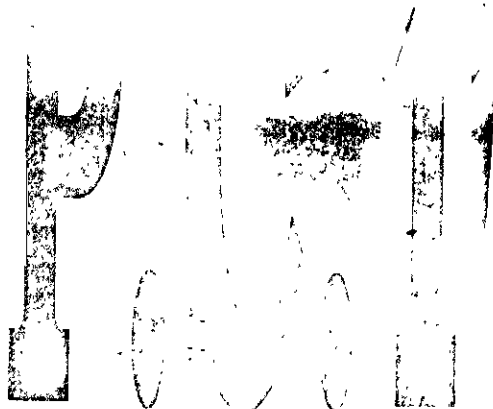


Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-94987

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "NUEVOS DERIVADOS DE OXINDOL PIRIDINA" _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/04 _____

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB** _____

DOMICILIO **SODERTALJE, SUECIA.** _____

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE** _____

T.P. 53.215
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. **23 SEP 2004** _____

55

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 04094987 00000000 Folios: 198
Fecha (AMB): 2004-09-23 17:19:55
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
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: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Sodertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje,
Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: **BERG, Stefan; HELLBERG, Sven; NYLÖF, Martin y XUE, Yafeng.**Dirección: AstraZeneca R & D Sodertälje, S-151 85 Sodertälje y AstraZeneca R
& D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE03/00508Fecha: 28/03/03Publicación Internacional No. WO 03/082853 A1Fecha: 09/10/03

⑥

Título (54) "NUEVOS DERIVADOS DE OXINDOL PIRIDINA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/0431/407

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

28/03/02

(31) Número de Solicitud

0200979-3

⑨

Comprobante de Pago No. 04 - 74.989Fecha: 22-08-04

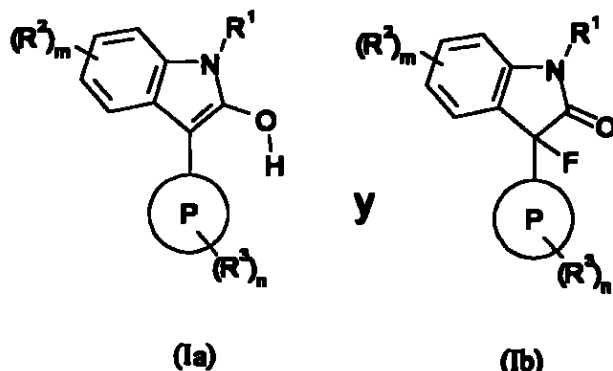
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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, Capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

Superalmudisilina I Comercial
Radicacion : 04054387 00000000 Folios: 198
Fecha (MM): 2004-09-23 17:19:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 74,999
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	24585990	22/09/2004	18,196,000.

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

14

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una
sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
signe, 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,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes y los registros, presentar oposiciones y
apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total
o parcialmente a los registros, 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 adicionalmente quedan
facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
son competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistir, percibir, conciliar 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 ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation
organized and existing under the laws of
Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, 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 and withdrawals, to draw up specifications;
to file amendments, to limit the scope of applications
and registrations, file oppositions; file cancellations
total or partially waive registrations, 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 additionally 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 conciliate, 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 ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for
protocolization of this document and for any other
attorney by any one of them conferred in our name
before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July, 2004,
at Macclesfield, England.

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domicillada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
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.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came
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

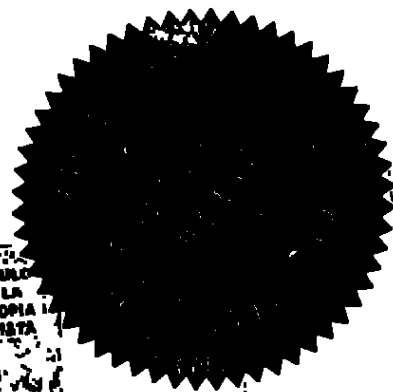
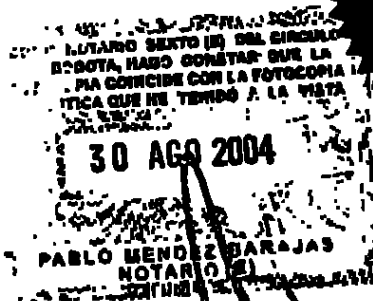
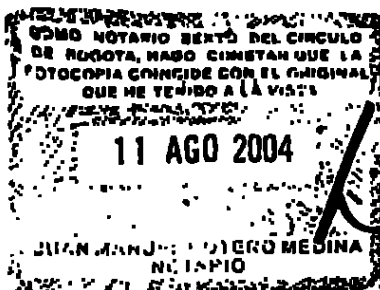
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
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.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Halg Elkerdjian
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G479981

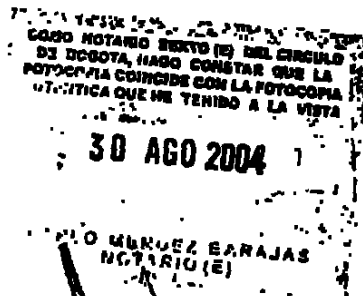
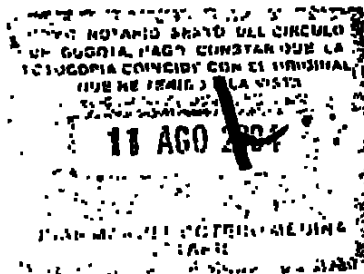
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLORED, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

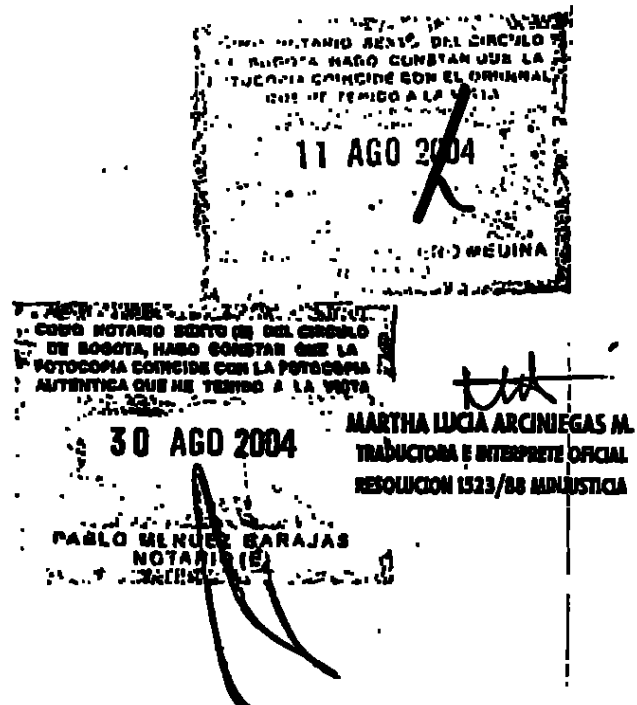
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



7

APOSTILLA

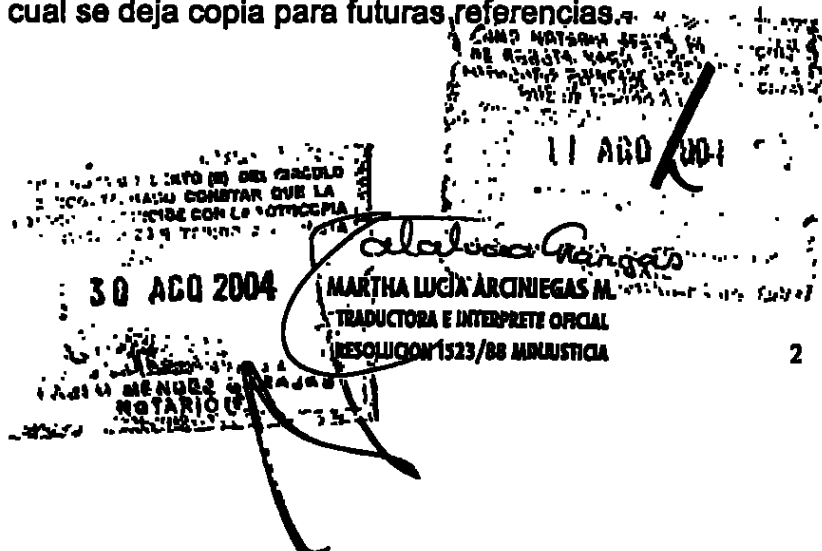
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por John Haig Erkserdjian
3. actuando como Notario Público
4. y lleva el sello/estampilla del Mencionado Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



7

Expediente No		04024987	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 TAMANO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte Final			

MINISTERIO DE

250168
Marta Arriaga
CON FISCALIA ADJUNTA EN EL
EJECUTIVO DE SERENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

UD EL ASUME
CIUDAD DEL TEXTO

2006

RECEPCION

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE NOTARIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 AGO 2004

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE NOTARIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 AGO 2004
DLO MINIST. D. ARAJAS
NOTARIO (B)
F. F. F. F. F.

de rivas
rayada
folios 11 y 12
est.

No. SOLICITUD
INTERNACIONAL :

PCT/SE03/00508

(51) INT. CL.: C07D 401/04

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

23-09-04

(71) SOLICITANTE: **ASTRAZENECA AB**

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 0200979-3

(72) INVENTOR/ES: **BERG, Stefan; HELLBERG, Sven; NYLÖF, Martin y XUE, Yafeng.**

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

28-03-02

(33) País:

SE

(74) REPRESENTANTE
LEGAL:

ALICIA LLOREDA RICAURTE

PCT SE03/00508 2003-08-28

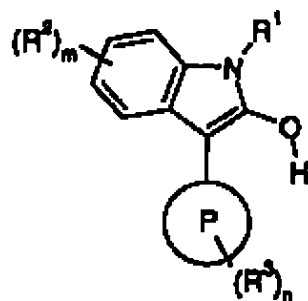
(54) TÍTULO:

**Publicación interna: WO 03/082858 A1 2003-10-09 .
"NUEVOS DERIVADOS DE OXINDOL PIRIDINA"**

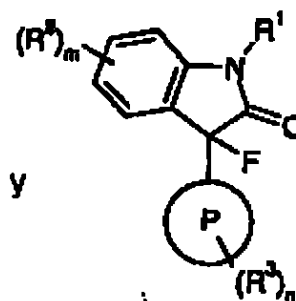
(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de formula Ia y Ib:



(Ia)



(Ib)

en donde:

P representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S de los cuales al menos un átomo es nitrógeno;

R¹ es hidrógeno;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} heteroarilo, CHO, alquilo $C_{0-6}OR^4$, Oalquilo $C_{1-6}OR^4$, alquilo $C_{0-6}SR^4$, Oalquilo $C_{1-6}SR^4$, (CO) R^4 , (CO) OR^4 , O(CO) R^4 , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo C_{1-6} ciano, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{1-6}CO_2R^4$, Oalquilo $C_{1-6}CO_2R^4$, O(CO) OR^4 , Oalquilo $C_{1-6}COR^4$, alquilo $C_{1-6}COR^4$, NR^4OR^5 , alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, Oalquilo $C_{1-6}CONR^4R^5$, Oalquilo $C_{1-6}NR^4(CO)R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4(CO)R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4(CO)NR^4R^5$, O(CO) NR^4R^5 , $NR^4(CO)OR^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, Oalquilo $C_{1-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4(SO_2)R^5$, Oalquilo $C_{1-6}NR^4(SO_2)R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO)NR^4R^5$, Oalquilo $C_{1-6}(SO)NR^4R^5$, SO_3R^4 , alquilo $C_{0-6}NR^4(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4(SO)R^5$, Oalquilo $C_{0-6}NR^4(SO)R^5$, Oalquilo $C_{0-6}SO_2R^4$, alquilo $C_{0-6}SO_2R^4$, alquilo $C_{0-6}SOR^4$, Oalquilo $C_{1-6}SOR^4$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; y en donde R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} ;

R^7 , R^8 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{1-6} ;

