thioamide moiety, the novelty of the subject-matter of the present application is acknowledged.

3. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT).

The technical problem underlying the application is a provision of further 5-hydroxytryptamine-6 ligands.

D1, which is regarded as being the closest prior art, discloses 3-aminoethyl-indoles as 5-HT6 ligands. The compounds of formula II(a) of D1 (column 5-lines 8-24, column 2, lines 50-58) differ from those claimed by the present application, in the substituent at nitrogen atom of the indole ring. The main difference between example 10 (D1) and the present compounds, is that the sulfonyl- bicyclic ring' (naphthalensulfonyl) does not contain a nitrogen atom as a bridgehead as in the present application (R8). Moreover, the substituent R4 (which corresponds to R8 of the present invention) of the compounds II(a) can be a heteroarylsulfonyl or heterocarbonylsulfonyl moiety(see claims 4 and 1 of D1).

D2 discloses 1-(benzenesulfonyl)tryptamines as serotonin 5-HT6 ligands. Moreover, D2 points out that the replacement of the phenyl ring from the N-sulfonyl moiety by the bulkier 2-naphthyl group or by a 2-thiophene (see compounds 19, 25 and 26-table 1-page 3885) gave compounds with only slightly reduced affinity, while the sulfonyl moiety could be replaced by a carbonyl group with a 11-fold loss of affinity (see compound 27 of the same table).

Document D3, discloses 1-aryl(sulfonyl or carbonyl)indoles bearing in position 3 a bicyclic ring with a nitrogen atom as bridgehead (see compounds of formulae I and III of claim 1). The compounds claimed by D3 present affinity for 5-HT6 receptors.

Document D4, discloses 1-arylsulfonyl-indoles , bearing in position 6 a bicyclic ring with a nitrogen atom as bridgehead(see compounds of formula I of claim 1). The compounds claimed by D4 are 5-HT6 antagonists.

Document D5, discloses ligands of 5-HT6, having as core structure a sulfonylbicyclic moiety with a nitrogen atom as bridgehead (see structures I-A and I-B of claim 1).

Since the documents D1-D2 disclose 1-(arylsulfonyl)tryptamines as serotonin 5-

62

HT6 ligands, the skilled person would have considered as normal option in order to arrive at compounds which present affinity for 5HT-6 receptors, to linked a bicyclic ring with a nitrogen atom as bridgehead (according to D3-D5) to the N-sulfonyl moiety of the indole ring.

The problem underlying the present invention must therefore be seen in the provision of further compounds with unexpected properties compared with the closest prior art.

An inventive step cannot be recognized as it is not yet shown by appropriate information, e.g. in form of experimental data, that substantially all the claimed compounds have an unexpected property or improved activity over the structurally closest prior art compounds (D1), which is attributable to the distinguishing feature of the invention.

4. Industrial applicability (Article 33(4)PCT).

For the assessment of the present claims 11-15 on the question whether they are industrial applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may also allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

13
65

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

63

Para: WILEMAN, David F. WYETH Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berks SL6 OPH GRAN BRETAÑA		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
Registro de referencia del solicitante o agente AM100694		Fecha de envío (día/mes/año) 14.08.2003	
		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 mes(es) desde la fecha anterior de envío	
Solicitud Internacional No. PCT/US02/40217	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17.12.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20.12.2001	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC, A61K31/4162			
Solicitante WYETH			

1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases de opinión
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) 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

3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d).

¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3.

Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9

También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4.

Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis.

Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 20.04.2004

Nombre y dirección de correo de IPEA/ Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. +49-89 2399 - 0, Tx: 523636 epmu d Fax: +49- 89 2399- 4465	Funcionario autorizado/Examinador Cavriliu, D Funcionario para Formalidades (incl. Extensión de límites de tiempo) Vetter-Dejongh, M-H Tel. +49-89 2399 8516
---	--

64

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas

1-54 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-18 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ reivindicaciones Nos. 11-15 con respecto a la aplicabilidad industrial

Porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos. se relaciona con el siguiente asunto/ materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un opinión escrita no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-18 (si)
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-18 (no)
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones 1-10; 16-18 (si)

2. Citas y explicaciones
ver hoja separada

66

Re Item I

Fundamento de la Opinión

Si las modificaciones se presentan en respuesta a esta opinión escrita, éstas sólo se tendrán en cuenta cuando el solicitante identifique claramente todas las modificaciones realizadas (por ej. para suministrar un juego de las páginas originales, junto con las modificaciones de las opiniones escritas en manuscrito e indiquen en cuales páginas del original se basaron dichas enmiendas (Regla 66.8 PCT)

Re Item III

No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

Las reivindicaciones 11-15 hacen referencia al objeto tenido en cuenta por esta Autoridad que trata la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, ni aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) PCT).

Re Item IV

Afirmación razonada bajo la Regla 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha afirmación.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: US-B1-6187805
- D2: Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(23), 3881-3895 (0000)
- D3: WO A-0112629
- D4: WO A-0132660
- D5: EP-A-0-941994

2. Novedad (Artículo 33(1) y (2) EPC)

El objeto de la presente solicitud describe a 3-(aminoalquil)indoles, útiles como ligandos de receptores 5-HT-6 (ver estructura I-reivindicación 1).

Dado que ninguno de los documentos de la prioridad revela derivados de indol que porten en el átomo de nitrógeno un sistema de anillo bicíclico o tricíclico (que tengan un átomo de nitrógeno en el puente), enlazado en un anillo indol a través de S02, CO, amida o mitad-tioamida, es reconocida la novedad del objeto de la presente solicitud.

69

3. Nivel Inventiv (artículo 33(1) y (3) PCT)

El problema técnico que sustenta la solicitud es proporcionar además ligandos de 5-hidroxitriptamina-6.

El D1, considerado como la prioridad más cercana, revela indoles 3-aminoetil como ligandos 5-HT6. Los compuestos de la fórmula II(a) de D1 (columna 5- líneas 8-24, columna 2, líneas 50-58) difieren de aquellos reivindicados por la presente solicitud en el sustituyente en el átomo de nitrógeno del anillo indol. La principal diferencia entre el ejemplo 10 (D1) y los presentes compuestos, es que el anillo bicíclico sulfonilo-(naftalensulfonil) no contiene un átomo de nitrógeno como puente, tal como el de la presente solicitud (R8). Aún más el sustituyente R4 (el cual corresponde a R8 de la presente invención) de los compuestos II (a) puede ser un heteroarilsulfonil o una mitad-heterocarbonilsulfonil (ver reivindicaciones 4 y 1 de D1).

El D2 revela 1-(benceno sulfonil)triptaminas como ligandos de 5-HT6 de serotina. Aún más, el D2 señala que el reemplazo de un anillo fenil de N-mitad-sulfonil por el grupo 2-naftil más voluminoso o por un 2-tiofeno (ver compuestos 19,25 y 26-ta 1-página 3885) dio compuestos con sólo una afinidad ligeramente reducida, mientras que la mitad-sulfonil podría ser reemplazada por un grupo carbonilo con una pérdida de afinidad de 11 veces (ver compuesto 27 de la misma tabla).

El documento D3 revela indoles de 1-aril(sulfonil o carbonilo) que portan en la posición 3 un anillo bicíclico con un átomo de nitrógeno como puente (ver compuestos de las fórmulas I y III de la reivindicación 1). Los compuestos reivindicados por D3 presentan afinidad para los receptores 5-HT6.

El documento D4, revela indoles de 1-arilsulfonil que portan en la posición 6 un anillo bicíclico con un átomo de nitrógeno como puente (ver compuestos de la fórmula I de la reivindicación 1). Los compuestos reivindicados por D4 son antagonistas 5-HT6.

El documento D5 revela ligandos de 5-HT6, que tengan como estructura central una mitad-sulfonilo bicíclica con un átomo de nitrógeno como puente (ver estructuras I-A y I-B de la reivindicación 1).

Dado que los documentos D1 y D2 revelan triptaminas 1-(arilsulfonil) como

ligandos de 5-HT6 de serotonina la persona versada en la materia habría podido considerarla como una opción normal con el fin de llegar a compuestos que presenten afinidad por los receptores 5HT-6, para enlazar un anillo bicíclico con un átomo de nitrógeno como puente (conforme a D3-D5) para el N-mitad sulfonil del anillo indol.

Por lo tanto, el problema especificado por la presente invención debe ser contemplado en cuanto a proporcionar además compuestos con características inesperadas comparadas con la prioridad más cercana.

Por lo tanto es requerido al Solicitante que demuestre la presencia de un paso inventivo para la solicitud actual mostrando que esencialmente todos los compuestos reivindicados tengan una propiedad inesperada o actividad mejorada sobre los compuestos de la prioridad más cercana estructuralmente (D1), el cual es atribuible a la característica distintiva de la invención.

4. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 11-15 en cuanto a la pregunta si son o no aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico; pero sin embargo, puede también permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PILL
Docket
18 AUG 2003

PATENT COOPERATION TREATY

Wyeth
AM 100694 51

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
WILEMAN, David F.
WYETH
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berks SL6 0PH
GRANDE BRETAGNE

1 AUG 25 2003 PCT

69

RECEIVED

18 AUG 2003

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

14.08.2003

PATENTS DEPT.

Applicant's or agent's file reference
AM100694

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/US02/40217

International filing date (day/month/year)
17.12.2002

Priority date (day/month/year)
20.12.2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/4182

Applicant
WYETH

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - 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 Rule 66.2(a)(II) 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
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 20.04.2004

DOCKETED
DUE DATE 11/14/03
BY: [Signature]

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:
 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer
Gavriliu, D
Formalities officer (incl. extension of time limits)
Vetter-Dejongh, M-H
Telephone No. +49 89 2399-8516



72

WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/US02/40217****I. Basis of the opinion**

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-54 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this opinion.)

6. Additional observations, if necessary:

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

71

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/US02/40217**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 11-15 with respect to industrial applicability

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-18(yes)
Inventive step (IS)	Claims	1-18(no)
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10;16-18(yes)

2. Citations and explanations

see separate sheet

3-74

72

Re Item I

Basis of the opinion

Should amendments be filed in response to this written opinion, these will only be taken into account when the applicant identifies clearly all amendments made (e.g. by submitting one set of originally pages with hand-written opinion amendments) and indicate on which pages of the original application these amendments are based (Rule 66.8 PCT)

Re Item III

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

Claims 11-15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv)PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to novelty, inventive step and industrial applicability of the subject-matter of this claims(article 34(4)(a)(i)PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: US-B1-6187805
- D2: Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(23), 3881-3895 (0000), -
- D3: WO-A-0112629
- D4: WO-A-0132660
- D5: EP-A-0941994

2. Novelty (Article 33(1) and (2) EPC).

The subject-matter of the present application describes 3-(aminoalkyl)indoles, useful as ligands of 5-HT-6 receptors (see structure I-claim 1).

Since none of the prior art documents disclose indole derivatives bearing on nitrogen atom a bicyclic or tricyclic ring system (having a nitrogen atom at the bridgehead), linked on the indole ring through a SO₂, CO, amide or thioamide moiety, the novelty of the subject-matter of the present application is

4/25

73

acknowledged.

3. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT).

The technical problem underlying the application is a provision of further 5-hydroxytryptamine-6 ligands.

D1, which is regarded as being the closest prior art, discloses 3-aminoethyl-indoles as 5-HT6 ligands. The compounds of formula II(a) of D1 (column 5-lines 8-24, column 2, lines 50-58) differ from those claimed by the present application, in the substituent at nitrogen atom of the indole ring. The main difference between example 10 (D1) and the present compounds, is that the sulfonyl- bicyclic ring (naphthalensulfonyl) does not contain a nitrogen atom as a bridgehead as in the present application (R8). Moreover, the substituent R4 (which corresponds to R8 of the present invention) of the compounds II(a) can be a heteroarylsulfonyl or heterocarbonylsulfonyl moiety(see claims 4 and 1 of D1).

D2 discloses 1-(benzenesulfonyl)tryptamines as serotonin 5-HT6 ligands. Moreover, D2 points out that the replacement of the phenyl ring from the N-sulfonyl moiety by the bulkier 2-naphthyl group or by a 2-thiophene (see compounds 19, 25 and 26-table 1-page 3885) gave compounds with only slightly reduced affinity, while the sulfonyl moiety could be replaced by a carbonyl group with a 11-fold loss of affinity (see compound 27 of the same table).