R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede estar saturado o insaturado o dicho fenilo o grupo heterocíclico 5-, 6- o 7- miembros puede opcionalmente estar fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} heteroarilo, alquilo $C_{1-6}NR^{14}R^{15}$

y un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede opcionalmente estar sustituido por un grupo Y;

R^5 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} heteroarilo y alquilo $C_{1-6}NR^{14}R^{15}$ y; en donde R^4 y R^5 pueden juntos formar un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y; y en donde cualquier alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo; y alquilo C_{0-6} heteroarilo definido bajo R^2 a R^5 puede estar sustituido por uno o más grupos Z;

R^{14} y R^{15} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} y en donde R^{14} y R^{15} pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y;

W y Z son seleccionados independientemente de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{16} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^{16}R^{17}$, $NR^{16}R^{17}$, $CONR^{16}R^{17}$, $NR^{16}(CO)R^{17}$, $O(CO)alquiloC_{1-6}$, $(CO)OalquiloC_{1-6}$, COR^{16} , $(SO_2)NR^{16}R^{17}$, SO_2R^{16} , SOR^{16} , $(CO)alquiloC_{1-6}NR^{16}R^{17}$, $(SO_2)alquiloC_{1-6}NR^{16}R^{17}$, un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, fenilo y heteroarilo, cuyo grupo heterocíclico, fenilo o heteroarilo puede opcionalmente estar sustituido por un grupo Y;

Y es seleccionado de oxo, nitro, CN, OR^{16} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^{16}R^{17}$, $NR^{16}R^{17}$, $CONR^{16}R^{17}$, $NR^{16}(CO)R^{17}$, $O(CO)alquiloC_{1-6}$, $(CO)OalquiloC_{1-6}$, COR^{16} , $(SO_2)NR^{16}R^{17}$, SO_2R^{16} , SOR^{16} , $(CO)alquiloC_{1-6}NR^{16}R^{17}$, $(SO_2)alquiloC_{1-6}NR^{16}R^{17}$, fenilo, alquilo C_{0-6} arilo y heteroarilo en donde el fenilo, alquilo C_{0-6} arilo y grupo heteroarilo puede estar

opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, CN, OR¹⁶, alquiloC₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquiloC₁₋₆ y en donde R¹⁶ y R¹⁷ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00508

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D 401/04, C07D 403/04, C07D 401/14, C07D 403/14, C07D 413/14,
A61K 31/404, A61K 31/4427, A61K 31/495

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)

IPC7: A61K

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

SE, DK, FI, NO clases como arriba

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

EPO-Interno, DATO WPI, CHEM.ABS.DATO, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 0125220 A1 (KINETIX PHARMACEUTICALS INC), 12 de Abril de 2001 (12.04.01), RN333730-27-1, 333728-93-1, página 89, No. 517, página 220, página 303, página 320, página 335, página 348, página 353, página 3 línea 1 – página 4, línea 2, las reivindicaciones ---	1-24, 34-39 41
X	WO 0210158 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 7 de Febrero de 2002 (07.02.02) ---	1-24, 34-39 41
X	WO 0071129 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 30 de Noviembre de 2000 (30.11.00), página 9, línea 28 – página 10, línea 6; página 13, línea 28 – página 14, línea 12; página 81, línea 25 – página 88, línea 2, las reivindicaciones ---	1-24, 34-39, 41

☒ en el recuadro c se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

12 de Agosto de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

19-08-2003

Nombre y dirección del correo de ISA

Oficina de Patentes Succa
Box 5055. S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

GERD STRANDELL/Els
Tel. No. +46 8 782 25 00

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1998)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00508

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	W0 0132653 A1 (CEPHALON, INC), 10 de Mayo de 2001 (10.05.01), página 14, línea 24 – línea 30; página 69, No. 297, página 80, las reivindicaciones —	1-24, 34-39 41
X	W0 9742187 A1 (ZENECA LIMITED), 13 de Noviembre de 1997 (13.11.97), página 2, línea 17 – página 3, línea 4; página 31, línea 20 – línea 29, las reivindicaciones —	1-12, 23, 31-41
A	STN International, File CHEMCATS, Acceso No. 2001.15770, 14 de Mayo de 2001, Pharma Library Collection, "Quinoxalinona, 3-(2-hidroxi-1H-indol-3-il)-", CAS Registro No. RN 312706-99-3 —	1-24, 34-39 41
A	STN International, File CAPLUS, Acceso CAPLUS No. 1967:516779, Documento No. 67:116779, Bruni, Paolo et al: "Cetonas cíclicas enolizables.I.Reacción con N-óxidos heteroaromáticos activados"; & Ann. Chim. (Roma) (1967), 57(6), 688-97 —	1-24, 34-39 41
A	EP 0667340 A1 (NEUROSEARCH A/S), 16 de Agosto de 1995 (16.08.95) — -----	1-24, 34-39 41

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00508

Caallla 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.: 18-22
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver hoja extra*
- 2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 13, 18 todo en parte
ver hoja extra**
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).

Caallla 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:
ver hoja extra

Forma PCT ISA 210 (continuación de primera página (I)) (Julio 1998)

- 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.: 1-24, 34-39, 41

- 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.

Forma PCT/ISA/210 (continuación de la hoja primera (I)) (Julio 1998)

* Las reivindicaciones 18-22 se relacionan con métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia o métodos de diagnóstico practicados al cuerpo humano o animal (Regla 39.1(iv)). Sin embargo, se ha ejecutado una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda se ha basado en supuestos efectos de los compuestos o composiciones. Estos supuestos efectos deben ser enfermedades o condiciones bien definidas.

** La expresión "condiciones asociadas con la actividad glicogénica en la síntesis de la quinasa beta-3" en las reivindicaciones 13 y 18 puede relacionarse con un número de diferentes desórdenes y condiciones, que esta expresión no puede definir claramente. Por lo tanto, la búsqueda se ha restringido principalmente a las enfermedades mencionadas en las reivindicaciones 19-22 y 14-17, respectivamente.

La Autoridad de Búsqueda Internacional considera que hay cuatro invenciones cubiertas por las reivindicaciones indicadas a continuación:

I: Las reivindicaciones 1-24, 34-39 y 41 en parte dirigidas a compuestos de acuerdo con las fórmulas Ia, Ib, XXVII y XXVIII, formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, uso, proceso e intermediarios para la preparación de los mismos.

II: Las reivindicaciones 25-27 y 41 en parte dirigidas a compuestos de acuerdo con la fórmula XXV y su uso como intermediarios.

III: Las reivindicaciones 28-30 y 41 en parte dirigidas a compuestos de acuerdo con la fórmula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII) y su uso como intermediarios.

IV: Las reivindicaciones 31-33, 40 y 41 en parte dirigidas a compuestos de acuerdo con la fórmula C (III, V, IX, XII, XIII) y tres compuestos especificados en la reivindicación 40 y su uso como intermediarios.

ISA ha llevado a cabo una búsqueda parcial que se relaciona con la invención I anteriormente mencionada.

El solicitante es invitado a pagar derechos adicionales para cada una de las invenciones II-IV como se indica anteriormente.

Se ha considerado que la presente solicitud contiene cuatro invenciones que no están unidas de tal forma que forman un solo concepto inventivo general, según lo requieren las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 del PCT por las siguientes razones:

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00508

De acuerdo con las Reglas 13.1 y 13.2, una solicitud internacional se relacionará con una invención únicamente o con un grupo de invenciones unidas por una o más de las mismas o con "características técnicas especiales" correspondientes, es decir características que definen una contribución que cada una de las invenciones hace sobre de la técnica anterior. Para cumplir con los requerimientos de unidad de invención, es necesario que los compuestos intermedios estén estrechamente interconectados con los productos finales así como con ellos mismos. Dicha estrecha conexión exige que la parte estructural esencial del producto final esté incorporada por el Intermediario. Sin embargo, a la presente solicitud le falta un solo concepto inventivo general con base en el principio anterior. Esto lleva a la presencia de los sujetos anteriormente mencionados, cada uno clasificado bajo su propio concepto inventivo restrictivo.

~~15~~

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00508

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
W0 0125220 A1	12/04/01	AU 1075401 A CA 2386218 A EP 1218360 A JP 2003511378 T	10/05/01 12/04/01 03/07/02 25/03/03
W0 0210158 A2	07/02/02	AU 9370201 A BR 0112965 A CA 2417277 A EP 1307447 A NO 20030328 A US 6479490 B US 2002052397 A US 2002188018 A	13/02/02 08/07/03 07/02/02 07/05/03 22/01/03 12/11/02 02/05/02 12/12/02
W0 0071129 A1	30/11/00	AU 4852400 A BR 0010482 A CA 2373990 A CN 1351498 T CZ 20014169 A EP 1183033 A IL 144977 D JP 2003500359 T NO 20015650 A	12/12/00 23/04/02 30/11/00 29/05/02 16/10/02 06/03/02 00/00/00 07/01/03 20/11/01
W0 0132653 A1	10/05/01	AU 1581101 A BG 106771 A BR 0015568 A CA 2389807 A CN 1387528 T CZ 20021569 A EP 1226141 A HU 0203203 A JP 2003513091 T NO 20022095 A SK 6172002 A TR 200201225 T US 6455525 B	14/05/01 31/03/03 10/06/03 10/05/01 25/12/02 12/03/03 31/07/02 28/02/03 08/04/03 11/06/02 09/01/03 00/00/00 24/09/02
W0 9742187 A1	13/11/97	AU 2647597 A EP 0912557 A,B GB 9707800 D JP 2000510115 T US 6265411 B ZA 9703844 A	26/11/97 06/05/99 00/00/00 08/08/00 24/07/01 06/11/97
EP 0667340 A1	16/08/95	JP 8034771 A US 5565580 A	06/02/96 15/10/96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 03/00508

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 401/04, C07D 403/04, C07D 401/14, C07D 403/14, C07D 413/14,
A61K 31/404,, A61K 31/4427, A61K 31/495
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)

IPC7: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, CHEM.ABS.DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0125220 A1 (KINETIX PHARMACEUTICALS INC), 12 April 2001 (12.04.01), RN333730-27-1, 333728-93-1, page 89, no. 517, page 220, page 303, page 320, page 335, page 348, page 353, page 3, line 1 - page 4, line 2, the claims	1-24,34-39, 41
X	WO 0210158 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 7 February 2002 (07.02.02)	1-24,34-39, 41
X	WO 0071129 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 30 November 2000 (30.11.00), page 9, line 28 - page 10, line 6; page 13, line 28 - page 14, line 12; page 81, line 25 - page 88, line 2, the claims	1-24,34-39, 41

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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

12 August 2003

Date of mailing of the international search report

19 -08- 2003

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

GERD STRANDELL/E1s
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00508

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0132653 A1 (CEPHALON, INC.), 10 May 2001 (10.05.01), page 14, line 24 - line 30; page 69, no. 297, page 80, the claims --	1-24, 34-39, 41
X	WO 9742187 A1 (ZENECA LIMITED), 13 November 1997 (13.11.97), page 2, line 17 - page 3, line 4; page 31, line 20 - line 29, the claims --	1-12, 23, 31-41
A	STN International, File CHEMCATS, accession no. 2001:15770, 14 May 2001, Pharma Library Collection, "2(1H)-Quinoxalinone, 3-(2-hydroxy-1H-indol-3-yl)-", CAS Registry No RN 312706-99-3 --	1-24, 34-39, 41
A	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1967:516779, Document no. 67:116779, Bruni, Paolo et al: "Enolizable cyclic ketones. I. Reaction with activated heteroaromatic N-oxides"; & Ann. Chim. (Rome) (1967), 57(6), 688-97 --	1-24, 34-39, 41
A	EP 0667340 A1 (NEUROSEARCH A/S), 16 August 1995 (16.08.95) ----- --	1-24, 34-39, 41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/00508

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.: 18-22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see extra sheet*
2. ☒ Claims Nos.: 13, 18 all in part
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see extra sheet**
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

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:

see extra sheet

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.: 1-24, 34-39, 41

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/00508

*Claims 18-22 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions. These alleged effects must be well defined diseases or conditions.

**The expression "conditions associated with glycogen synthase kinase-3" in claims 13 and 18 may relate to a number of different disorders and conditions, which can not be clearly defined by this expression. Thus, the search has mainly been restricted to the diseases mentioned in claims 19-22 and 14-17, respectively.

The International Search Authority considers that there are four inventions covered by the claims indicated as follows:

I: Claims 1-24, 34-39 and 41 in part directed to compounds according to formulae Ia, Ib, XXVII and XXVIII, pharmaceutical formulations comprising these compounds, use, process and intermediates for the preparation thereof.

II: Claims 25-27 and 41 in part directed to compounds according to formula XXV and their use as intermediates.

III: Claims 28-30 and 41 in part directed to compounds according to formula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII) and their use as intermediates.

IV: Claims 31-33, 40 and 41 in part directed to compounds according to formula C (III, V, IX, XII, XIII) and three compounds specified in claim 40 and their use as intermediates.

The ISA has carried out a partial search which relates to the invention I mentioned above.

The applicant is invited to pay additional fees for each of the inventions II-IV as listed above.

The present application has been considered to contain four inventions which are not linked such that they form a single general inventive concept, as required by Rules 13.1, 13.2 and 13.3 PCT for the following reasons:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/00508

According to Rules 13.1 and 13.2, an international application shall relate to one invention only or to a group of inventions linked by one or more of the same or corresponding "special technical features", i.e. features that define a contribution which each of the inventions makes over the prior art. In order to fulfil the requirements of unity of invention, it is necessary that the intermediate compounds are closely interconnected with the end products as well as with themselves. Such close connection requires that the essential structural part of the end product is incorporated by the intermediate. However, the present application lacks a single general inventive concept based on the above principle. This leads to the presence of the subjects listed above, each falling under its own restricted inventive concept.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/07/03

International application No.

PCT/SE 03/00508

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	0125220	A1	12/04/01	AU	1075401 A	10/05/01
				CA	2386218 A	12/04/01
				EP	1218360 A	03/07/02
				JP	2003511378 T	25/03/03
WO	0210158	A2	07/02/02	AU	9370201 A	13/02/02
				BR	0112965 A	08/07/03
				CA	2417277 A	07/02/02
				EP	1307447 A	07/05/03
				NO	20030328 A	22/01/03
				US	6479490 B	12/11/02
				US	2002052397 A	02/05/02
				US	2002188018 A	12/12/02
WO	0071129	A1	30/11/00	AU	4852400 A	12/12/00
				BR	0010482 A	23/04/02
				CA	2373990 A	30/11/00
				CN	1351498 T	29/05/02
				CZ	20014169 A	16/10/02
				EP	1183033 A	06/03/02
				IL	144977 D	00/00/00
				JP	2003500359 T	07/01/03
				NO	20015650 A	20/11/01
WO	0132653	A1	10/05/01	AU	1581101 A	14/05/01
				BG	106771 A	31/03/03
				BR	0015568 A	10/06/03
				CA	2389807 A	10/05/01
				CN	1387528 T	25/12/02
				CZ	20021569 A	12/03/03
				EP	1226141 A	31/07/02
				HU	0203203 A	28/02/03
				JP	2003513091 T	08/04/03
				NO	20022095 A	11/06/02
				SK	6172002 A	09/01/03
				TR	200201225 T	00/00/00
				US	6455525 B	24/09/02
WO	9742187	A1	13/11/97	AU	2647597 A	26/11/97
				EP	0912557 A,B	06/05/99
				GB	9707800 D	00/00/00
				JP	2000510115 T	08/08/00
				US	6265411 B	24/07/01
				ZA	9703844 A	06/11/97
EP	0667340	A1	16/08/95	JP	8034771 A	06/02/96
				US	5565580 A	15/10/96

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

9 de Octubre de 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/082853 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/04,
403/04, 401/14, 403/14, 413/14, A61K 31/404, 31/4427,
31/495

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE03/00508

(22) Fecha de Registro Internacional: 28 de Marzo de 2003
(28.03.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
0200979-3 28 de Marzo de 2002 (28.03.2002) SE

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB
[SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente): BERG, Stefan [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). HELLBERG, Sven
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje
(SE). NYLÖF, Martin [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). XUE, Yafeng [CN/SE]
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) AGENTE; GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(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, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

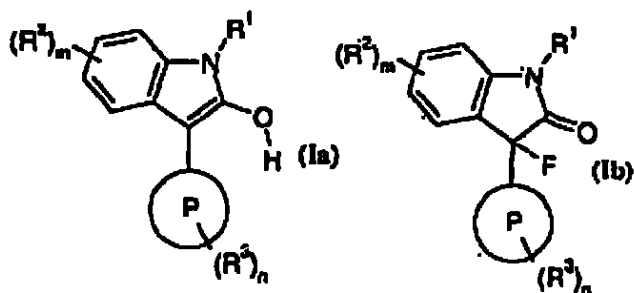
(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
eucroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR) patente OAPI (BF, BJ,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

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

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

(54) Título: "NUEVOS COMPUESTOS"



(57) Resumen: La invención proporciona nuevos
compuestos de fórmula Ia y Ib: así como un proceso para
su preparación y nuevos intermediarios usados en dicho
proceso, las formulaciones farmacéuticas que contienen
dichos compuestos terapéuticamente activos y al uso de
dichos compuestos activos en terapia.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082853 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04,
403/04, 401/14, 403/14, 413/14, A61K 31/404, 31/4427,
31/495SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE03/00508

(22) International Filing Date: 28 March 2003 (28.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0200979-3 28 March 2002 (28.03.2002) SE(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERG, Ste-
fan [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151
85 Södertälje (SE). HELLBERG, Sven [SE/SE]; As-
traZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).
NYLÖF, Martin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje,
S-151 85 Södertälje (SE). XUE, Yafeng [CN/SE]; As-
traZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AB, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KI, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

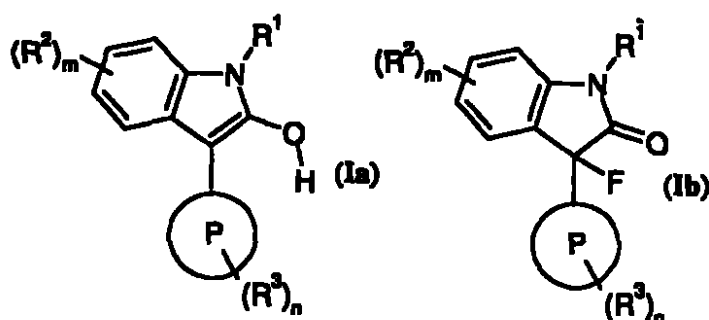
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(34) Title: NEW COMPOUNDS

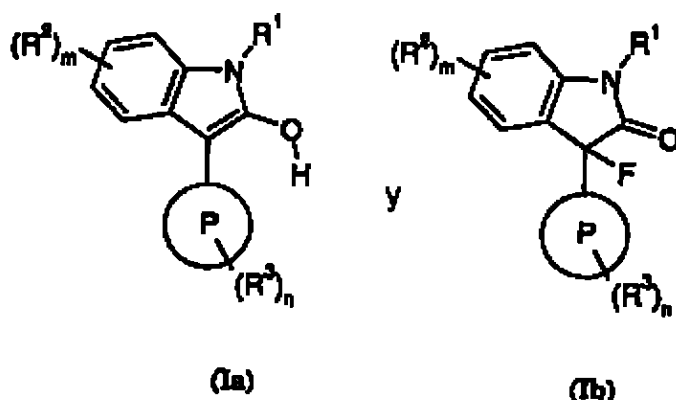


(57) Abstract: The present invention
provides new compounds of formula Ia and
Ib: as well as a process for their preparation
and new intermediates used therein,
pharmaceutical formulations containing said
therapeutically active compounds and to the
use of said active compounds in therapy.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula Ia y Ib:



en donde:

P representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S de los cuales al menos un átomo es nitrógeno;

R¹ es hidrógeno;

R² y R³ son independientemente seleccionados de halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquiloC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₀₋₆arilo, alquiloC₀₋₆heteroarilo, CHO, alquiloC₀₋₆OR⁴, OalquiloC₁₋₆OR⁴, alquiloC₀₋₆SR⁴, OalquiloC₁₋₆SR⁴, (CO)R⁴, (CO)OR⁴, O(CO)R⁴, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OalquiloC₁₋₆ciano, alquiloC₀₋₆ciano, alquiloC₁₋₆CO₂R⁴, OalquiloC₁₋₆CO₂R⁴, O(CO)OR⁴, OalquiloC₁₋₆COR⁴, alquiloC₁₋₆COR⁴, NR⁴OR⁵, alquiloC₀₋₆NR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆CONR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆CONR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆NR⁴(CO)R⁵, alquiloC₀₋₆NR⁴(CO)R⁵, alquiloC₀₋₆NR⁴(CO)NR⁴R⁵, O(CO)NR⁴R⁵, NR⁴(CO)OR⁵, alquiloC₀₋₆(SO₂)NR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆(SO₂)NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆NR⁴(SO₂)R⁵, OalquiloC₁₋₆NR⁴(SO₂)R⁵, alquiloC₀₋₆(SO)NR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆(SO)NR⁴R⁵, SO₃R⁴, alquiloC₀₋₆NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆NR⁴(SO)R⁵, OalquiloC₀₋₆NR⁴(SO)R⁵, OalquiloC₀₋₆SO₂R⁴, alquiloC₀₋₆SO₂R⁴, alquiloC₀₋₆SOR⁴, OalquiloC₁₋₆SOR⁴, y un grupo X¹R⁶, en donde X¹ es un enlace directo, O, CONR⁷R⁸, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹ o NR¹²R¹³; y en donde R⁶ está enlazado a R⁸, R¹⁰, R¹¹ y R¹³;

27

R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{1-6} ;

R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede estar saturado o insaturado o dicho fenilo o grupo heterocíclico 5-, 6- o 7- miembros puede opcionalmente estar fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} heteroarilo, alquilo $C_{1-6}NR^{14}R^{15}$ y un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede opcionalmente estar sustituido por un grupo Y;

R^5 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} heteroarilo y alquilo $C_{1-6}NR^{14}R^{15}$ y; en donde R^4 y R^5 pueden juntos formar un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y; y en donde cualquier alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo; y alquilo C_{0-6} heteroarilo definido bajo R^2 a R^5 puede estar sustituido por uno o más grupos Z;

R^{14} y R^{15} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} y en donde R^{14} y R^{15} pueden formar juntos un

28

28

grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y;

W y Z son seleccionados independientemente de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{16} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} ilcoalquilo C_{3-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^{16}R^{17}$, $NR^{16}R^{17}$, $CONR^{16}R^{17}$, $NR^{16}(CO)R^{17}$, $O(CO)alquiloC_{1-6}$, $(CO)OalquiloC_{1-6}$, COR^{16} , $(SO_2)NR^{16}R^{17}$, SO_2R^{16} , SOR^{16} , $(CO)alquiloC_{1-6}NR^{16}R^{17}$, $(SO_2)alquiloC_{1-6}NR^{16}R^{17}$, un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, fenilo y heteroarilo, cuyo grupo heterocíclico, fenilo o heteroarilo puede opcionalmente estar sustituido por un grupo Y;