Document D3, discloses 1-aryl(sulfonyl or carbonyl)indoles bearing in position 3 a bicyclic ring with a nitrogen atom as bridgehead (see compounds of formulae I and III of claim 1). The compounds claimed by D3 present affinity for 5-HT6 receptors.

Document D4, discloses 1-arylsulfonyl-indoles , bearing in position 6 a bicyclic ring with a nitrogen atom as bridgehead(see compounds of formula I of claim 1). The compounds claimed by D4 are 5-HT6 antagonists.

Document D5, discloses ligands of 5-HT6, having as core structure a sulfonylbicyclic moiety with a nitrogen atom as bridgehead (see structures I-A and I-B of claim 1).

Since the documents D1-D2 disclose 1-(arylsulfonyl)tryptamines as serotonin 5-

5
76

74

HT6 ligands, the skilled person would have considered as normal option in order to arrive at compounds which present affinity for 5HT-6 receptors, to linked a bicyclic ring with a nitrogen atom as bridgehead (according to D3-D5) to the N-sulfonyl moiety of the indole ring.

The problem underlying the present invention must therefore be seen in the provision of further compounds with unexpected properties compared with the closest prior art.

The Applicant is therefore asked to demonstrate the presence of an inventive step for the current application by showing that substantially all the claimed compounds have an unexpected property or improved activity over the structurally closest prior art compounds (D1), which is attributable to the distinguishing feature of the invention.

4. Industrial applicability (Article 33(4)PCT).

For the assessment of the present claims 11-15 on the question whether they are industrial applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may also allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

37

75

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.

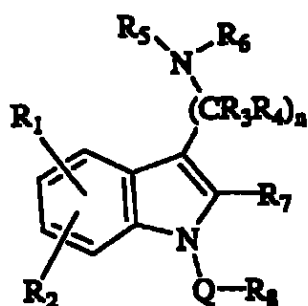
78

76

DERIVADOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS DE 5-
HIDROXITRIPTAMINA-6

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

y el uso del mismo para el tratamiento terapéutico de trastornos relacionados
a ó afectados por el receptor 5-HT6.

77

DERIVADOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS DE 5-

HIDROXITRIPTAMINA-6

Esta invención está relacionada con los derivados de indolilalquilamina como ligandos de 5-hidroxitriptamina-6, los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y los métodos de tratamiento que los usan.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se cree que varios desórdenes del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión, desórdenes motrices, etc., involucran una alteración en el neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina. La serotonina está localizada en los sistemas nerviosos central y periférico y se sabe que afecta muchos tipos de condiciones incluyendo desórdenes siquiátricos, actividad motriz, comportamiento alimenticio, actividad sexual y regulación neuroendocrina entre otras. Los efectos de la serotonina están regulados mediante los diferentes subtipos de receptores 5-HT. Los receptores 5-HT conocidos incluyen los subtipos de la familia 5-HT1 (e.g. 5-HT1A), la familia 5-HT2 (e.g. 5-HT2A), 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT-6 y 5-HT7.

El subtipo receptor 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT6) humano, identificado recientemente ha sido clonado, y se ha reportado la distribución extensiva de su mRNA.

Los niveles más altos de la mRNA del receptor 5-HT6 se han observado en el tubérculo olfativo, el striatum, nucleus accumbens, gyrus dentado, y en las regiones CA1, CA2 y CA3 del hipocampo. Niveles más bajos de la mRNA

2
76

del receptor 5-HT6 son vistos en la capa granular del cerebelo, varios núcleos diencefálicos, en las amígdalas y en la corteza. El manchado del norte ha revelado que la mRNA del receptor 5-HT6 parece estar exclusivamente presente en el cerebro, con poca evidencia de su presencia en los tejidos periféricos. La alta afinidad de un número de agentes antipsicóticos para el receptor 5-HT6, además de su localización de mRNA *in striatum*, en el tubérculo olfativo y en el núcleo accumbens sugiere que algunas de las acciones clínicas de estos compuestos pueden estar mediadas a través de este receptor.

Por lo tanto, se cree que los ligandos del receptor 5-HT6 son de uso potencial en el tratamiento de ciertos desórdenes CNS tales como ansiedad, depresión, epilepsia, desorden compulsivo obsesivo, desorden de deficiencia de atención, migraña, mejoramiento de la memoria cognitiva (e.g. para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer), desórdenes del sueño, desórdenes alimenticios (e.g. anorexia o bulimia), desórdenes neurodegenerativos (e.g. ataque o trauma craneano), ataques de pánico, abandono de abuso de drogas (e.g. cocaína, etanol, nicotina o benzodiazepinas), esquizofrenia o similares; o en el tratamiento de ciertos desórdenes gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable.

Por lo tanto, un objeto de esta invención es proveer compuestos que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de una variedad de desórdenes del sistema nervioso central relacionados con, o afectados por el receptor 5-HT6.

Otro objeto de esta invención es proveer métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de desórdenes del

84

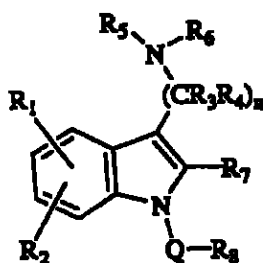
sistema nervioso central relacionados con, o afectados por el receptor 5-HT₆.

Una característica de esta invención es que los compuestos proveídos también se pueden usar para estudios adicionales y dilucidar al receptor 5-HT₆.

Estos y otros objetivos y características de la invención se volverán obvios mediante la descripción detallada establecida a continuación.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee un derivado de indolilalquilamina de Formula I



(I)

en donde

Q es SO₂, CO, CONR₉ o CSNR₁₀;

n es un entero 2 o 3;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO₂R₁₂, CO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CNR₁₆NR₁₇R₁₈, SO_mR₁₉, NR₂₀R₂₁, OR₂₂, COR₂₃, o un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

A
90

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido, o R₅ y R₆ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;

R₇ es H, halógeno o un grupo alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₈ es un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13- miembros opcionalmente sustituido, que tiene un átomo de N en el puente de la molécula, y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

m es 0 o un entero 1 o 2;

R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₂, R₁₃, R₁₉ y R₂₃ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₄, R₁₅ y R₂₂ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₈ opcionalmente sustituido; y

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R₂₀ y R₂₁ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5- a 7- miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S; o

los esteroisómeros de estos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención también provee los métodos y las composiciones útiles para el tratamiento terapéutico de los desórdenes del sistema nervioso central relacionados con, o afectados por el receptor 5-HT₆.

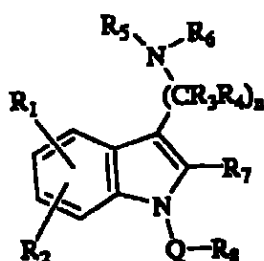
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El receptor 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT₆) es uno de los receptores más recientes que fue identificado mediante clonación molecular. Su habilidad para ligar un amplio rango de compuestos terapéuticos usados en psiquiatría, junto con su distribución intrigante en el cerebro ha estimulado un interés significativo en nuevos compuestos que sean capaces de interactuar con, o afectar dicho receptor.

Se están haciendo esfuerzos significativos para entender el posible papel del receptor 5-HT₆ en la psiquiatría, la disfunción cognitiva, la función y control motriz, la memoria, el ánimo y similares. Para este fin, los compuestos que demuestren tener una afinidad de ligamiento para el receptor 5-HT₆ son

vistos con seriedad tanto como ayuda en el estudio del receptor 5-HT6 como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central, ver por ejemplo C. Reavill y D.C. Rogers, Current Opinión in Investigational Durgs, 2001, 2(1): 104-109, Phmarna Press Ltd.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los derivados de indolilalquilamina de formula I muestran afinidad al 5-HT6. Ventajosamente, dichos derivados de amina se pueden usar como agentes terapéuticos efectivos para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central (CNS) asociados con, o afectados por el receptor 5-HT6. En consecuencia, la presente invención provee derivados de indolilalquilamina de Formula I



(I)

en donde

Q es SO₂, CO, CONR₉ o CSNR₁₀;

n es un entero 2 o 3;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO₂R₁₂, CO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CNR₁₆NR₁₇R₁₈, SO_mR₁₉, NR₂₀R₂₁, OR₂₂, COR₂₃, o un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido, o R₅ y R₆ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;

R₇ es H, halógeno o un grupo alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₈ es un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13- miembros opcionalmente sustituido, que tiene un átomo de N en el puente de la molécula, y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

m es 0 o un entero 1 o 2;

R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

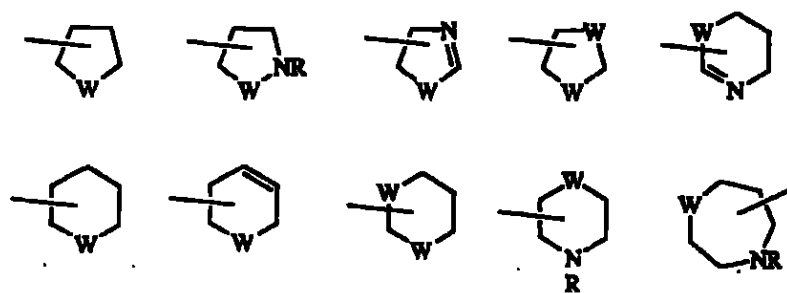
R₁₂, R₁₃, R₁₉ y R₂₃ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₄, R₁₅ y R₂₂ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₈ opcionalmente sustituido; y

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R₂₀ y R₂₁ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5- a 7- miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S; o

los estereoisómeros de estos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

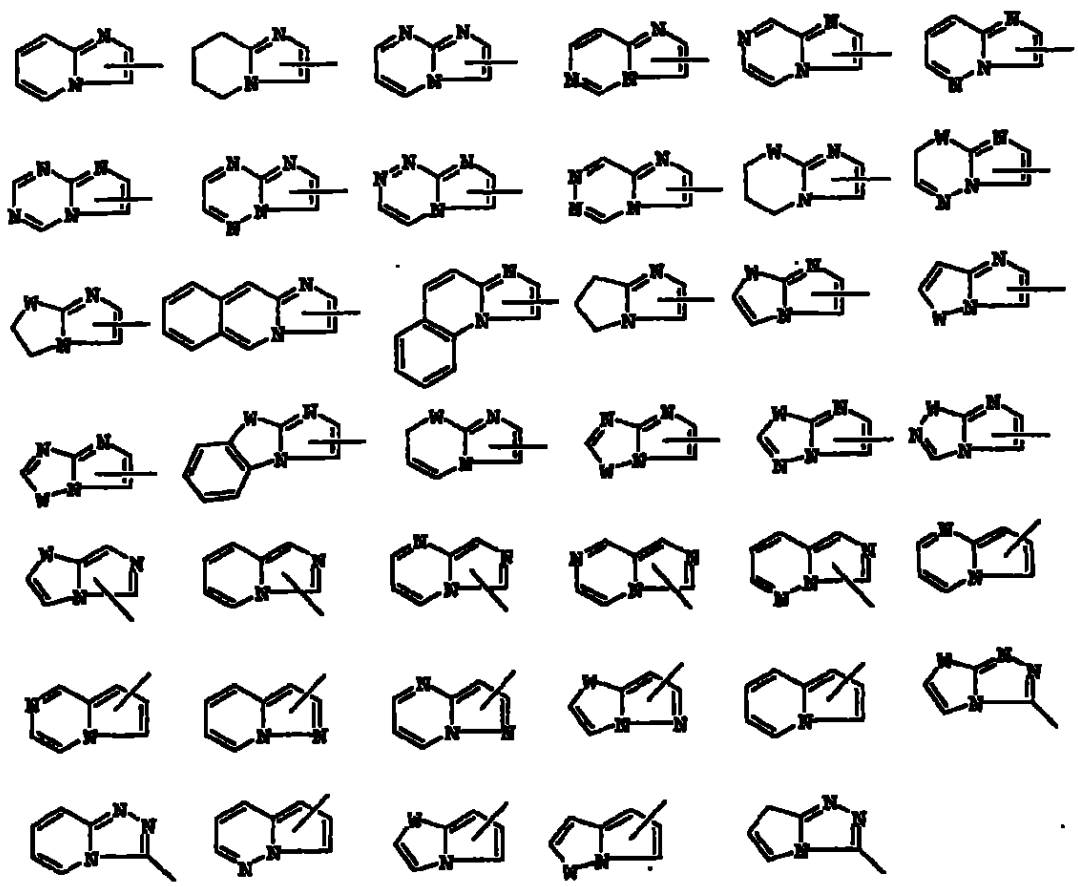
Como se usa en la descripción y en las reivindicaciones, el término halógeno designa Br, Cl, I o F y el término cicloheteroalquilo designa un sistema de anillo cicloalquilo de cinco a siete miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de N, O o S, y opcionalmente contienen un enlace doble. Ejemplos de los sistemas de anillo cicloheteroalquilo incluidos en el término como se designa aquí, son los siguientes anillos en donde W es NR, O o S; y R es H o un sustituyente opcional como se describe a continuación:



En forma similar, como se usa en la descripción y en las reivindicaciones, el término heteroarilo designa un sistema de anillo aromático de 5- a 10- miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de N, O o S. Dichos sistemas de anillo heteroarilo

incluyen pirrolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo o similares. El término arilo designa un sistema de anillo aromático cabocíclico, e.g. de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo o similares. El término haloalquilo como se usa aquí, designa un grupo C_nH_{2n+1} que tiene de uno a $2n+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; y el término haloalcoxi como se usa aquí, designa un grupo OC_nH_{2n+1} que tiene de uno a $2n+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos de los sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos de 8- a 13- miembros, que tienen un átomo de N en un puente de la molécula, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S incluidos en el término, como se designan aquí, son los siguientes sistemas de anillos en donde W es NR, O o S; y R es H o un sustituyente opcional como se describe a continuación:



En la descripción y las reivindicaciones, cuando los términos alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13- miembros que tiene un átomo de N en el puente de la molécula son designados como opcionalmente sustituidos, los grupos sustituyentes que están presentes opcionalmente pueden ser uno o más, e.g., dos o tres, iguales o diferentes a los usados comúnmente en el desarrollo de compuestos farmacéuticos, o la modificación de dichos compuestos para influenciar su estructura/actividad, persistencia, absorción, estabilidad u otra propiedad benéfica. Ejemplos específicos de dichos sustituyentes incluyen átomos de halógeno, grupos nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, formilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, alcanóilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo o

cicloalquilo, preferiblemente átomos de halógeno o grupos alquilo menores. Típicamente, pueden estar presentes 0-3 sustituyentes. Cuando cualquiera de los anteriores sustituyentes representa o contiene un grupo alquilo sustituyente, este puede ser lineal o ramificado y puede contener hasta 12, preferiblemente hasta 6, más preferiblemente hasta 4 átomos de carbono.

Ejemplos de R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, halógeno (como fluor, cloro, bromo), alquiloC₁-C₆ (e.g. metilo), hidroxí, alcoxiC₁-C₆ (e.g. metoxi); por ejemplo cuando la sustitución es en la posición 5- y/o 6- y/o 7.

Q puede ser por ejemplo SO₂.

Un ejemplo de n es 2.

Ejemplos de R₆ son sistemas de anillo opcionalmente sustituidos imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo o benzo[d]-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol, e.g. R₆ es 6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo.

Un ejemplo de R₇ es H.

R₃ y R₄ pueden ser independientemente por ejemplo, hidrógeno o alquiloC₁-C₆ como metilo. Cada valor de R₃ o R₄ presente puede ser igual o diferente, e.g. un R₃ puede ser H y el otro CH₃.

Ejemplos de R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁-C₆ y alquiloC₁-C₆ por fenilo. Ejemplos de R₅ y R₆ cuando junto con el átomo de nitrógeno representan un anillo de 5- o 6- miembros, son anillos como pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido por alquiloC₁-C₆ o COOH.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales de adición de ácido formadas por un compuesto de formula I y un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido fosfórico, sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, cítrico, maléico, malónico, mandélico, succínico, fumárico, acético, láctico, nítrico, sulfónico, p-toluen sulfónico, metano sulfónico o similares.

Los compuestos de la invención incluyen ésteres, carbamatos u otras formas de profármacos convencionales, que en general, son derivados funcionales de los compuestos de la invención y que son fácilmente convertidos a la mitad activa inventiva *in vivo*. En correspondencia, el método de la invención comprende el tratamiento de varias condiciones descritas anteriormente con un compuesto de formula I o con un compuesto que no es específicamente revelado, pero que, a la administración, se convierte en un compuesto de formula I *in vivo*. También están incluidos los metabolitos de los compuestos de la presente invención definidos como especies activas producidas a la introducción de estos compuestos en un sistema biológico.

Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más esteroisómeros. Los diferentes esteroisómeros incluyen enantiómeros, diasterómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un esteroisómero puede ser más activo o puede mostrar efectos benéficos cuando está enriquecido con relación al (los) otro(s) esteroisómero(s), o cuando es separado del (los) otro(s) esteroisómero(s). Adicionalmente, el experto sabe como separar, enriquecer o preparar selectivamente dichos esteroisómeros. En consecuencia, la presente invención comprende compuestos de Formula I, los esteroisómeros de estos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Los

compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales o como una forma ópticamente activa.

Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos de formula I en donde Q es SO₂. También son preferidos los compuestos de formula I en donde n es 2. Otro grupo de compuestos preferidos de formula I son los compuestos en donde R₈ es 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]-tiazol-5-ilo.

Los compuestos más preferidos de la invención son los compuestos de formula I en donde Q es SO₂ y R₇ es H. Otro grupo de compuestos más preferidos son los compuestos de formula I en donde Q es SO₂, n es 2 y R₇ es H. Compuestos más preferidos adicionales son los compuestos de formula I en donde Q es SO₂, n es 2, R₇ es H y R₈ es 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]-tiazol-5-ilo.

Dentro de los compuestos preferidos de la invención están:

2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{1-[(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etilamina;

{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

bencil-{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-3-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-indol;

1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-indol;

1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-3-(2-piperidin-1-iletil)-1H-indol;

bencil-{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}fenetilamina;

ácido 1-{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}pirrolidin-2-carboxílico;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metiletilamina;

(R)-2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metiletilamina;

(S)-2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metiletilamina;

2-[1-(2-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

{2-[1-(2-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(2-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

{2-[1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

{2-[1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

2-[5-cloro-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-cloro-1-(6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-{5-cloro-1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{5-cloro-1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-5-metoxi-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-6-metoxi-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{5-bromo-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{5-benciloxi-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-5-metil-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-6-metil-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-7-metil-1H-indol-3-il}etilamina;

3-(2-amino-etil)-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-5-ol;

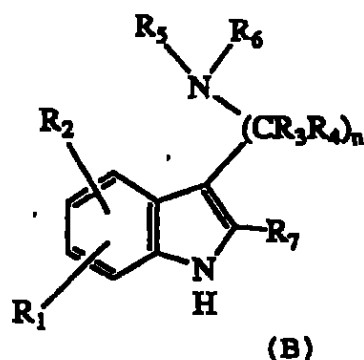
2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]etilamina;

los esteroisómeros de estos ; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Esta invención también provee los procesos para la preparación de los compuestos de formula (I), cuyos procesos comprenden uno de los siguientes :

a) reacción de un compuesto de formula (B) :



en donde n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definió aquí, con un agente de sulfonilante, acilante, carbamoilante o tiocarbamoilante adecuado que contiene el grupo :



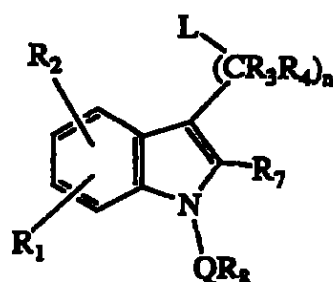
en donde R_3 es como se definió anteriormente, y Q es SO_2 , CO, $CONR_9$ o $CSNR_{10}$; dichos reactivos protegidos sobre los sitios reactivos y/o sobre los grupos sustituyentes reactivos según se requiera, y removiendo cualquier grupo protector para producir un compuesto correspondiente de formula (I) ;

o

b) remoción de un grupo de protección de un compuesto de formula (I) en el cual R_5 es reemplazado por un grupo protector, para producir un compuesto correspondiente de formula (I) en donde NR_5R_6 is $-NHR_6$;

o

c) reacción de un compuestos de formula (C):



(C)

en donde n, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 y Q son como se definió aquí y L es un grupo saliente como halógeno, e.g. Br, con una amina de formula HNR_5R_6 para producir un compuesto correspondiente de formula (I);

o

d) conversión de un compuesto de formula (I) que tiene un grupo sustituyente reactivo a un compuesto diferente de formula (I);

o

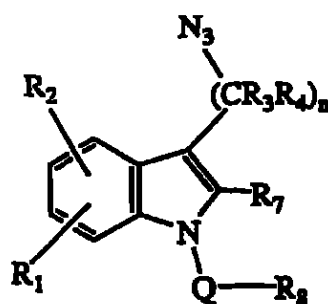
e) conversión de un compuesto básico de formula (I) a una sal de adición de ácido o vice versa;

o

f) aislamiento de un isómero de un compuesto de formula (I) de una mezcla de isómeros;

o

g) conversión de una azida de formula (D);



(D)

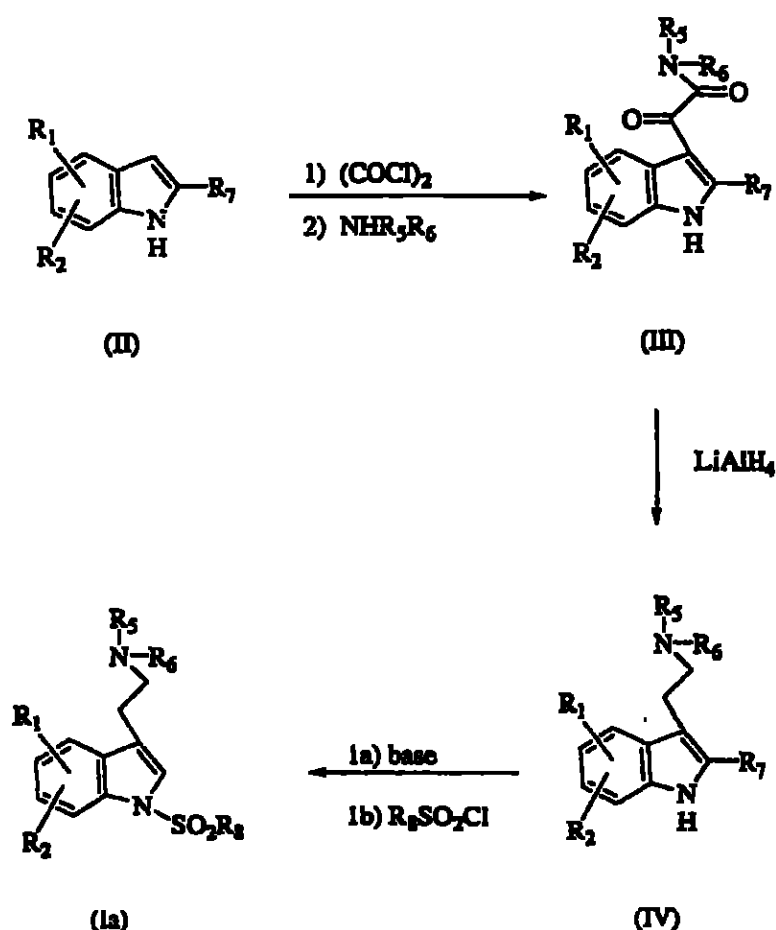
en donde n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 y Q son como se definió aquí a un compuesto correspondiente de formula (I) en donde R_5 y R_6 son ambos H.

Los métodos para realizar las reacciones descritas anteriormente son bien conocidos por los expertos en la técnica y/o se ilustran aquí. En cualquiera de las reacciones descritas aquí, los sitios o grupos sustituyentes reactivos en la molécula pueden ser protegidos antes de la reacción mediante el uso de grupos protectores adecuados inertes a las condiciones de reacción, y removidos después de la reacción.

Los compuestos de la invención pueden ser convenientemente preparados usando métodos sintéticos convencionales y, si se requiere, técnicas

estándar de separación y aislamiento. Por ejemplo, los compuestos de formula I, en donde Q es SO_2 , n es 2 y R_3 y R_4 son H (Ia) se pueden preparar mediante la reacción secuencial de un derivado de indol de formula II con cloruro de oxalilo y una amina, HNR_5R_6 , para producir el intermediario de formula III; reduciendo los grupos carbonilo de formula III con hidruro de aluminio litio para producir el derivado 3-etilamina correspondiente, de formula IV; y reaccionando dicho derivado de formula IV con una base como t-butoxido de potasio o hidruro de sodio seguido de un cloruro de sulfonilo, $\text{R}_8\text{SO}_2\text{Cl}$, para producir el producto deseado de formula Ia. La secuencia de reacción se muestra en el diagrama de flujo I.