Y es seleccionado de oxo, nitro, CN, OR^{16} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} ilcoalquilo C_{3-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^{16}R^{17}$, $NR^{16}R^{17}$, $CONR^{16}R^{17}$, $NR^{16}(CO)R^{17}$, $O(CO)alquiloC_{1-6}$, $(CO)OalquiloC_{1-6}$, COR^{16} , $(SO_2)NR^{16}R^{17}$, SO_2R^{16} , SOR^{16} , $(CO)alquiloC_{1-6}NR^{16}R^{17}$, $(SO_2)alquiloC_{1-6}NR^{16}R^{17}$, fenilo, alquilo C_{0-6} arilo y heteroarilo en donde el fenilo, alquilo C_{0-6} arilo y grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, CN, OR^{16} , alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R^{16} y R^{17} son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo C_{1-6} y en donde R^{16} y R^{17} pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde P es un anillo heteroaromático de 6- miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde P es piridina.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde P es pirimidina.
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula Ia.
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R² y R³ son independientemente seleccionados de: halógeno, nitro, alquiloC₀₋₆, heteroarilo, trifluorometilo, alquiloC₀₋₆ciano, alquiloC₀₋₆NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆CONR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆(SO₂)NR⁴R⁵, y un grupo X¹R⁶, en donde X¹ es un enlace directo; R⁶ es un grupo heterocíclico de 5- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, y cuyo grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes W, preferiblemente alquiloC₁₋₆; m es 0, 1, 2; y n es 1 o 2.
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde: R⁴ es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquiloC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₀₋₆arilo, alquiloC₀₋₆heteroarilo, alquiloC₁₋₆NR¹⁴R¹⁵ y un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y;
- R⁵ es seleccionado de hidrógeno, alquiloC₁₋₆; en donde R⁴ y R⁵ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente por un grupo Y; y en donde cualquier alquiloC₁₋₆, alquiloC₀₋₆arilo definido bajo R² a R⁵ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;
- R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente alquiloC₁₋₆ y en donde R¹⁴ y R¹⁵ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;
- Z es independientemente seleccionado de halógeno, alquiloC₁₋₆, CN, NR¹⁶R¹⁷;

30

Y es seleccionado de alquiloC₁₋₆, alquiloC₀₋₆arilo, NR¹⁶R¹⁷, fenilo, en donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con nitro y trifluorometilo;

R¹⁶ y R¹⁷ son alquiloC₁₋₆ y en donde R¹⁶ y R¹⁷ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y reivindicaciones 5 a 7, en donde P es piridina; R² es CN; R³ es alquiloC₀₋₆NR⁴R⁵; en donde R⁴ y R⁵ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.

9. Un compuesto que es:

2-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]isonicotinamida;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{6-(2-morfolin-4-iletoxi)pirimidin-4-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilnicotinamida;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

32

Clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida;

2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil)piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-[5-(azetidín-1-ilmetil)piridin-2-il]-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-[(4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-[[(2-cianoetil)(etil)amino]metil]piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-[[(4-clorobencil)(metil)amino]metil]piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-[[(2-furilmetil)(metil)amino]metil]piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-[metil(fenil)amino]metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

32

2-hidroxi-3-{5-[(3-metilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-{[ciclohexil(metil)amino]metil}piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 6-cloro-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;

3-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 6-bromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-6-carbonitrilo;

clorhidrato de 5-bromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 5,6-dibromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-fluoro-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-2-oxoindolin-6-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-bencilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 2-hidroxi-3-(5-{[4-(3-metilbutil)piperazin-1-il]sulfonil}piridin-2-il)-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

34

3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-piridin-3-il-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-tien-2-il-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[3-bromo-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1*H*-indol-6-carbonitrilo;

clorhidrato de *N*-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)nicotinamida;

clorhidrato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-morfolin-4-iletil)nicotinamida;

clorhidrato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)nicotinamida;

clorhidrato de 5-nitro-3-[5-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de *N*-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]-6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)nicotinamida;

fumarato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolindil-1-iletil)nicotinamida;

34

fumarato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)nicotinamida;

clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]piridin-3-sulfonamida;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-etilpiridin-3-sulfonamida;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[1-etilpirrolidin-2-il)metil]piridin-3-sulfonamida;

fumarato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-il)sulfonil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1*H*-indol-2-ol;

fumarato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(1,3-tiazol-4-il)-1*H*-indol-2-ol;

3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(1,3-oxazol-5-il)-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

10. Una formulación farmacéutica que contiene como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de

~~35~~

35

las reivindicaciones 1 a 9, en asociación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

11. La formulación farmacéutica según la reivindicación 10 para uso en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

12. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.

13. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia Frontotemporal del Tipo Parkinson, complejo Parkinson-demencia de Guam, demencia de VIH, enfermedades asociadas con patologías de enredo neurofibrilar y demencia pugilística.

15. El uso de un compuesto según la reivindicación 14, en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

16. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, ataque, trauma craneano y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, desordenes afectivos, depresión, esquizofrenia, desordenes cognitivos, pérdida de cabello y medicación contraceptiva.

17. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de estados pre-demenciales, Daño cognoscitivo leve, Daño de Memoria

37

asociado con la edad, Disminución cognitiva asociada con la edad, daño cognitivo sin demencia, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, falta de memoria en la vejez, daño de memoria y daño cognitivo, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy y alopecia androgenética.

18. Un método de prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3, que comprende la administración a un mamífero, incluyendo al hombre, en necesidad de dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula Ia o Ib como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

19. Un método para la prevención y/o tratamiento de demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia Frontotemporal del Tipo Parkinson, complejo Parkinson-demencia de Guam, demencia de VIH, enfermedades asociadas con patologías de enredo neurofibrilar y demencia pugilística, que comprende la administración a un mamífero, incluyendo al hombre, en necesidad de dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula Ia o Ib como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

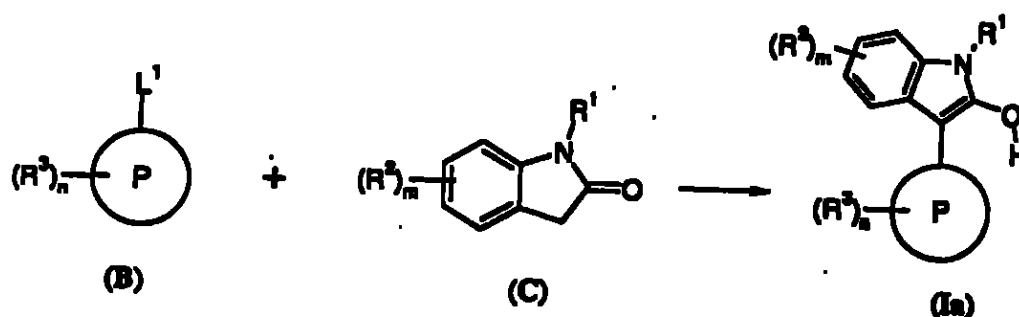
20. El método según la reivindicación 19, en donde la enfermedad es la Enfermedad de Alzheimer.

21. Un método para la prevención y/o tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefálico, perlesía supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, ataque, trauma craneano y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, desordenes afectivos, depresión, esquizofrenia, desordenes cognitivos, pérdida de cabello y medicación contraceptiva, que comprende la administración a un mamífero, incluyendo al hombre, en necesidad de dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula Ia o Ib como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

22. Un método para la prevención y/o tratamiento de estados pre-demenciales, Daño cognositivo leve, Daño de Memoria asociado con la edad, Disminución cognitiva asociada con la edad, Daño cognitivo sin demencia, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, Mala memoria en la vejez, daño de memoria y daño cognitivo, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy y alopecia androgenética, que comprende la administración a un mamífero, incluyendo al hombre, en necesidad de dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula Ia o Ib como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

23. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula Ia según la reivindicación 1, que comprende:

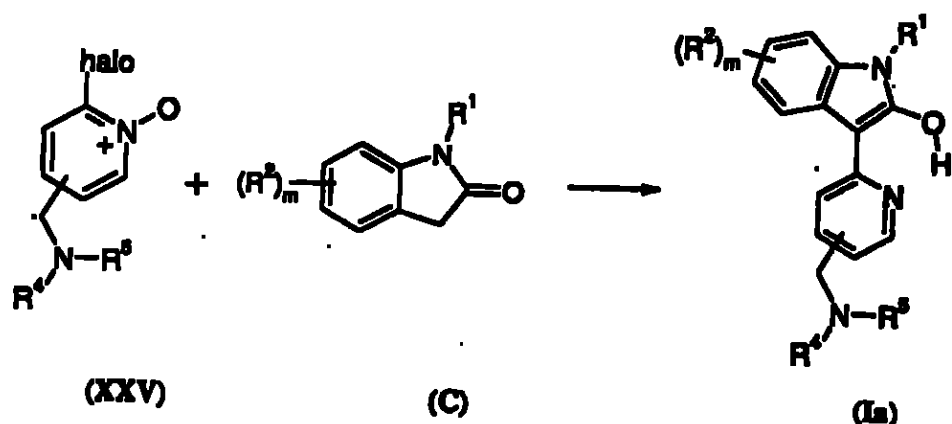
a) reacción de un compuesto de formula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII), en donde L^1 es un grupo saliente como halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, con un compuesto de formula C (e.g., compuestos de formula III, V, IX, XII, XIII); en donde R^1 , R^2 y m son como se definió en la reivindicación 1, para formar un compuesto de formula Ia;



en un solvente apropiado, a una temperatura entre +10 °C y +150 °C.

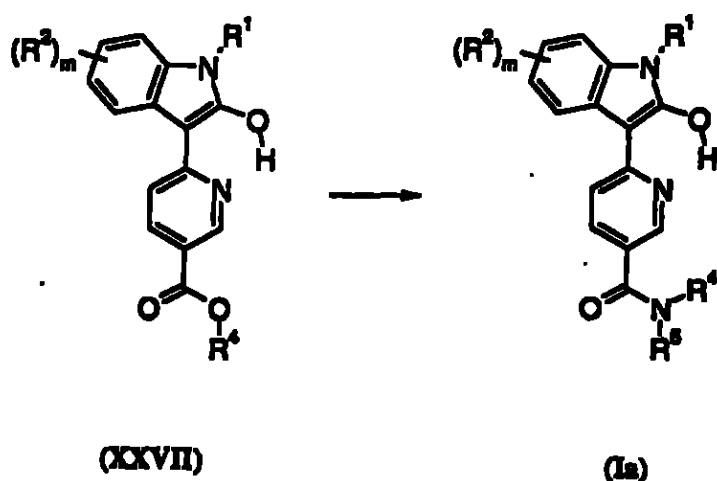
b) reacción de un compuesto de formula XXV, en donde halo es halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, con un compuesto de formula C (e.g., compuestos de formula III, V, IX, XII, XIII); en donde R^1 , R^2 y m son como se definió en la reivindicación 1, para formar un compuesto de formula Ia;

38



en un solvente apropiado, a una temperatura entre +10 °C y +150 °C.

c) reacción de un compuesto de formula XXVII, en donde R^4 es alquilo C_{1-6} , con la amina HNR^4R^5 apropiada, para formar un compuesto de formula Ia;



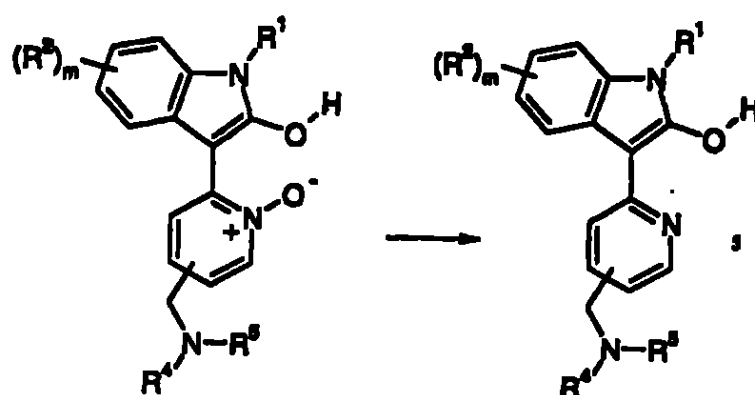
Llevada a cabo mediante:

i) la reacción de un compuesto de formula XXVII con la amina apropiada R^4R^5NH en un solvente apropiado, en presencia de un reactivo adecuado, a una temperatura de reacción entre 0°C y reflujo, o

ii) la reacción de un compuesto de formula XXVII con la amina apropiada R^4R^5NH pura, con o sin una base adecuada, a una temperatura entre -20°C y +150°C.

d) reducción del óxido de N en el compuesto de formula XXVIII para formar un compuesto de formula Ia;

48



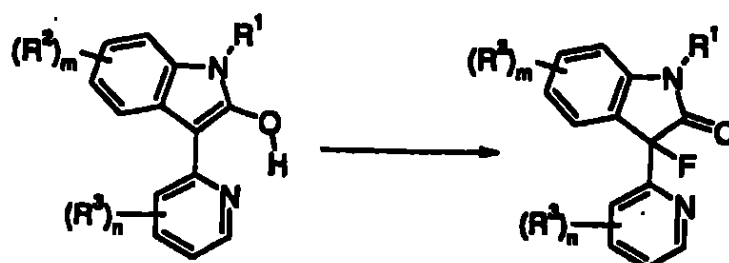
(XXVIII)

(Ia)

usando un reactivo adecuado en un solvente adecuado a una temperatura entre 0°C y +100°C.

24. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula Ib según la reivindicación 1, que comprende:

fluoración de un compuesto de formula Ia para formar un compuesto de formula Ib;

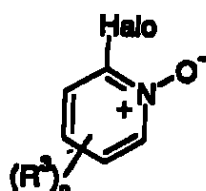


(Ia)

(Ib)

en un solvente apropiado en presencia de un reactivo de fluoración adecuado, y una base adecuada a una temperatura entre -40°C y +80°C.

25. Un compuesto según la formula XXV



(XXV)

40

en donde:

halo es halógeno; R^3 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

26. Un compuesto según la reivindicación 25, en donde R^3 es alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$; y n es 1.

27. Un compuesto que es:

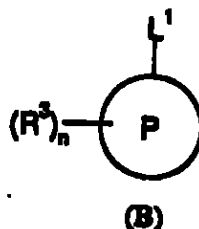
- 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-metilpiperazina;
- 2-cloro-5-(morfolin-4-ilmetil)piridin 1-óxido;
- 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin 1-óxido;
- 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-metil-1,4-diazepan;
- 2-cloro-5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido;
- 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 2-cloro-5-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido;
- 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-fenilpiperazina;
- 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
- 3-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil](etil)amino]propanonitrilo;
- N-(4-clorobencil)-N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-metilamina;
- N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-(2-furilmetil)-N-metilamina;
- N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-metil-N-fenilamina;
- 5-(azetidin-1-ilmetil)-2-cloropiridina 1-óxido;
- 2-cloro-5-[(3-metilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido;
- N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-ciclohexil-N-metilamina;

42

41

2-cloro-5-(piperidin-1-ilmetil)piridin 1-óxido;

28. Un compuesto según la formula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII)



en donde P representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S de los cuales, al menos un átomo es seleccionado de nitrógeno, y L^1 es un grupo saliente como un halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo; en donde R^3 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

29. Un compuesto según la reivindicación 28, en donde P es un anillo de piridina o pirimidina y L^1 es un grupo saliente como un halógeno, e.g., cloro; en donde R^3 es seleccionado de alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$ y alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, n es 1;

30. Un compuesto que es:

2-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]isonicotinamida;

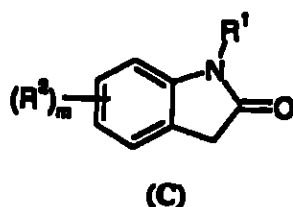
1-(2-cloroisonicotinoil)-4-metilpiperazina;

43

42

6-cloro-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-isonicotinamida;
 4-{2-[(6-cloropirimidin-4-il)oxo]etil}morfolina;
 1-bencil-4-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]piperazina;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-(3-metilbutil)piperazina;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-isopropilpiperazina;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-etilpiperazina;
 1-[(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metilpiperazina;
 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2-pirrolidin-1-ilet)piridin-3-sulfonamida;
 6-cloro-*N*-[2-(dimetilamino)etil]piridin-3-sulfonamida;
 6-cloro-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-etilpiridin-3-sulfonamida;
 6-cloro-*N*-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piridin-3-sulfonamida;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan;
 4-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]morfolina;

31. Un compuesto según la fórmula C (III, V, IX, XII, XIII)



en donde:

R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

24

43

32. Un compuesto según la reivindicación 31, en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo; R^6 es un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S; m es 1 o 2.

33. Un compuesto que es:

5,6-dibromo-1,3-dihidroindol-2-ona;

5-piridin-3-il-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

5-tien-2-il-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

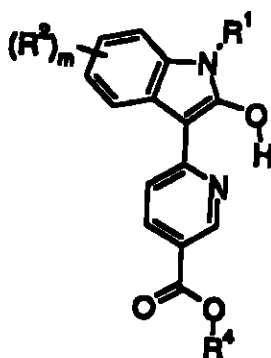
5-(2-furil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

5-(1,3-oxazol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

5-(1,3-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

34. Un compuesto según la formula XXVII



(XXVII)

en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N,

45

44

O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

35. Un compuesto según la reivindicación 34, R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de nitro y ciano; m es 1.

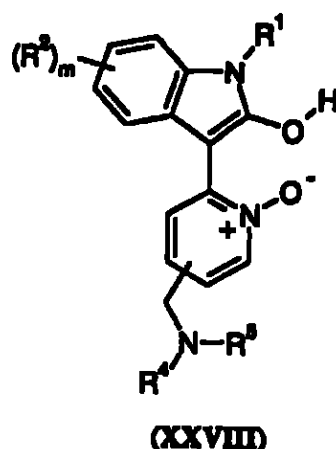
36. Un compuesto que es:

etil 6-(2-hidroxi-5-nitro-1H-indol-3-il)nicotinato;

etil 6-(2-hidroxi-5-ciano-1H-indol-3-il)nicotinato;

como una base libre o una sal de estos.

37. Un compuesto según la formula XXVIII



en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

46

45

38. Un compuesto según la reivindicación 37, en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo; R^6 es un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S; m es 1.

39. Un compuesto que es:

3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-5-piridin-3-il-1*H*-indol-2-ol;

3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-5-tien-2-il-1*H*-indol-2-ol;

5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

como una base libre o una sal de estos.

40. Un compuesto que es:

5-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona;

2-oxoindolin-5-carbaldehído;

5-(cloroacetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona;

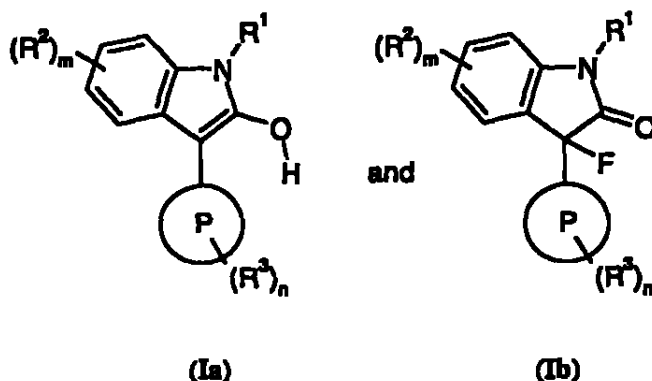
como una base libre o una sal de estos.

41. El uso de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 40 para la preparación de un compuesto de fórmula Ia o Ib como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

47

CLAIMS

1. A compound of formula Ia and Ib:



wherein:

P represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing one or two heteroatoms selected independently from N, O and S of which at least one atom is nitrogen;

10 R^1 is hydrogen;

R^2 and R^3 are independently selected from halogen, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{0-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl, C_{0-6} alkylheteroaryl, CHO, C_{0-6} alkylOR⁴, OC₁₋₆alkylOR⁴, C_{0-6} alkylSR⁴, OC₁₋₆alkylSR⁴, (CO)R⁴, (CO)OR⁴, O(CO)R⁴, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, OC₁₋₆alkylcyano, C_{0-6} alkylcyano, C_{1-6} alkylCO₂R⁴, OC₁₋₆alkylCO₂R⁴, O(CO)OR⁴, OC₁₋₆alkylCOR⁴, C_{1-6} alkylCOR⁴, NR⁴OR⁵, C_{0-6} alkylNR⁴R⁵, OC₁₋₆alkylNR⁴R⁵, C_{0-6} alkylCONR⁴R⁵, OC₁₋₆alkylCONR⁴R⁵, OC₁₋₆alkylNR⁴(CO)R⁵, C_{0-6} alkylNR⁴(CO)R⁵, C_{0-6} alkylNR⁴(CO)NR⁴R⁵, O(CO)NR⁴R⁵, NR⁴(CO)OR⁵, C_{0-6} alkyl(SO₂)NR⁴R⁵, OC₁₋₆alkyl(SO₂)NR⁴R⁵, C_{0-6} alkylNR⁴(SO₂)R⁵, OC₁₋₆alkylNR⁴(SO₂)R⁵, C_{0-6} alkyl(SO)NR⁴R⁵, OC₁₋₆alkyl(SO)NR⁴R⁵, SO₃R⁴, C_{0-6} alkylNR⁴(SO₂)NR⁴R⁵, C_{0-6} alkylNR⁴(SO)R⁵, OC₀₋₆alkylNR⁴(SO)R⁵, OC₀₋₆alkylSO₂R⁴, C_{0-6} alkylSO₂R⁴, C_{0-6} alkylSOR⁴, OC₁₋₆alkylSOR⁴ and a group X¹R⁶, wherein X¹ is a direct bond, O, CONR⁷R⁸, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹ or NR¹²R¹³; and wherein R⁶ is linked to R⁸, R¹⁰, R¹¹ and R¹³;

47

R^7 , R^9 and R^{12} each independently are hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^8 , R^{10} , R^{11} and R^{13} are C_{1-6} alkyl;

5 R^6 is phenyl or a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S, which heterocyclic group may be saturated or unsaturated or said phenyl or 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group may optionally be fused with a 5- or 6-membered saturated or unsaturated ring containing atoms
10 selected independently from C, N, O and S and which phenyl or heterocyclic group may be substituted with one or two substituents selected from W;

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

15 n is 0, 1, 2, 3 or 4;

R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{0-6} alkyl/ C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl, C_{0-6} alkylheteroaryl, C_{1-6} alkyl/ $NR^{14}R^{15}$ and a 5- or 6-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S,
20 wherein said heterocyclic group may optionally be substituted by a group Y;

R^5 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{0-6} alkyl/ C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl, C_{0-6} alkylheteroaryl and C_{1-6} alkyl/ $NR^{14}R^{15}$ and; wherein R^4 and R^5 may together form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group containing one or more
25 heteroatoms selected independently from N, O and S, wherein said heterocyclic group may optionally be substituted by a group Y; and wherein any C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{0-6} alkyl/ C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl and; C_{0-6} alkylheteroaryl defined under R^2 to R^5 may be substituted by one or more group Z;

30 R^{14} and R^{15} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and C_{0-6} alkyl/ C_{3-6} cycloalkyl and wherein R^{14} and R^{15} may together form a 5- or 6-membered heterocyclic

7

48

group containing one or more heteroatoms, selected independently from N, O and S, wherein said heterocyclic group may optionally be substituted by a group Y;

W and Z are independently selected from oxo, halogen, nitro, CN, OR¹⁶, C₁₋₆alkyl, C₀₋₆alkylaryl, C₀₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, OC₁₋₆alkylNR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶R¹⁷, CONR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶(CO)R¹⁷, O(CO)C₁₋₆alkyl, (CO)OC₁₋₆alkyl, COR¹⁶, (SO₂)NR¹⁶R¹⁷, SO₂R¹⁶, SOR¹⁶, (CO)C₁₋₆alkylNR¹⁶R¹⁷, (SO₂)C₁₋₆alkylNR¹⁶R¹⁷, a 5- or 6-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S, phenyl and heteroaryl, which heterocyclic group, phenyl or heteroaryl may optionally be substituted by a group Y;

Y is selected from oxo, halogen, nitro, CN, OR¹⁶, C₁₋₆alkyl, C₀₋₆alkylaryl, C₀₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, OC₁₋₆alkylNR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶R¹⁷, CONR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶(CO)R¹⁷, O(CO)C₁₋₆alkyl, (CO)OC₁₋₆alkyl, COR¹⁶, (SO₂)NR¹⁶R¹⁷, SO₂R¹⁶, SOR¹⁶, (CO)C₁₋₆alkylNR¹⁶R¹⁷, (SO₂)C₁₋₆alkylNR¹⁶R¹⁷, phenyl, C₀₋₆alkylaryl and heteroaryl wherein the phenyl, C₀₋₆alkylaryl and heteroaryl group may be optionally substituted with halogen, nitro, CN, OR¹⁶, C₁₋₆alkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy;

R¹⁶ and R¹⁷ are independently selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl and wherein R¹⁶ and R¹⁷ may together form a 5- or 6-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms, selected independently from N, O and S; as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein P is a 6-membered heteroaromatic ring containing one or two nitrogen atoms.