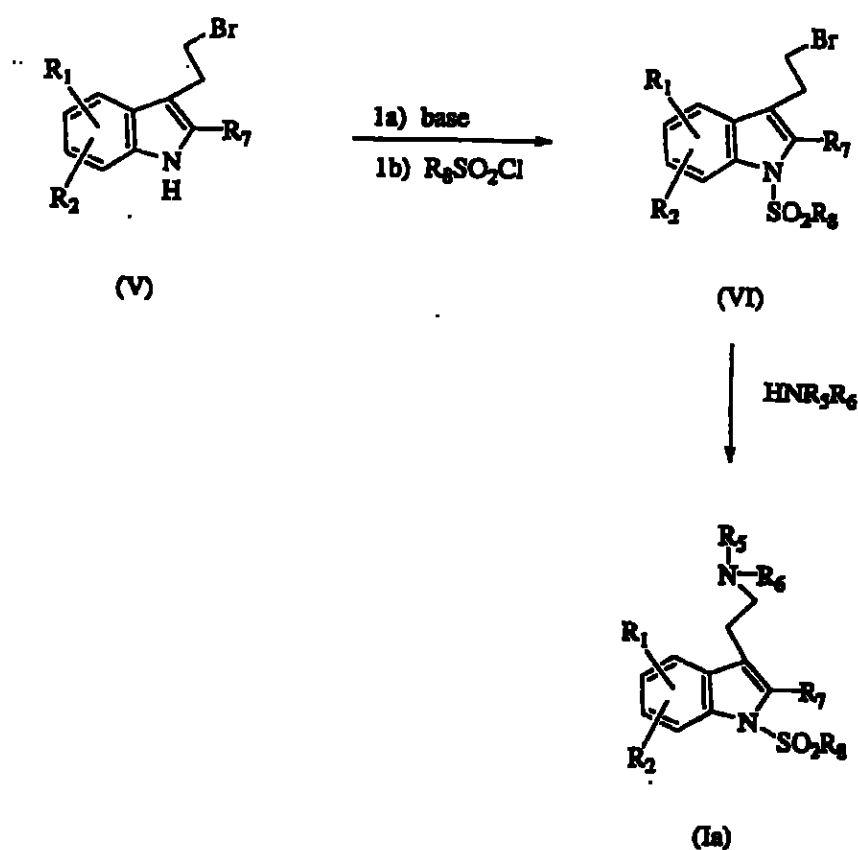
Diagrama de Flujo I



Para intermediarios de formula VI en donde R_5 o R_6 son H, la amina de Formula IV se puede proteger con un reactivo protector convencional como carbonato de di-t-butilo, antes de los pasos de sulfonación finales. El compuesto resultante de formula I N-prottegido puede ser luego desprotegido en la presencia de ácido.

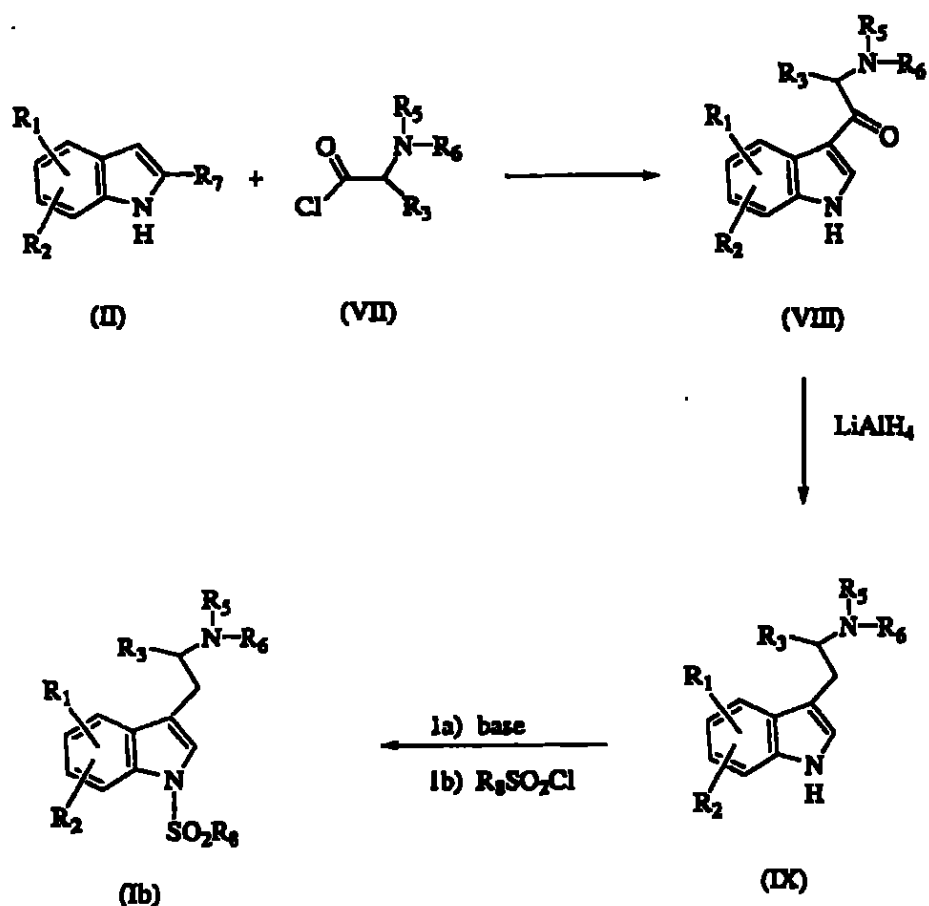
Alternativamente, los compuestos de formula Ia se pueden preparar mediante la reacción de un derivado 3-(2-bromoetil) de formula V secuencialmente con una base y un cloruro de sulfonilo, R_6SO_2Cl , para producir el intermediario de formula VI y reaccionando el intermediario de formula VI con una amina, HNR_5R_6 , para producir el producto deseado de formula Ia. Los pasos de reacción se muestran en el diagrama de flujo II.

Diagrama de Flujo II



Los compuestos de formula I en donde R_3 o R_4 son diferentes de H, y Q es SO_2 (Ib) se pueden preparar mediante la reacción secuencial del intermediario de formula II con un reactivo de Grignard, como el bromuro de etil magnesio, y un cloruro aminoácido de formula VII para producir el compuesto 3-acilado de formula VIII; reduciendo dicho compuesto de formula VIII con un agente de reducción como hidruro de litio aluminio para producir el compuesto 3-alkilamino correspondiente de formula IX, y sulfonando el compuesto de formula IX como se describió anteriormente en los diagramas de flujo I y II, para producir el producto deseado de formula Ib. La secuencia de reacción se muestra en el diagrama de flujo III.

Diagrama de Flujo III

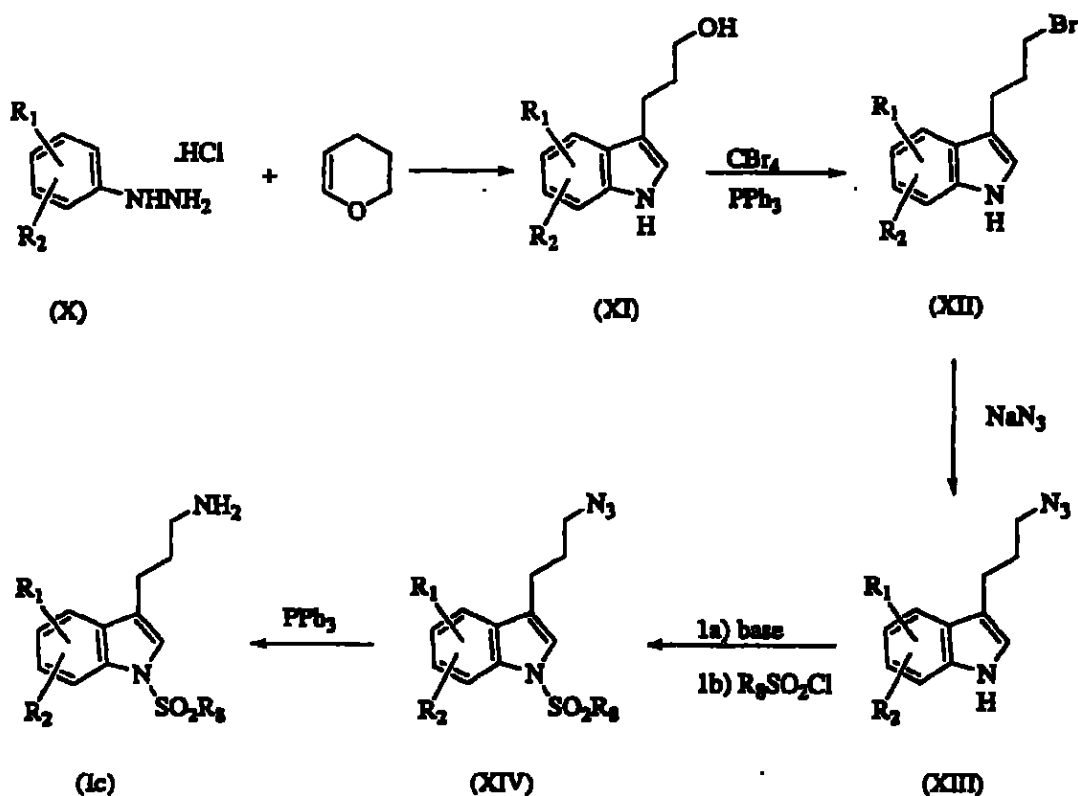


704

En el caso que R_5 o R_6 son H, el átomo de nitrógeno del cloruro aminoácido de formula VII es protegido y el producto resultante correspondiente puede ser desprotegido usando métodos convencionales, para producir el compuesto deseado de formula Ib en donde R_5 o R_6 son H.

Los compuestos de formula I en donde Q es SO_2 ; n es 3 y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son H (Ic), se pueden preparar mediante la reacción secuencial de un clorhidrato de hidrazina de formula X con 3,4-dihidro-2H-pirano, para producir el indol-3-il-propanol-1-ol de formula XI; desplazando el grupo hidroxil con bromuro para producir el compuesto de bromo correspondiente de formula XII; reaccionando el compuesto de formula XII con azida de sodio para formar la azida de formula XIII; la sulfonación de la azida de formula XIII para producir el compuesto de formula XIV, y convirtiendo el compuesto de formula XIV a la amina deseada de formula Ic, mediante la reacción con trifenilfosfina. La secuencia de reacción se muestra en el diagrama de flujo IV.

Diagrama de Flujo IV

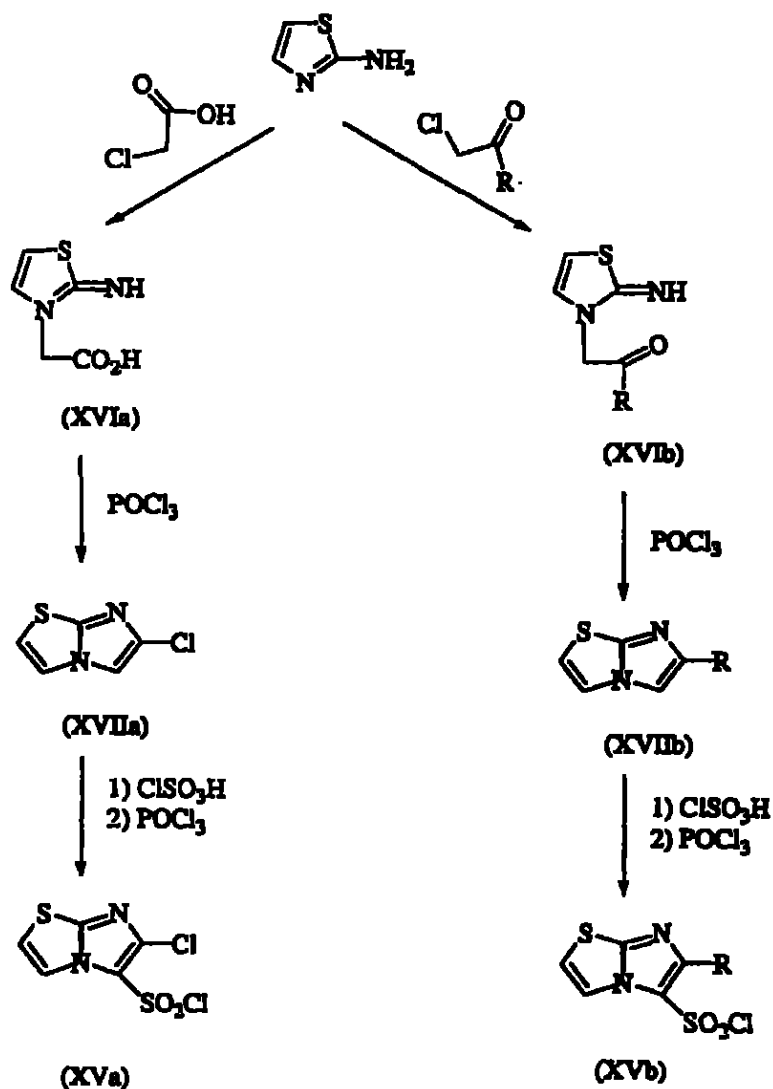


En forma similar, los compuestos de formula I en donde Q es CO, $CONR_9$ o CSR_{10} se pueden preparar usando los procedimientos anteriores ilustrados en los diagramas de flujo I, II, III y IV, y empleando el cloruro ácido sustituido adecuado, isocianato o isotiocianato en lugar de R_8SO_2Cl .