3. The compound according to claim 1, wherein P is pyridine.

4. The compound according to claim 1, wherein ring P is pyrimidine.

50

49

5. The compound according to any one of claims 1 to 4, said compound being a compound of Formula Ia.

6. The compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R^2 and R^3 are
 5 independently selected from: halogen, nitro, C_{0-6} alkylheteroaryl, trifluoromethyl, C_{0-6} alkylcyano, C_{0-6} alkylNR⁴R⁵, C_{0-6} alkylCONR⁴R⁵, OC₁₋₆alkylNR⁴R⁵, C_{0-6} alkyl(SO₂)NR⁴R⁵, and a group X¹R⁶, wherein X¹ is a direct bond; R⁶ is a 5-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S, and which heterocyclic group may be substituted with one or two substituents W, preferably C₁₋₆alkyl;
 10 m is 0, 1, 2; and n is 1 or 2.

7. The compound according to any one of claims 1 to 6, wherein:

R⁴ is independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C_{0-6} alkylC₃₋₆cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl, C_{0-6} alkylheteroaryl, C₁₋₆alkylNR¹⁴R¹⁵ and a 5- or 6-membered heterocyclic
 15 group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S, wherein said heterocyclic group may optionally be substituted by a group Y;

R⁵ is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl; wherein R⁴ and R⁵ may together form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected
 20 independently from N, O and S, wherein said heterocyclic group may optionally be substituted by a group Y; and wherein any C₁₋₆alkyl, C_{0-6} alkylaryl defined under R² to R³ may be substituted by one or more group Z;

R¹⁴ and R¹⁵ are independently C₁₋₆alkyl and wherein R¹⁴ and R¹⁵ may together form a 5- or
 25 6-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms, selected independently from N, O and S;

Z is independently selected from, halogen, C₁₋₆alkyl, CN, NR¹⁶R¹⁷.

30 Y is selected from C₁₋₆alkyl, C_{0-6} alkylaryl, NR¹⁶R¹⁷, phenyl, wherein the phenyl may be optionally substituted with nitro and trifluoromethyl;

54

R^{16} and R^{17} are C_{1-6} alkyl and wherein R^{16} and R^{17} may together form a 5- or 6-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms, selected independently from N, O and S.

- 5 8. The compound according to any one of claims 1 to 3 and claims 5 to 7, wherein P is pyridine; R^2 is CN; R^3 is C_{0-6} alkylNR⁴R⁵; wherein R^4 and R^5 may together form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected independently from N, O and S.
- 10 9. A compound which is
- 2-(5-Cyano-2-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]isonicotinamide;
 2-Hydroxy-3-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]pyridin-2-yl]-1*H*-indole-5-carbonitrile
 hydrochloride;
 2-Hydroxy-3-[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]pyridin-2-yl]-1*H*-indole-5-
 15 carbonitrile;
 2-Hydroxy-3-[5-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-indole-5-carbonitrile
 hydrochloride;
 2-Hydroxy-3-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-4-yl]-1*H*-indole-5-carbonitrile;
 2-Hydroxy-3-[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]-1*H*-indole-5-carbonitrile
 20 hydrochloride;
 6-(5-Cyano-2-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-*N*-methylnicotinamide
 hydrochloride;
 2-Hydroxy-3-[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl]-1*H*-indole-5-carbonitrile
 hydrochloride;
 25 6-(5-Cyano-2-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)pyridine-3-sulfonamide
 hydrochloride;
 2-Hydroxy-3-[5-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-indole-5-carbonitrile;
 2-Hydroxy-3-[5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-indole-5-carbonitrile
 hydrochloride;
 30 2-Hydroxy-3-[5-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]-1*H*-indole-5-
 carbonitrile hydrochloride;

- 2-Hydroxy-3-{5-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-1*H*-indole-5-carbonitrile hydrochloride;
- 3-(5-{[3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl})-2-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 5 2-Hydroxy-3-{5-[(4-methylpiperidin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 2-Hydroxy-3-{5-[(4-phenylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 3-[5-(Azetidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]-2-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 2-Hydroxy-3-[5-({4-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]piperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 10 3-(5-{[(2-Cyanoethyl)(ethyl)amino]methyl}pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 3-(5-{[(4-Chlorobenzyl)(methyl)amino]methyl}pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 3-(5-{[(2-Furylmethyl)(methyl)amino]methyl}pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1*H*-indole-5-
- 15 carbonitrile;
- 2-Hydroxy-3-(5-{[methyl(phenyl)amino]methyl}pyridin-2-yl)-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 2-Hydroxy-3-{5-[(3-methylpiperidin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 3-(5-{[Cyclohexyl(methyl)amino]methyl}pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 20 2-Hydroxy-3-[5-(piperidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-indole-5-carbonitrile;
- 3-[5-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl]-1*H*-indol-2'-ol hydrochloride;
- 6-Chloro-3-[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl]-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
- 3-[5-(Morpholin-4-ylcarbonyl)pyridin-2-yl]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;
- 25 6-Bromo-3-[5-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
- 2-Hydroxy-3-[5-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-indole-6-carbonitrile hydrochloride;
- 5-Bromo-3-[5-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
- 5,6-Dibromo-3-[5-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
- 30 3-Fluoro-3-[5-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]-2-oxoindoline-6-carbonitrile hydrochloride;

- 3-({5-[(4-Benzylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-2-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitrile hydrochloride;
- 2-Hydroxy-3-({5-[(4-(3-methylbutyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-1*H*-indole-5-carbonitrile hydrochloride;
- 5 2-Hydroxy-3-({5-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-1*H*-indole-5-carbonitrile hydrochloride;
- 3-({5-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-2-hydroxy-1*H*-indole-5-carbonitrile hydrochloride;
- 3-({5-(Morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl}-5-pyridin-3-yl)-1*H*-indol-2-ol;
- 10 3-({5-(Morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl}-5-thien-2-yl)-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
- 5-(2-Furyl)-3-({5-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl}-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
- 3-({3-Bromo-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
- 3-({5-(Morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl}-5-(trifluoromethyl)-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
- 15 2-Hydroxy-3-({5-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-1*H*-indole-6-carbonitrile hydrochloride;
- N*-[(1-Ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-6-(2-hydroxy-5-nitro-1*H*-indol-3-yl)nicotinamide hydrochloride;
- 20 6-(2-Hydroxy-5-nitro-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)nicotinamide hydrochloride;
- 6-(2-Hydroxy-5-nitro-1*H*-indol-3-yl)-*N*-methyl-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)nicotinamide hydrochloride;
- 5-Nitro-3-({5-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]pyridin-2-yl}-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
- 25 3-({5-[(3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl]pyridin-2-yl}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
- N*-[2-(Dimethylamino)-1-methylethyl]-6-(2-hydroxy-5-nitro-1*H*-indol-3-yl)nicotinamide hydrochloride;
- 30 6-(2-Hydroxy-5-nitro-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)nicotinamide fumarate;
- 3-({5-[(4-Methylpiperazin-1-yl)carbonyl]pyridin-2-yl}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol fumarate;

- 6-(5-Cyano-2-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)nicotinamide fumarate;
6-(5-Cyano-2-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-methyl-*N*-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)pyridine-3-sulfonamide hydrochloride;
6-(5-Cyano-2-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]pyridine-3-sulfonamide
5 fumarate;
6-(5-Cyano-2-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-*N*-ethylpyridine-3-sulfonamide fumarate;
6-(5-Cyano-2-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]pyridine-3-sulfonamide fumarate;
10 2-Hydroxy-3-{5-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-1*H*-indole-5-carbonitrile fumarate;
2-Hydroxy-3-{5-(morpholin-4-ylsulfonyl)pyridin-2-yl}-1*H*-indole-5-carbonitrile;
3-{5-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-5-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1*H*-indol-2-ol hydrochloride;
15 3-{5-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-5-(1,3-thiazol-4-yl)-1*H*-indol-2-ol fumarate;
3-{5-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-5-(1,3-oxazol-5-yl)-1*H*-indol-2-ol;
3-{5-(Morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol hydrochloride.
- 20 10. A pharmaceutical formulation comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 9 in association with pharmaceutically acceptable carriers or diluents.
11. The pharmaceutical formulation according to claim 10 for use in the prevention and/or
25 treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3.
12. A compound as defined in any one of claims 1 to 9 for use in therapy.
13. Use of a compound according to any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a
30 medicament for prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3.

54

14. Use of a compound according to any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for prevention and/or treatment of dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Guam, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies and dementia pugilistica.

15. Use of a compound according to claim 14, wherein the disease is Alzheimer's Disease.

16. Use of a compound according to any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for prevention and/or treatment of amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, Down syndrome, Huntington's Disease, postencephalic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, hair loss and contraceptive medication.

17. Use of a compound according to any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for prevention and/or treatment of predemented states, Mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related Cognitive Decline, Cognitive Impairment No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life Forgetfulness, memory impairment and cognitive impairment, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, Frontotemporal dementia and androgenetic alopecia.

18. A method of prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3, comprising administering to a mammal, including man in need of such prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula Ia or Ib as defined in any one of claims 1 to 9.

19. A method of prevention and/or treatment of dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Guam, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies and dementia pugilistica, comprising administering to a mammal, including

man in need of such prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula Ia or Ib as defined in any one of claims 1 to 9.

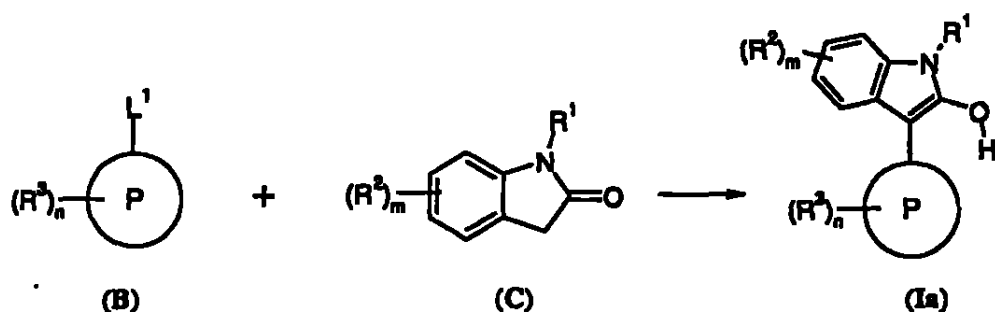
20. The method according to claim 19, wherein the disease is Alzheimer's Disease.