Grupos protectores útiles en las reacciones descritas anteriormente incluyen t-butilcarboxilato, bencilo, acetilo, benciloxycarbonilo o cualquier grupo convencional conocido para proteger un nitrógeno básico en procedimientos sintéticos estándar.

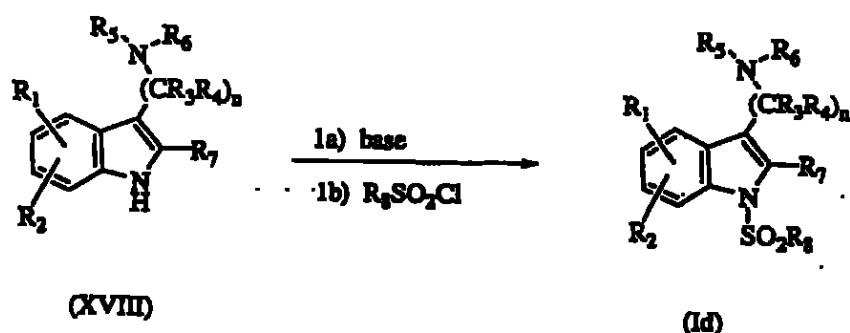
Los cloruros de sulfonilo, R_8SO_2Cl , se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, los cloruros 6-sustituidos de imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il sulfonilo de formulas

Xva y Xvb se pueden preparar mediante la reacción de 2-amino tiazol con ácido cloroacético o una cetona de clorometilo adecuada para producir ácido 2-imino-4-tiazolin-6-ilacético (XVIa) o la 2-imino-4-tiazolin-3-il cetona (XIVb) respectivamente; la reacción de cualquiera XVIa o XIVb con POCl_3 para dar, en el caso de XVIa, 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol (XVIIa) o, en el caso de XIVb, 6-sustituido-imidazo[2,1-b]tiazol XVIIb; y posteriormente reaccionando respectivamente los compuestos XVIIa y XVIIb con ácido clorosulfónico y POCl_3 para producir los cloruros de sulfonilo deseados de formulas Xva y Xvb. Las reacciones están ilustradas en el diagrama de flujo V en donde R representa un sustituyente opcional como se describió anteriormente, con la exclusión de halógeno.

Diagrama de Flujo V

Ventajosamente, la presente invención provee un método para la preparación de un compuesto de formula I en donde Q es SO_2 y R_5 y R_6 son diferentes de H (Id), que comprende la reacción de un compuesto de formula XVIII con un cloruro de sulfonilo, $\text{R}_6\text{SO}_2\text{Cl}$, en presencia de una base opcionalmente en presencia en un solvente. El proceso es muestra en el diagrama de flujo VI.

Diagrama de Flujo VI



Las bases adecuadas para uso en el método de la invención son bases fuertes como NaH, KOt-Bu, o cualquier base convencional capaz de remover un protón de un indol básico o átomo de nitrógeno de benzazol.

Ventajosamente, el compuesto inventivo de formula I se puede utilizar en el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central relacionados, o afectados por el receptor 5-HT6, tales como motriz, de ánimo, psiquiátrico, cognitivo, neurodegenerativo, o desórdenes similares, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, desorden de déficit de atención, ansiedad, epilepsia, depresión, desorden compulsivo obsesivo, migraña, desórdenes del sueño, desórdenes neurodegenerativos (como trauma craneano o ataque), desórdenes alimenticios (como anorexia o bulimia), esquizofrenia, pérdida de la memoria, desórdenes asociados con abandono de drogas o abuso de nicotina, o similares, o ciertos desórdenes gastrointestinales como síndrome de intestino irritable. En consecuencia, la presente invención provee un método para el tratamiento de un desorden del sistema nervioso central (CNS) relacionado con, o afectado por el receptor 5-HT6, en un paciente en necesidad de este, que comprende la administración a dicho paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva

de un compuesto de formula I como se describió anteriormente. Los compuestos se pueden proveer mediante administración oral o parenteral o de cualquier forma común conocida por ser una administración efectiva de un agente terapéutico, a un paciente en necesidad de este.

La cantidad terapéuticamente efectiva suministrada en el tratamiento de un desorden específico del CNS puede variar según la(s) condición(es) específica(s) a ser tratadas, el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente, la severidad del desorden, el juicio del médico de turno y similares. En general, las cantidades efectivas para administración oral diaria puede estar de aproximadamente 0.01 a 1,000 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a 500 mg/kg y cantidades efectivas para administración parenteral pueden estar de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a 50 mg/kg.

En la práctica real, los compuestos de la invención se proveen mediante la administración de un compuesto o un precursor de éste en una forma sólida o líquida, ya sea puro o en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales. En consecuencia, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de formula I como se describió anteriormente.

Vehículos sólidos aceptables para uso en la composición de la invención incluyen una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, glidants, auxiliares de compresión, aglutinantes, agentes de desintegración de tabletas o materiales encapsulantes. En polvos, el vehículo puede ser un

sólido finamente dividido que está en una mezcla con un compuesto de fórmula I finamente dividido. En tabletas, el compuesto de fórmula I puede estar mezclado con un vehículo que tiene las propiedades de compresión necesarias, en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Dichos polvos y tabletas pueden contener hasta 99% en peso del compuesto de fórmula I. Los vehículos sólidos adecuados para uso en la composición de la invención incluyen fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

Cualquier vehículo líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires se puede usar en la composición de la invención. Los compuestos de fórmula I se pueden disolver o suspender en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable como agua, un solvente orgánico, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de estos. Dichas composiciones líquidas pueden contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables como solubilizantes, emulsificantes, buffers, preservativos, endulzantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes, osmo-reguladores, o similares. Ejemplos de vehículos líquidos adecuados para administración oral y parenteral incluyen agua (que particularmente contiene aditivos como los anteriores, e.g., derivados de celulosa, preferiblemente carboximetil celulosa de sodio, preferiblemente solución de carboximetil celulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, e.g., glicoles) o sus derivados, o aceites (e.g., aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para

administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso como oleato de etilo o miristato de isopropilo.

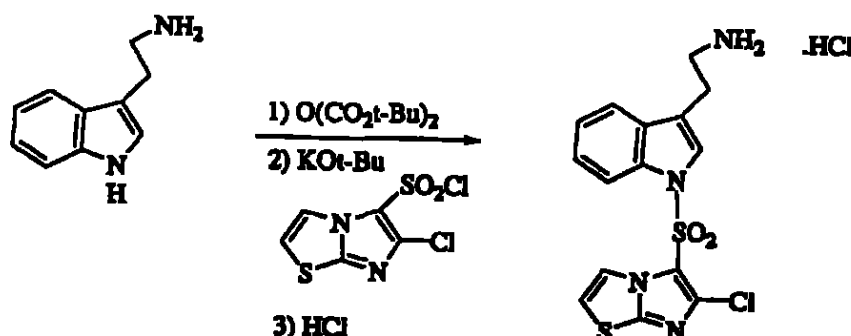
Las composiciones de la invención que son soluciones o suspensiones estériles son adecuadas para inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar intravenosamente. Las composiciones inventivas adecuadas para administración oral pueden ser formas de composición ya sea líquidas o sólidas.

Para un entendimiento más claro, y con el fin de ilustrar la invención más claramente, a continuación se establecen ejemplos específicos de estos. Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos y no se deben entender como limitantes del alcance y de los principios subyacentes de la invención en ninguna forma.

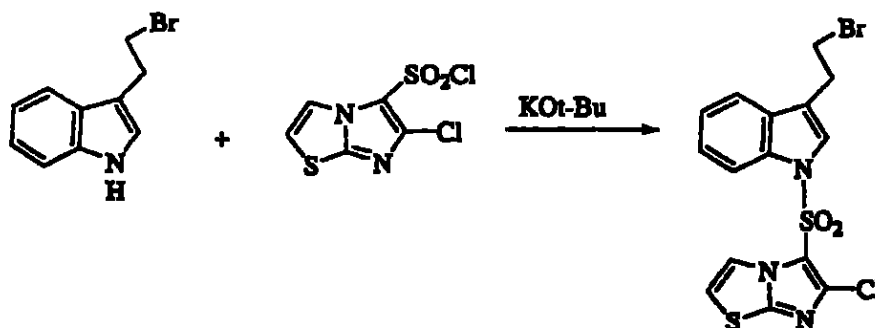
A menos que se establezca de otra forma, todas las partes son partes en peso. Los términos NMR y HPLC designan resonancia magnética nuclear y cromatografía líquida de alto desempeño, respectivamente. Los términos THF y EtOAc designan tetrahidrofurano y acetato de etilo, respectivamente.

EJEMPLO 1

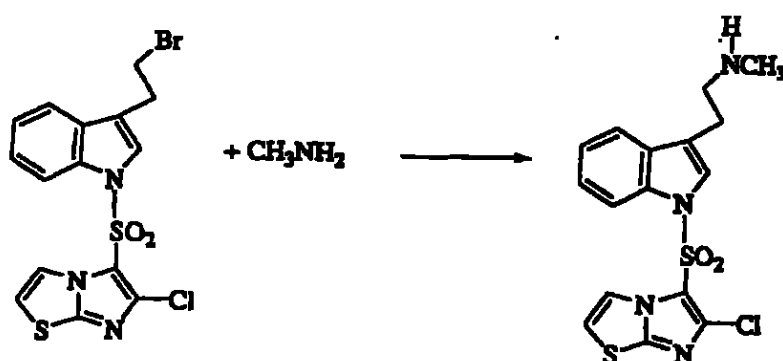
Preparación de clorhidrato de 2-([1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il]etilamina



Una solución de triptamina (4.2 g, 26.2 mmol) en una mezcla 1:1 de acetona/agua, es tratada con carbonato de di-t-butilo (6.5 g, 27.8 mmol) y K_2CO_3 (7.5 g, 54.4 mmol), agitada a temperatura ambiente por 16 h, concentrada *in vacuo* hasta una mezcla acuosa y extraída con EtOAc. Los extractos son combinados, secados sobre $MgSO_4$ y concentrado *in vacuo*. Una mezcla del residuo resultante (5.6 g, 21 mmol) y cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo (5.01 g, 19.5 mmol) en THF es tratada por porciones con t-butoxido de potasio (4.3 g, 39 mmol (2 eq.) a temperatura ambiente, agitada durante 16 h, vertida en una solución saturada de NH_4CO_3 y extraída con EtOAc. Los extractos son combinados secados sobre $MgSO_4$ y concentrado *in vacuo*. El residuo resultante es cromatografiado (silica gel, 10%-60% EtOAc en hexanos como eluyente en gradiente), para producir el intermediario 5-sulfonil-triptamina protegido como un sólido quemado, 5.6 g (60% rendimiento). Una solución de dicho intermediario (6.8 g, 14.2 mmol) en isopropanol es tratada con HCl 4N en dioxano (40 mL, 11 equiv.), agitada por 4 h y filtrada. La torta filtrada es lavada con éter y secada al aire para producir el producto del título como un sólido color hueso 3.2 g (55% rendimiento) pf 239-241°C, identificado por análisis NMR y espectral de masas.

EJEMPLO 2**Preparación de 3-(2-bromoetil)-1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonyl)indol**

Una mezcla de 3-(2-bromoetil)indol (1.0 g, 4.46 mmol) y cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonyl (0.96 g, 1.1 eq.) en THF es tratada con t-butoxido de potasio (0.96 g, 1.1 eq.) a temperatura ambiente, agitada durante 16 h, enfriada rápidamente con NaHCO₃ saturado y extraída con EtOAC. Los extractos son combinados, secados sobre MgSO₄ y concentrados *in vacuo* para producir el producto del título como un aceite café, 1.2 g (58% rendimiento), identificado por análisis NMR y espectral de masas.

EJEMPLO 3**Preparación de {2-[1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonyl)-1H-indol-3-il]etil}metilamina**

Una solución de 3-(2-bromoetil)-1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonyl)indol (92 mg, 0.20 mmol) en THF es tratada con metil amina (2M en metanol, 0.4

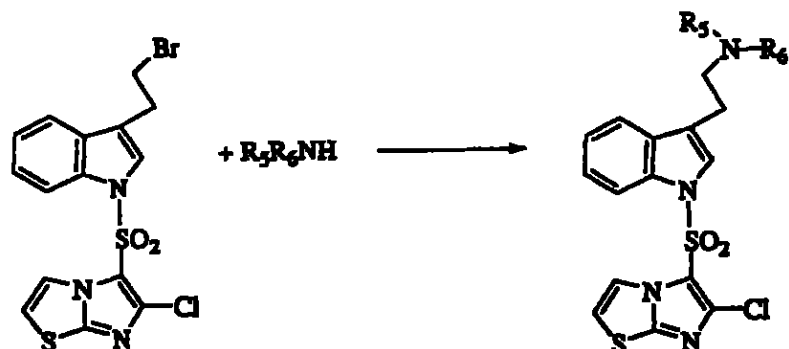
mL, 2 eq.), calentada a 50°C por 24 h, enfriada y concentrada *in vacuo*. El residuo resultante es purificado mediante HPLC¹ para producir el producto del título como un sólido blanco, 18.5 mg, identificado por análisis HPLC² y espectral de masas.

¹Condiciones de HPLC (preparativa): sistema de HPLC Preparativa de Gilson; YMC Pro C18, 20 mm x 50 mm ID, columna de 5 µM; inyección de 2 mL; solvente A: 0.02% TFA/agua; Solvente B: 0.02% TFA/acetonitrilo; Gradiente: Tiempo 0: 95% A; 2 min: 95% A; 14 min: 10% A, 15 min: 10% A, 16 min: 95% A; velocidad de flujo 22.5 mL/min; detección: 254 nm DAD.

²Condiciones de HPLC (analítica): sistema de HPLC Hewlett Packard 1100; Waters Xterra C18, 2 mm x 30 mm ID, columna de 3 µM; inyección de 5 µL; solvente A: 0.02% TFA/agua; Solvente B: 0.02% TFA/acetonitrilo; Gradiente: Tiempo 0: 95% A; 0.2 min: 95% A; 3 min: 5% A; velocidad de flujo 1.2 mL/min; detección: 254 nm DAD.

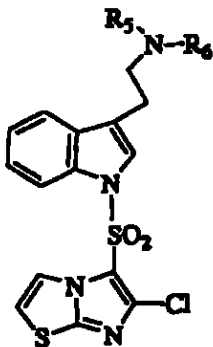
EJEMPLOS 4-11

Preparación de derivados de N-sustituido-2-[1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]etilamina



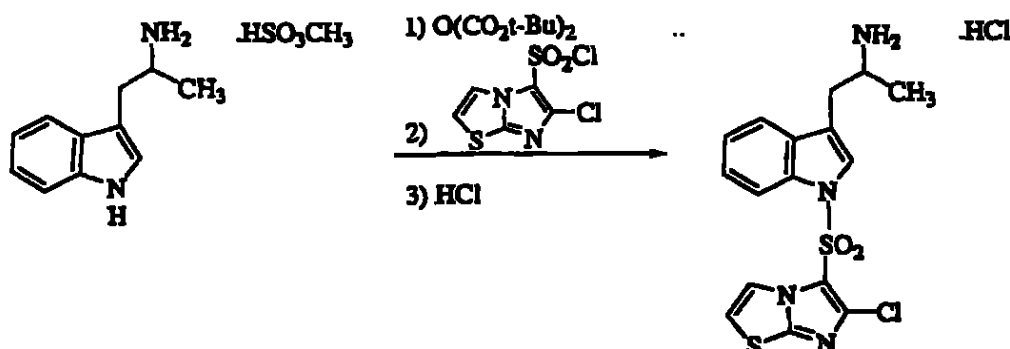
Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos descritos anteriormente, y empleando la amina adecuada, los compuestos mostrados en la Tabla II son obtenidos e identificados mediante análisis HPLC y espectral de masas.

Tabla I



Ej. No	R5	R6	HPLC ¹	
			Min.	M+H
4	CH ₃	CH ₃	1.75	410
5	H	CH ₂ C ₆ H ₅	2.01	472
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		1.74	436
7	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -		1.69	465
8	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -		1.67	450
9	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	1.88	486
10	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	1.90	486
11	-CH(CO ₂ H)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		1.96	480

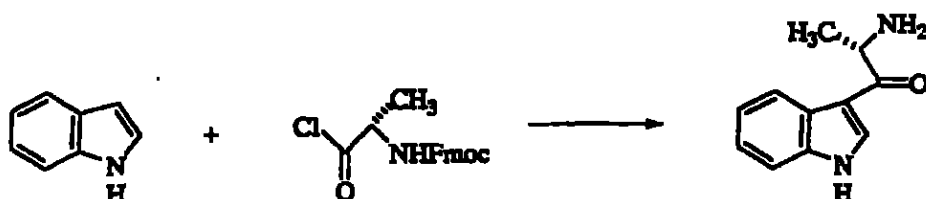
¹Condiciones de HPLC (analítica): sistema de HPLC Hewlett Packard 1100; Waters Xterra C18, 2 mm x 30 mm ID, columna de 3 uM; inyección de 5 uL; solvente A: 0.02% TFA/agua; Solvente B: 0.02% TFA/acetonitrilo; Gradiente: Tiempo 0: 95% A; 0.2 min: 95% A; 3 min: 5% A; velocidad de flujo 1.2 mL/min; detección: 254 nm DAD.

EJEMPLO 12**Preparación de clorhidrato de 2-[1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]-1-metiletilamina**

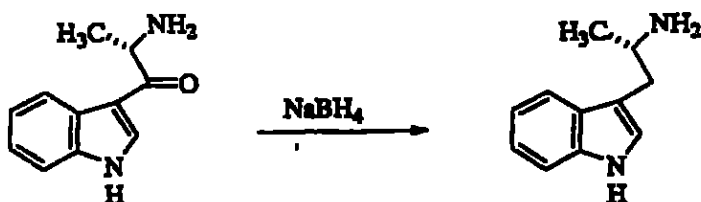
Una solución de metano sulfonato α -metiltriptamina (5.0 g, 18.5 mmol) en una mezcla 1:1 de acetona:agua es tratada con dicarbonato di-t-butilo (7.7 g, 55.5 mmol, 3 eq.), agitada a temperatura ambiente durante 16 h, concentrada hasta una mezcla acuosa y extraída con EtOAc. Los extractos son combinados, secados sobre MgSO₄ y concentrados *in vacuo*. Una mezcla de una porción del residuo resultante (2.0 g, 7.3 mmol, 1.1 eq.) y cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonylo (1.7 g, 6.6 mmol, 1.0 eq.) en THF, es tratada por porciones con t-butoxido de potasio (820 mg, 7.3 mmol, 1.1 equiv.) a temperatura ambiente por 1h, vertida en NaHCO₃ saturado y extraída con EtOAc. Los extractos son combinados, secados sobre Na₂SO₄ y concentrados *in vacuo*. Este residuo resultante es cromatografiado (silica gel, 20%-50% EtOAc en hexanos como eluyente de gradiente) para producir la base libre del producto del título como un aceite café, 1.7 g (50% rendimiento). El tratamiento con HCl 4N en dioxano y THF, seguido de la filtración y recristalización de la torta filtrada de etanol, produce el producto del título como un sólido café claro 1.0 g (40% rendimientos), identificado por análisis NMR y espectral de masas.

EJEMPLO 13

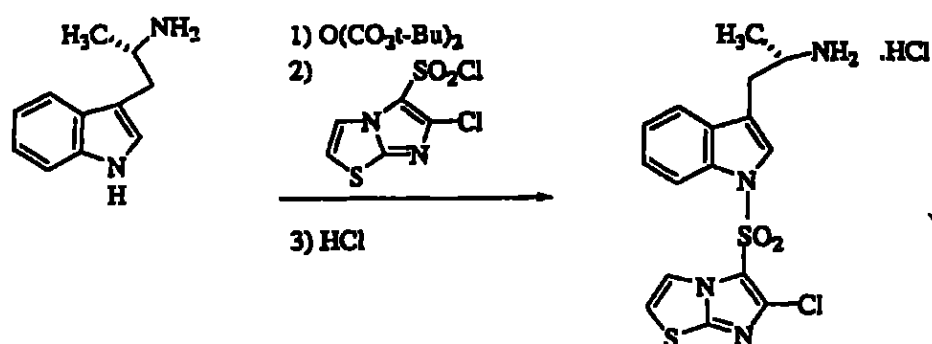
Preparación de (S)-2-amino-1-(1H-Indol-3-yl)-propan-1-ona



Una solución de indol (1.1 g, 9.3 mmol, 1.0 eq.) en cloruro de metileno bajo N₂ a 0°C es tratada gota a gota con bromuro de etil magnesio (9 mL 3.0M en éter, 27 mmol, 3 equiv.), se deja calentar a temperatura ambiente por 1h, se enfría a 0°C, se trata gota a gota con una solución de cloruro ácido de Fmoc-L-anilina (14.0 mmol, 1.5 eq.) en cloruro de metileno; se deja calentar a temperatura ambiente por 1h, se vierte sobre 50 mL de HCL 1N acuoso, se enfría a 0°C y se agita a 0°C durante 15 minutos. Las fases son separadas. La fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y concentrada *in vacuo* para producir un residuo. El residuo es diluido con NaHCO₃ saturado y extraído con EtOAc. Los extractos son combinados y concentrados *in vacuo* para producir un residuo que se disuelve en 10% de piperidina en dimetil formamida y se agita durante 1h a temperatura ambiente. La solución resultante es diluida con NaHCO₃ saturado, y extraída con EtOAc. Los extractos son combinados, secados sobre MgSO₄ y concentrados *in vacuo* para producir el producto del título como un aceite café, 0.8 g (47% rendimiento), identificado por análisis HPLC y espectral de masas.

EJEMPLO 14**Preparación de (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-metiletilamina**

Una solución de (S)-2-amino-1-(1H-indol-3-il)-propan-1-ona (0.47 g, 2.5 mmol, 1.0 eq.) en acetonitrilo e isopropanol es tratada por porciones con NaBH₄ (285 mg, 7.49 mmol, 3.0 equiv.), calentada a temperatura de reflujo por 24 h, agitada a temperatura ambiente bajo N₂ por 36 h, enfriada rápidamente con metanol, concentrada y dividida entre agua y EtOAc. La fase EtOAc es secada sobre MgSO₄ y concentrada *in vacuo* para producir el producto del título como un aceite café, identificado por análisis HPLC y espectral de masas.

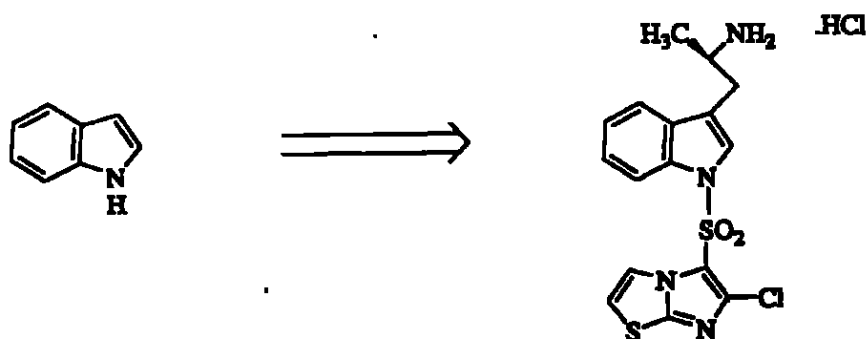
EJEMPLO 15**Preparación de clorhidrato de (S)-2-[1-(6-clorimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metiletilamina**

Una mezcla de (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-metiletilamina (0.43 g, 2.5 mmol) y carbonato de di-t-butilo (0.60 g, 2.75 mmol) en acetona es tratada por gotas con K_2CO_3 acuoso (3.5 g, 25 mmol) a 0°C, se dejó calentar a temperatura ambiente por 16 h, se concentró hasta un residuo acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos son combinados, secados sobre $MgSO_4$ y concentrados *in vacuo* a sequedad. Este residuo es cromatografiado (silica gel, 10%-50% de EtOAc en hexanos como eluyente de gradiente) para producir la (R)-2-metil triptamina protegida. Una mezcla de la triptamina protegida (0.17 g, 0.62 mmol) y cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo (0.16 g, 0.62 mmol) en THF es tratada con t-butoxido de potasio (77 mg, 0.68 mmol) a temperatura ambiente, se agita durante 1 h, se vierte en $NaHCO_3$ saturado y se extrae con EtOAc. Los extractos son combinados, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados *in vacuo*. El residuo resultante es dispersado en THF y HCl 4N en dioxano, agitado por 16 h, concentrado *in vacuo* y purificado mediante HPLC¹ para producir el producto del título como un sólido beige, 0.62 mg (35% rendimiento), identificado por análisis NMR y espectral de masas.