21. A method of prevention and/or treatment of amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, Down syndrome, Huntington's Disease, postencephalatic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, hair loss and contraceptive medication, comprising administering to a mammal, including man in need of such prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula Ia or Ib as defined in any one of claims 1 to 9.

22. A method of prevention and/or treatment of predemented states, Mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related Cognitive Decline, Cognitive Impairment No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life Forgetfulness, memory impairment and cognitive impairment, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, Frontotemporal dementia and androgenetic alopecia, comprising administering to a mammal, including man in need of such prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula Ia or Ib as defined in any one of claims 1 to 9.

23. A process for the preparation of a compound of formula Ia according to claim 1, comprising:

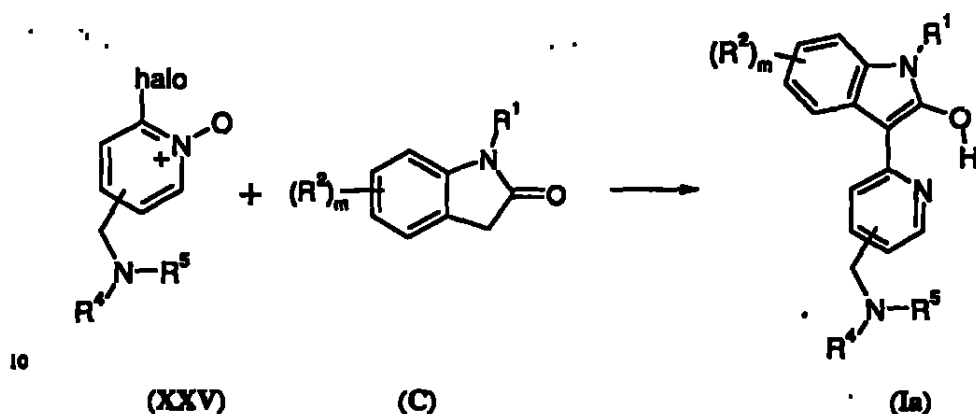
a) reacting a compound of formula B (XV, XVIII; XVIIIa, XXI, XXIII), wherein L^1 is a leaving group such as halogen, e.g. fluorine, chlorine or bromine, with a compound of formula C (e.g. compounds of formula III, V, IX, XII, XIII); wherein R^1 , R^2 and m are as defined in claim 1, to form a compound of formula Ia;



in an appropriate solvent at a temperature between +10 °C and +150 °C;

5

b) reacting a compound of formula XXV, wherein halo is halogen, e.g. fluorine, chlorine or bromine, with a compound of formula C (e.g. compounds of formula III, V, IX, XII, XIII); wherein R^1 , R^2 and m are as defined in claim 1 to form a compound of formula Ia;

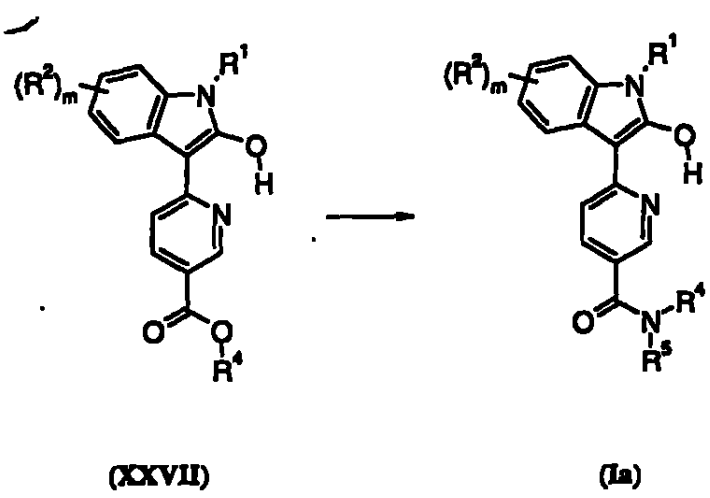


10

in an appropriate solvent at a temperature between +10 °C and +150 °C;

15 c) reacting a compound of formula XXVII, wherein R^4 is C_{1-6} alkyl, with the appropriate amine HNR^4R^5 , to form a compound of formula Ia;

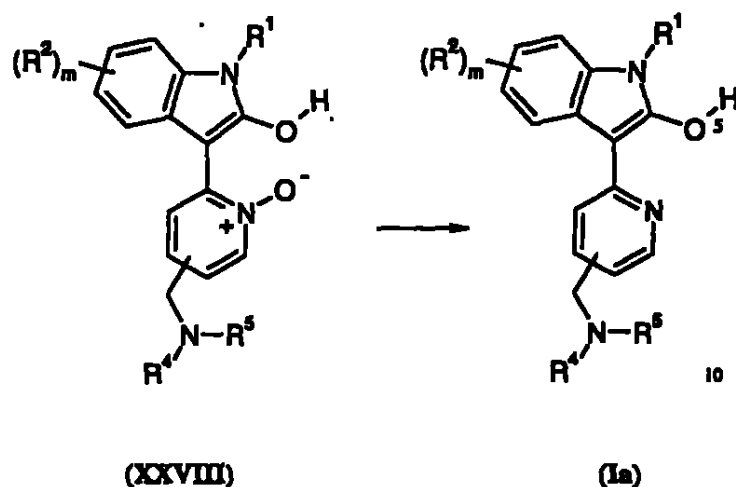
57



- 5 carried out by:
- i) the reaction of the compound of formula XXVII with the appropriate amine R^4R^5NH in a suitable solvent in the presence of a suitable reagent at a reaction temperature between 0 °C and reflux, or;
 - 10 ii) the reaction of the compound of formula XXVII with the appropriate amine R^4R^5NH neat or in a suitable solvent with or without a suitable base at a temperature between -20 °C and +150 °C;
 - d) reduction of the *N*-oxide in the compound of formula XXVIII to form a compound of
 - 15 formula Ia;

36

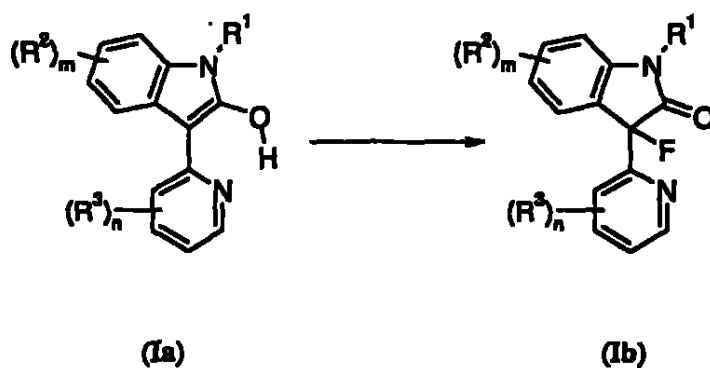
58



by using a suitable reagent in a suitable solvent at a temperature between 0 °C and +100 °C.

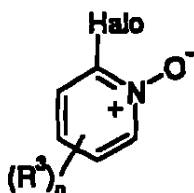
24. A process for the preparation of a compound of formula Ib according to claim 1, comprising:

20 fluorinating a compound of formula Ia to form a compound of formula Ib;



25 in an appropriate solvent in the presence of a suitable fluorinating reagent and a suitable base at a reaction temperature between -40 °C and +80 °C.

25. A compound according to formula XXV



(XXV)

wherein:

Halo is halogen; R^3 is selected from halogen, nitro, C_{1-6} alkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, OC_{1-6} alkyl, NR^4R^5 , C_{0-6} alkylcyano, C_{0-6} alkylCONR⁴R⁵, C_{0-6} alkyl(SO₂)NR⁴R⁵, C_{0-6} alkylNR⁴R⁵ and a group X^1R^6 , wherein X^1 is a direct bond, O, $C(=O)NR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} or $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 and R^{12} each independently are hydrogen or C_{1-3} alkyl; R^8 , R^{10} , R^{11} and R^{13} are C_{0-6} alkyl; R^6 is phenyl or a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S, which heterocyclic group may be saturated or unsaturated or said phenyl or 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group may optionally be fused with a 5- or 6-membered saturated or unsaturated ring containing atoms selected independently from C, N, O and S and which phenyl or heterocyclic group may be substituted with one or two substituents selected from W; and R^6 is linked to R^8 , R^{10} , R^{11} and R^{13} .

26. A compound according to claim 25, wherein R^3 is C_{0-6} alkylNR⁴R⁵; and n is 1.

27. A compound which is

1-[(6-Chloropyridin-3-yl)methyl]-4-methylpiperazine;

2-Chloro-5-(morpholin-4-ylmethyl)pyridine 1-oxide;

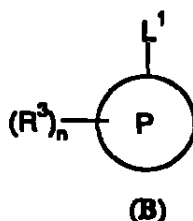
2-Chloro-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridine 1-oxide;

1-[(6-Chloro-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]-4-methyl-1,4-diazepane;

2-Chloro-5-[(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)methyl]pyridine 1-oxide;

- 1-[(6-Chloro-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]-*N,N*-dimethylpyrrolidin-3-amine;
 2-Chloro-5-[(4-methylpiperidin-1-yl)methyl]pyridine 1-oxide;
 1-[(6-Chloro-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]-4-phenylpiperazine;
 1-[(6-Chloro-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]-4-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]piperazine;
 3-[[[(6-Chloro-1-oxidopyridin-3-yl)methyl](ethyl)amino]propanenitrile;
N-(4-Chlorobenzyl)-*N*-[(6-chloro-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]-*N*-methylamine;
N-[(6-Chloro-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]-*N*-(2-furylmethyl)-*N*-methylamine;
N-[(6-Chloro-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]-*N*-methyl-*N*-phenylamine;
 5-(Azetidin-1-ylmethyl)-2-chloropyridine 1-oxide;
 2-Chloro-5-[(3-methylpiperidin-1-yl)methyl]pyridine 1-oxide;
N-[(6-Chloro-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]-*N*-cyclohexyl-*N*-methylamine;
 2-Chloro-5-(piperidin-1-ylmethyl)pyridine 1-oxide;

28. A compound according to formula B (XV, XVIII, XVIIIa XXI, XXII)



- wherein P represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing one or two heteroatoms selected independently from N, O and S of which at least one atom is selected from nitrogen and L¹ is a leaving group such as a halogen e.g. fluorine, chlorine or bromine; wherein R³ is selected from halogen, nitro, C₁₋₆alkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, OC₁₋₆alkylNR⁴R⁵, C₀₋₆alkylcyano, C₀₋₆alkylCONR⁴R⁵, C₀₋₆alkyl(SO₂)NR⁴R⁵, C₀₋₆alkylNR⁴R⁵ and a group X¹R⁶, wherein X¹ is a direct bond, O, CONR⁷R⁸, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹ or NR¹²R¹³; R⁷, R⁹ and R¹² each independently are hydrogen or C₁₋₃alkyl; R⁸, R¹⁰, R¹¹ and R¹³ are C₀₋₄alkyl; R⁶ is phenyl or a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S, which heterocyclic group may

be saturated or unsaturated or said phenyl or 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group may optionally be fused with a 5- or 6-membered saturated or unsaturated ring containing atoms selected independently from C, N, O and S and which phenyl or heterocyclic group may be substituted with one or two substituents selected from W; and R⁶ is linked to R⁸, R¹⁰, R¹¹ and R¹³.

29. A compound according to claim 28, wherein P is a pyridine or pyrimidine ring and L¹ is a leaving group such as a halogen e.g. chlorine; wherein R³ is selected from C₀.

alkylCONR⁴R⁵, C₀₋₆alkyl(SO₂)NR⁴R⁵ and C₀₋₆alkylNR⁴R⁵; n is 1.