¹Condiciones de HPLC: sistema de HPLC Hewlett Packard 1100; Waters Xterra C18, 2 mm x 30 mm ID, columna de 3 μ M; inyección de 5 μ L; solvente A: 0.02% TFA/agua; Solvente B: 0.02% TFA/acetonitrilo; Gradiente: Tiempo 0: 95% A; 0.2 min: 95% A; 3 min: 5% A; velocidad de flujo 1.2 mL/min; detección: 254 nm DAD.

EJEMPLO 16

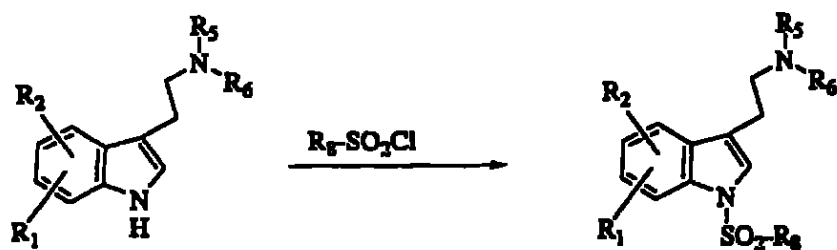
Preparación de clorhidrato de (R)-2-[1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]-1-metiletilamina



Usando esencialmente los mismos procedimientos anteriormente, y empleando F-moc-D-alanina como material de partida, el producto del título es obtenido e identificado mediante análisis HPLC y espectral de masas.

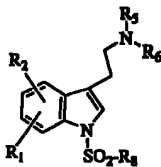
EJEMPLOS 17-40

Preparación de derivados de indolilalquilamina



Usando esencialmente los mismos procedimientos anteriormente, y empleando el sustrato de indol adecuado y haluro de sulfonilo, los compuestos mostrados en la Tabla II son obtenidos e identificados mediante análisis HPLC y espectral de masas.

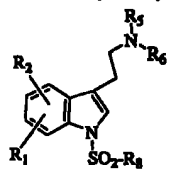
Tabla II



Ej No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	HPLC'	M+H
17	H	H	H	H	2-cloroimidazo[1,2-a]pind-3-ilo	1 69	375 8
18	H	H	H	H	2,6-dicloroimidazol[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 85	416 3
19	H	H	H	H	2-clorobenzo(d)imidazo-[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 88	431 9
20	H	H	H	CH ₃	2-cloroimidazo[1,2-a]pind-3-ilo	1 78	389 9
21	H	H	H	CH ₃	2,6-dicloroimidazol[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 84	430 3
22	H	H	H	CH ₃	2-clorobenzo(d)imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 88	445 9
23	H	H	CH ₃	CH ₃	2-cloroimidazo[2,1-a]pind-3-ilo	1 80	103 9
24	H	H	CH ₃	CH ₃	2,6-dicloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 90	444 4
25	H	H	CH ₃	CH ₃	2-clorobenzo(d)imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 89	459 9

41
112

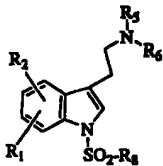
Tabla II (Cont)



EJ No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	HPLC ¹	M+H
26	H	5-Cl	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 87	416 3
27	H	5-Cl	H	H	2-cloroimidazo[1,2-a]pind-3-ilo	1 82	410 3
28	H	5-Cl	H	H	2,6-dicloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	2 02	450 7
29	H	5-Cl	H	H	2-clorobenzo(d)imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 98	466 4
30	H	5-OCH ₃	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 67	411 9
31	H	6-OCH ₃	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 63	411 9
32	H	5-Br	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 85	460 8
33	H	5-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	2 00	488 0

120

Tabla II (Cont.)

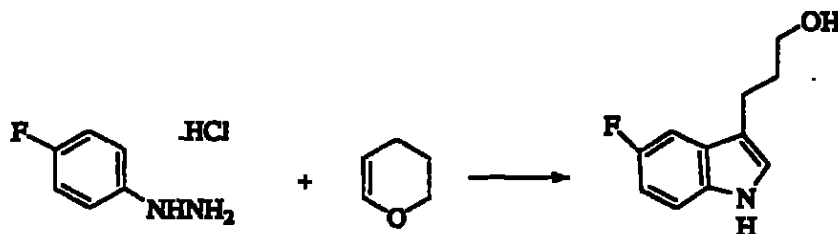


Ej No	R ₁	R ₂	R ₄	R ₆	R ₄	HPLC ^a	M+H
34	5-CH ₃	H	H	CH ₃	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 74	395 9
35	H	6-CH ₃	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 76	395 9
36	H	7-CH ₃	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	2 40	395 9
37	5-OH	H	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 46	397 9
38	5-F	H	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 65	399 9
39	H	6-F	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	1 62	399 9
40	H	H	H	H	Imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	2 24	206

43
119

Condiciones de HPLC sistema de HPLC Hewlett Packard 1100, Waters Xterra C18, 2 mm x 30 mm ID, columna de 3 μ M, inyección de 5 μ L, solvente A 0.02% TFA/agua, Solvente B 0.02% TFA/acetonitrilo, Gradiente Tiempo 0 95% A, 0.2 min 95% A, 3 min 5% A, velocidad de flujo 1.2 mL/min, detección 254 nm DAD

774

EJEMPLO 41**Preparación de 3-(fluoro-1H-indol-3-il)propan-1-ol**

Una suspensión agitada de clorhidrato 4-fluorofenilhidrazina (8.13 g, 50 mmol) en una mezcla de agua y dioxano es tratada con una solución de 3,4-dihidro-2H-pirano (4.6 ml, 50 mmol) por un período de 5 min, se calienta a 100 °C por 18 h, se enfría, se diluye con éter y se filtra. El filtrado es secado sobre NaSO₄ y concentrado *in vacuo*. El residuo resultante es purificado mediante cromatografía flash (silica gel, EtOAc/hexano 1:1) para dar el producto del título como un aceite, 8.31 g (86% rendimiento), identificado por análisis NMR y espectral de masas.

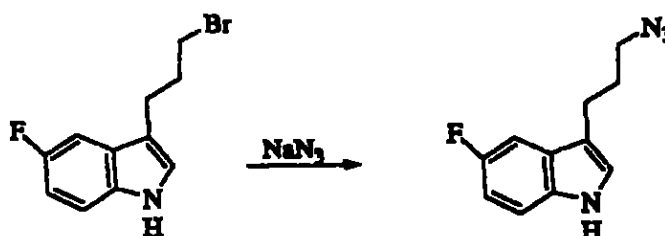
EJEMPLO 42**Preparación de 3-(3-bromopropil)-5-fluoro-1H-indol**

Una mezcla de 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propan-1-ol (2.15 g, 11.2 mmol), tetrabromuro de carbono (4.80 g, 14.5 mmol) y trifenilfosfina (4.40 g, 16.7 mmol) en cloruro de metileno es agitada por 1 h y concentrada *in vacuo*. El residuo resultante es purificado mediante cromatografía flash (silica gel,

EtOAc/hexano 3/7) para dar el producto del título como un aceite, 1.97 g (69% rendimiento), identificado por análisis NMR y espectral de masas.

EJEMPLO 43

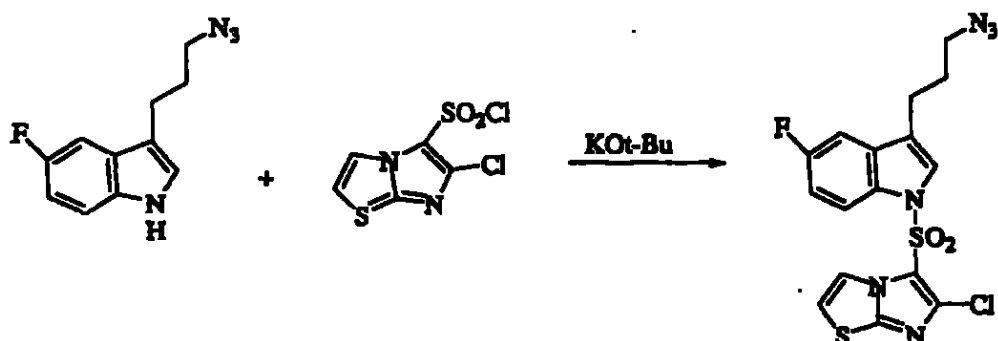
Preparación de 3-(3-azidopropil)-5-fluoro-1H-indol



Una solución de 3-(3-bromopropil)-5-fluoro-1H-indol (0.95 g, 3 mmol) y azida de sodio (0.59 g, 9 mmol) en dimetil formamida anhidra, es agitada a 60°C por 18 h, vertida en agua y extraída con cloruro de metileno. Los extractos son combinados, lavados con agua, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados *in vacuo*. El residuo resultante es purificado mediante cromatografía flash (silica gel, EtOAc/hexano 3/7) para producir el producto del título como un aceite claro, 0.98 g (91% rendimiento), identificado por análisis NMR y espectral de masas.

EJEMPLO 44

Preparación de 3-(3-azidopropil)-1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfoni]-5-fluoro-1H-indol

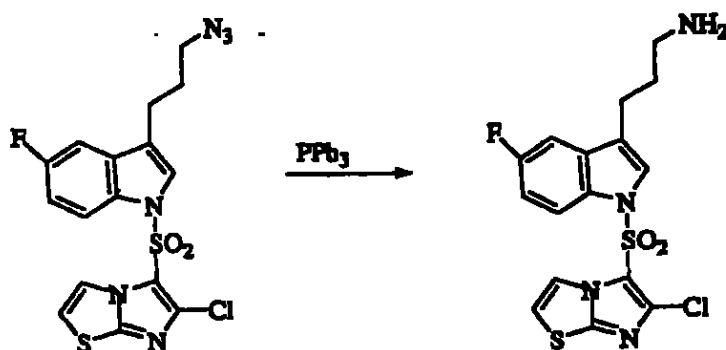


Una solución agitada de 3-(3-azidopropil)-5-fluoro-1H-indol (150 mg, 0.53 mmol) en THF es tratada con KOt-Bu (0.55 ml, 0.55 mmol, 1M en solución de THF) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, es agitada por 30 min, tratada con cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo (141 mg, 0.55 mmol), agitada por 18 h a temperatura ambiente, enfriada rápidamente con HCl 1N y agua, y diluída con EtOAc. Las dos fases son separadas y la fase acuosa es extraída con ETOAc. Los extractos son combinados con la fase orgánica y secados sobre MgSO₄ y concentrados *in vacuo*. El residuo resultante es purificado mediante cromatografía flash (silica gel, EtOAc/hexano 3/7) para producir el producto del título como un sólido amarillo, 203 mg (88% rendimiento), pf 84-86°C, identificado por análisis NMR y espectral de masas.

47
123

EJEMPLO 45

Preparación de 3-{1-(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil}-5-fluoro-1H-indol-3-il}propan-1-amina



Una mezcla de 3-(3-azidopropil)-1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-5-fluoro-1H-indol (180 mg, 0.41 mmol) y trietilfosfina (161 mg, 0.62mmol) en THF y agua es agitada bajo nitrógeno durante 24 h a temperatura ambiente y concentrada *in vacuo*. El residuo resultante es purificado mediante cromatografía flash (silica gel, EtOAc/NH₃ 2M en MeOH: 98/2) para producir el producto del título como un sólido color hueso, 132 mg (78% rendimiento), pf 139-141°C, identificado por análisis NMR y espectral de masas.

EJEMPLO 46

Evaluación comparativa de la afinidad de ligamiento de 5-HT6 de los compuestos de prueba

La afinidad de los compuestos de prueba para el receptor de 5-HT6 de serotonina se evalúa de la siguiente forma.

426

Células Hela cultivadas que expresan receptores 5-HT₆ humanos clonados son cosechadas y centrifugadas a baja velocidad (1,000 x g) por 10.0 min para remover el medio de cultivo. Las células cosechadas son suspendidas en volumen medio de solución salina amortiguada de fosfato fisiológica fresca, y recentrifugada a la misma velocidad. Esta operación se repite. Las células recolectadas son luego homogenizadas en 10 volúmenes de Tris.HCl 50 mM (pH 7.4) y EDTA 0.5 mM. El homogenizado es centrifugado a 40,000 x g durante 30.0 min y el precipitado es recolectado. El pellet obtenido es resuspendido en 10 volúmenes de buffer Tris.HCl y recentrifugado a la misma velocidad. El pellet final es suspendido en un pequeño volumen de buffer Tris.HCl y el contenido de proteína del tejido es determinado en alícuotas de volúmenes de 10-25 µl. Albúmina de suero bovino se usa como el estándar para la determinación de la proteína según el método descrito en Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265 (1951). El volumen de las membranas de células suspendidas es ajustado para producir una concentración de proteína de tejido de 1.0 mg/ml de suspensión. La suspensión de membrana preparada (10 veces concentrada) es alícuotada en volúmenes de 1.0 ml y almacenada a -70°C hasta que se usa en los experimentos de enlace posteriores.

Los experimentos de enlace son realizados en un formato de placa microtituladora de 96 agujeros, en un volumen total de 200 µl. A cada agujero se le adiciona la siguiente mezcla: 80.0 µl de buffer de incubación hechos en buffer Tris.HCl 50 mM (pH 7.4) que contiene MgCl₂ 10.0 mM y EDTA 0.5 mM y 20 µl de [³H]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol), disponible en Amersham Life Science) 3.0 nM. La constante de disociación, K_D del [³H]-LSD en el receptor 5-HT₆ de la serotonina humano es 2.9 nM, como se

determino mediante el enlace de saturación con concentraciones en aumento de [^3H]-LSD. La reacción se inicia mediante la adición final de 100.0 μl de suspensión de tejido. El ligamiento no específico es medido en presencia de metiotepina 10.0 μM . Los compuestos de prueba son agregados en volumen de 20.0 μl .

Se deja que la reacción proceda en la oscuridad durante 120 minutos a temperatura ambiente, tiempo en el cual, el complejo receptor-ligante enlazado es filtrado sobre un unifiltro de 96 agujeros con un colector Packard Filtermate® 196. El complejo enlazado es atrapado en el disco de filtro se deja secar al aire y la radioactividad es medida en un Packard TopCount® equipado con seis detectores fotomultiplicadores, después de la adición de 40.0 μl de escintilante Microscint®-20 a cada pozo poco profundo. La placa de unifiltro es sellada al calor y contada en un Packard TopCount® con una eficiencia de tritio de 31.0%.

El ligamiento específico al receptor 5-HT₆ se define como la radiactividad total enlazada menos la cantidad enlazada en presencia de metiotepina no marcada 10.0 μM . El ligamiento en presencia de concentraciones diferentes de los compuestos de prueba se expresa como un porcentaje de ligamiento específico en ausencia del compuesto de prueba. Los resultados son graficados como log % enlace versus log concentración del compuesto de prueba. El análisis de regresión no lineal de los puntos de datos con un programa de ayuda de computador Prism® produjo los valores de IC_{50} y K_i de los compuestos de prueba con límites de confianza del 95%. Una línea de regresión linear de los puntos de datos es graficada, y determina el valor de IC_{50} , y el valor K_i se determina con base en la siguiente ecuación:

$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$

En donde L es la concentración del ligando radiactivo usado y K_D es la constante de disociación del ligando para el receptor, ambas expresadas en nM.

Usando este ensayo, se determinaron y compararon los siguientes valores K_i con los valores obtenidos mediante los compuestos representativos conocidos, para demostrar el ligamiento al receptor 5-HT6. Los datos se muestran en la Tabla III siguiente.

Tabla III

Compuesto de Prueba (Ej. No.)	Ki de ligamiento 5-HT6 (nM)
1	2
3	19
4	1
5	4
6	5
7	7
8	51
9	5
10	41
11	30
12	2
15	6
16	2
17	14
18	8
20	11
21	12
22	51

Tabla III (Cont.)

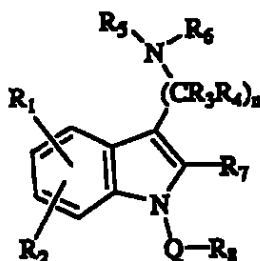
Compuesto de Prueba (Ej. No.)	KI de ligamiento 5-HT6 (nM)
23	10
24	10
25	37
30	11
31	13
32	74
33	169
34	31
35	6
36	348
37	4
38	9
39	5
40	1.2
45	48

Ejemplos Comparativos	KI de ligamiento 5-HT6 (nM)
Clozapina	6.0
Loxapina	41.4
Bromocriptina	23.0
Metiotepina	8.3
Mianserina	44.2
Olanzepina	19.5

Como se puede ver de los resultados establecidos anteriormente, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad significativa para el receptor 5-HT6.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I



(I)

en donde

Q es SO_2 , CO, CONR_9 o CSNR_{10} ;

n es un entero 2 o 3;

R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, halógeno, CN, $\text{OCO}_2\text{R}_{12}$, CO_2R_{13} , $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, $\text{CNR}_{16}\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, SO_mR_{19} , $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$, OR_{22} , COR_{23} , o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido, o R_5 y R_6 pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5-

a 7- miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;

R₇ es H, halógeno o un grupo alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₈ es un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13- miembros opcionalmente sustituido, que tiene un átomo de N en el puente de la molécula, y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

m es 0 o un entero 1 o 2;

R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₂, R₁₃, R₁₉ y R₂₃ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆, alquenoC₂-C₆, alquinoC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₄, R₁₅ y R₂₂ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R₂₀ y R₂₁ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5- a 7- miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S; o

los esteroisómeros de estos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde Q es SO₂.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde n es 2.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R₈ es un sistema de anillo imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo opcionalmente sustituido.
5. Un compuesto según la reivindicación 4 en donde R₈ es 6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R₇ es H.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R₃ y R₄ son H.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, alquiloC₁-C₆, hidroxí, alquiloC₁-C₆ sustituido por fenilo, y alcoxiC₁-C₆.
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde R₅ y R₆ son cada uno seleccionados de hidrógeno, alquiloC₁-C₆ y alquiloC₁-C₆ sustituido por fenilo, o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno representan

un anillo pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido por alquiloC₁-C₈ o COOH.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de:

2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etilamina;

2-{1-[(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etilamina;

{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

bencil-{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-3-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-indol;

1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-indol;

1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-3-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-indol;

bencil-{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}fenetilamina;

ácido 1-{2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}pirroldin-2-carboxílico;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metiletilamina;

(R)-2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metiletilamina;

(S)-2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metiletilamina;

2-[1-(2-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

{2-[1-(2-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}metilamina;

{2-[1-(2-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

{2-[1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

{2-[1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina;

2-[5-cloro-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-cloro-1-(6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-cloro-1-(2,6-dicloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-cloro-1-(2-cloro-benzo[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-6-metoxi-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-bromo-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[5-benciloxi-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-5-metil-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-6-metil-1H-indol-3-il]etilamina;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-7-metil-1H-indol-3-il]etilamina;

3-(2-amino-etil)-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-1H-indol-5-ol;

2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]etilamina;

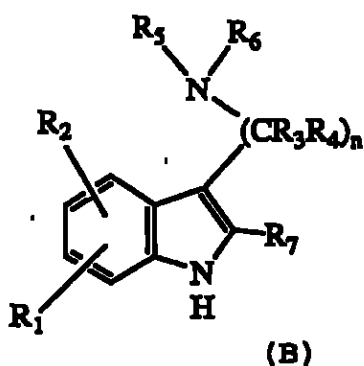
2-[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]etilamina;

los esteroisómeros de estos ; y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de formula (I) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o los estereoisómeros de este o las sales farmacéuticamente aceptable de este.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) como se definió en la reivindicación 1 que comprende uno de los siguientes:

a) reacción de un compuesto de formula (B) :



en donde n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definió en la reivindicación 1, con un agente de sulfonilante, acilante, carbamoilante o tiocarbamoilante adecuado que contiene el grupo :



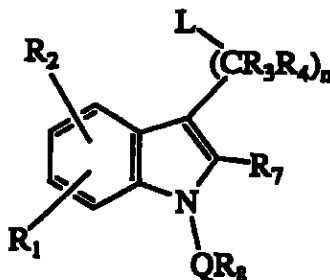
en donde R₈ es como se definió en la reivindicación 1 y Q es SO₂, CO, CONR₉ o CSNR₁₀; dichos reactivos protegidos sobre los sitios reactivos y/o sobre los grupos sustituyentes reactivos según se requiera, y removiendo cualquier grupo protector para producir un compuesto correspondiente de formula (I) ;

o

- b) remoción de un grupo de protección de un compuesto de formula (I) en el cual R_5 es reemplazado por un grupo protector, para producir un compuesto correspondiente de formula (I) en donde NR_5R_6 is $-NHR_6$;

o

- c) reacción de un compuesto de formula (C):



(C)

en donde Q n, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 y R_8 son como se definió en la reivindicación 1, y L es un grupo saliente como halógeno con una amina de formula HNR_5R_6 para producir un compuesto correspondiente de formula (I);

o

- d) conversión de un compuesto de formula (I) que tiene un grupo sustituyente reactivo a un compuesto diferente de formula (I);

o

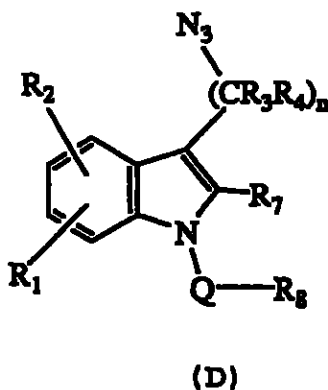
- e) conversión de un compuesto básico de formula (I) a una sal de adición de ácido o vice versa;

o

- f) aislamiento de un isómero de un compuesto de formula (I) de una mezcla de isómeros;

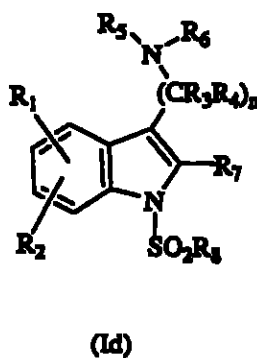
o

g) conversión de una azida de formula (D);



en donde Q, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ son como se definió aquí para dar un compuesto correspondiente de formula (I) en donde R₅ y R₆ son ambos H.

13. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula Id



Q es SO₂, CO, CONR₉ o CSNR₁₀;

n es un entero 2 o 3;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO₂R₁₂, CO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CNR₁₆NR₁₇R₁₈, SO_mR₁₉, NR₂₀R₂₁, OR₂₂, COR₂₃, o un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆,

cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente un grupo alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido, o R₅ y R₆ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;

R₇ es H, halógeno o un grupo alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₈ es un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13- miembros opcionalmente sustituido, que tiene un átomo de N en el puente de la molécula, y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

m es 0 o un entero 1 o 2;

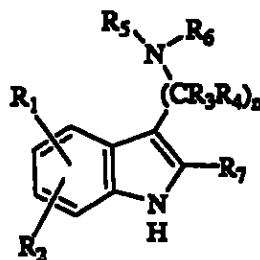
R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente H o un grupo alquiloC₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_{12} , R_{13} , y R_{19} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_{14} , R_{15} y R_{22} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o R_{20} y R_{21} pueden ser tomados juntos con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5- a 7- miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S

Cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de formula XVIII



(XVIII)

en donde n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definió anteriormente para la formula Id, con un cloruro de sulfonilo R_8SO_2Cl , en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un solvente.

143
140

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04053771 00000000 Folios: 142
Fecha (AMD): 2004-06-15 17:12:06
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [x] MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [X] 79
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2

COMPLETA ☒ [x] INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

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

COMPLETA ☐ [] INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

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

COMPLETA ☐ [] INCOMPLETA ☐ []

Firma Responsable _____

Fecha _____

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



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
WYETH

Oficio N° 07165

ASUNTO:	Radicación N°	04-55771
	Solicitud internacional	PCT/US02/40217
	Fecha inicio fase nacional	20/07/2004
	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, 30 JUL. 2004

202059