10

30. A compound which is

2-Chloro-N-[2-(dimethylamino)ethyl]isonicotinamide;

1-(2-Chloroisonicotinoyl)-4-methylpiperazine;

6-Chloro-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methylnicotinamide;

15 4-{2-[(6-Chloropyrimidin-4-yl)oxy]ethyl}morpholine;

1-Benzyl-4-[(6-chloropyridine-3-yl)sulfonyl]piperazine;

1-[(6-Chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(3-methylbutyl)piperazine;

1-[(6-Chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-4-isopropylpiperazine;

1-[(6-Chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-4-ethylpiperazine;

20 1-[(5-Bromo-6-chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-4-methylpiperazine;

6-Chloro-N-methyl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)pyridine-3-sulfonamide;

6-Chloro-N-[2-(dimethylamino)ethyl]pyridine-3-sulfonamide;

6-Chloro-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-ethylpyridine-3-sulfonamide;

6-Chloro-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]pyridine-3-sulfonamide;

25 1-[(6-Chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-4-methyl-1,4-diazepane;

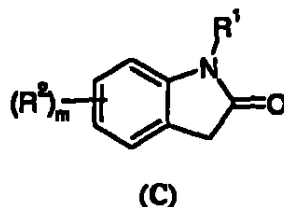
4-[(6-Chloropyridin-3-yl)sulfonyl]morpholine;

30

63

62

31. A compound according to formula C (III, V, IX, XII, XIII)



5 wherein:

R^1 is hydrogen; R^2 is selected from halogen, nitro, C_{1-6} alkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, OC_{1-6} alkyl NR^4R^5 , C_{0-6} alkylcyano, C_{0-6} alkyl $CONR^4R^5$, C_{0-6} alkyl $(SO_2)NR^4R^5$, C_{0-6} alkyl NR^4R^5 and a group X^1R^6 , wherein X^1 is a direct bond, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} or $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 and R^{12} each independently are hydrogen or C_{1-3} alkyl; R^8 , R^{10} , R^{11} and R^{13} are C_{0-4} alkyl; R^6 is phenyl or a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S, which heterocyclic group may be saturated or unsaturated . . .
 10 or said phenyl or 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group may optionally be fused with a 5- or 6-membered saturated or unsaturated ring containing atoms selected independently from
 15 C, N, O and S and which phenyl or heterocyclic group may be substituted with one or two substituents selected from W; and R^6 is linked to R^8 , R^{10} , R^{11} and R^{13} .

32. A compound according to claim 31, wherein R^1 is hydrogen; R^2 is selected from halogen and a group X^1R^6 , wherein X^1 is a direct bond; R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S; m is 1 or 2.

33. A compound which is:

5,6-Dibromo-1,3-dihydroindol-2-one;

25 5-Pyridin-3-yl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

5-Thien-2-yl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

5-(2-Furyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

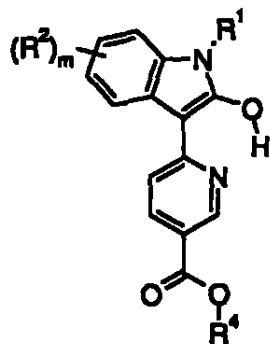
5-(1,3-Oxazol-5-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

5-(1,3-Thiazol-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

~~84~~

5-(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

34. A compound according to formula XXVII



(XXVII)

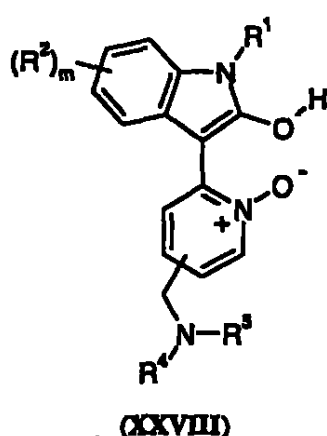
wherein R^1 is hydrogen; R^2 is selected from halogen, nitro, C_{1-6} alkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, OC_{1-6} alkyl, NR^4R^5 , C_{0-6} alkylcyano, C_{0-6} alkylCONR⁴R⁵, C_{0-6} alkyl(SO₂)NR⁴R⁵, C_{0-6} alkylNR⁴R⁵ and a group X^1R^6 , wherein X^1 is a direct bond, O, CONR⁷R⁸, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹ or NR¹²R¹³; R^7 , R^9 and R^{12} each independently are hydrogen or C_{1-3} alkyl; R^8 , R^{10} , R^{11} and R^{13} are C_{0-4} alkyl; R^6 is phenyl or a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S, which heterocyclic group may be saturated or unsaturated or said phenyl or 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group may optionally be fused with a 5- or 6-membered saturated or unsaturated ring containing atoms selected independently from C, N, O and S and which phenyl or heterocyclic group may be substituted with one or two substituents selected from W; and R^6 is linked to R^8 , R^{10} , R^{11} and R^{13} .

35. A compound according to claim 34, wherein R^1 is hydrogen; R^2 is selected from nitro and cyano; m is 1.

36. A compound which is
Ethyl 6-(2-hydroxy-5-nitro-1H-indol-3-yl)nicotinate;

Ethyl 6-(2-hydroxy-5-cyano-1*H*-indol-3-yl)nicotinate;
as a free base or a salt thereof.

37. A compound according to formula XXVIII



wherein R^1 is hydrogen; R^2 is selected from halogen, nitro, C_{1-6} alkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, OC_{1-6} alkyl, NR^4R^5 , C_{0-6} alkylcyano, C_{0-6} alkylCONR⁴R⁵, C_{0-6} alkyl(SO₂)NR⁴R⁵, C_{0-6} alkylNR⁴R⁵ and a group X^1R^6 , wherein X^1 is a direct bond, O, CONR⁷R⁸, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹ or NR¹²R¹³; R^7 , R^9 and R^{12} each independently are hydrogen or C_{1-3} alkyl; R^8 , R^{10} , R^{11} and R^{13} are C_{0-4} alkyl; R^6 is phenyl or a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S, which heterocyclic group may be saturated or unsaturated or said phenyl or 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group may optionally be fused with a 5- or 6-membered saturated or unsaturated ring containing atoms selected independently from C, N, O and S and which phenyl or heterocyclic group may be substituted with one or two substituents selected from W; and R^6 is linked to R^4 , R^{10} , R^{11} and R^{13} .

38. A compound according to claim 37, wherein R^1 is hydrogen; R^2 is a group X^1R^6 , wherein X^1 is a direct bond; R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms, selected independently from N, O and S; m is 1

39. A compound which is

3-[5-(Morpholin-4-ylmethyl)-1-oxidopyridin-2-yl]-5-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-ol;

3-[5-(Morpholin-4-ylmethyl)-1-oxidopyridin-2-yl]-5-thien-2-yl-1*H*-indol-2-ol;

5 5-(2-Furyl)-3-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1-oxidopyridin-2-yl]-1*H*-indol-2-ol;

as a free base or a salt thereof.

40. A compound which is

5-(Hydroxymethyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one;

10 2-Oxoindoline-5-carbaldehyde;

5-(Chloroacetyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one;

as a free base or a salt thereof.

41. The use of the compounds according to any one of claims 25 to 40 in the preparation of

15 a compound of formula Ia or Ib as defined in any one of claims 1 to 9.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

66

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes) (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100632-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/SE 2003/000508	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28.03.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 401/04, 403/04, 401/14, 403/14, 413/14, A61K 31/404, 31/4427, 31/495, A61P 25/28, 25/00, 3/10, 15/16		
Solicitante AstraZeneca AB		

1.	Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2.	Este REPORTE consta de un total de <u> 9 </u> hojas, incluyendo esta carátula.
3.	Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u> </u> hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) <u> </u>, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4.	Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. ☒ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. 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. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
----	---

Fecha de presentación de la demanda 15.10.2003	Fecha de terminación de este reporte 01.03.2004
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Gerd Strandell/EÖ Teléfono No. +46 8 782 25 00

68

67

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

- ☒ la solicitud internacional según se presentó/ suministro originalmente
- ☐ la descripción:
 - páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ las reivindicaciones:
 - páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 - páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación)según Artículo 19
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ los dibujos:
 - Páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 - Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 - Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ listado de secuencia (especificar) _____
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2©)..

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ secuencia que enumera (especificar) _____
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar) _____

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

69

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

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 18-22

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 14
se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional
(especificar):

Ver Regla 67.1. (iv) del PCT.: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. en parte de la 13
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 reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 25-33, 40
y en parte de la 41.

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

Casilla No. IV Falta de unidad de la invención

1. En respuesta a la invitación para restringir o pagar derechos adicionales el solicitante ha:
- ☐ restringido las reivindicaciones.
 - ☐ pagado derechos adicionales.
 - ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta.
 - ☐ ni restringido ni pagado derechos adicionales.
2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requerimiento de unidad de invención no se ha cumplido y escogido, de conformidad con la Regla 68.1, de no invitar al solicitante a restringir o pagar derechos adicionales.
3. ☐ Esta Autoridad considera que el requerimiento de unidad de invención de conformidad con la Regla 13.1, 13.3 y 13.3:
- ☐ se ha cumplido
 - ☐ no se ha cumplido por las siguientes razones:

Se ha considerado que la presente solicitud contiene cuatro invenciones que no están unidas de tal forma que forman un concepto inventivo general único, según lo requieren las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 del PCT por las siguientes razones:

De acuerdo con las Reglas 13.1 y 13.2, una solicitud internacional se relacionará con una invención únicamente o con un grupo de invenciones unidas por una o más de las mismas "características técnicas especiales" correspondientes, es decir características que definen una contribución que cada una de las invenciones hace sobre la técnica anterior. Para cumplir con los requerimientos de unidad de invención, es necesario que los compuestos intermedios estén estrechamente interconectados con los productos finales así como con ellos mismos. Dicha estrecha conexión exige que un intermediario incorpore la parte estructural esencial del producto final. Sin embargo, a la presente solicitud le falta un concepto inventivo general único con base en el principio anterior. Esto lleva a la presencia de los sujetos anteriormente mencionados, cada uno clasificado bajo su propio concepto inventivo restrictivo.

I: Las reivindicaciones 1-24, 34-39 y 41 en parte dirigidas a compuestos de acuerdo con las fórmulas Ia, Ib, XXVII y XXVIII, formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, uso, proceso e intermediarios para la preparación de los mismos.

Casilla Adicional

4. Consecuentemente este reporte se ha establecido con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional

- ☒ todas las partes
- ☐ las partes relacionadas con las reivindicaciones Nos. 1-24, 34-39 y en parte de la 41

III: Las reivindicaciones 28-30 y 41 en parte dirigidas a compuestos de acuerdo con la fórmula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII) y su uso como intermediarios.

IV: Las reivindicaciones 31-33, 40 y 41 en parte dirigidas a compuestos de acuerdo con la fórmula C (III, V, IX, XII, XIII) y tres compuestos especificados en la reivindicación 40 y su uso como intermediarios.

ISA ha llevado a cabo una búsqueda parcial que se relaciona con la invención I anteriormente mencionada.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones <u>1-24, 34-39 y parte de la 41</u>	SI
	Reivindicaciones _____	NO
Paso Inventivo (IS)	Reivindicaciones _____	SI
	Reivindicaciones <u>1-24, 34-39 y parte de la 41</u>	No
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-24, 34-39 y parte de la 41</u>	SI
	Reivindicaciones _____	NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

La opinión dada se basa en lo que se busca. Conferir la parte III y IV en este reporte y la Regla 66.1(e) del PCT.

Se citan los siguientes documentos relevantes:

D1) WO 0125200 A1 (KINETIX PHARMACEUTICALS INC.), 12 de abril de 2001 (12.04.01), RN333730-27-1, 333728-93-1, página 89, no. 517, página 220, página 303, página 320, página 335, página 348, página 353, página 3, línea 1 – página 4, línea 2, las reivindicaciones

D2) WO 0210158 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 7 de febrero de 2002 (07.02.02)

D3) WO 0071129 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 30 de noviembre de 2000 (30.11.00), página 9, línea 28 - página 10, línea 6; página 13, línea 28 - página 14, línea 12; página 81, línea 25 - página 88, línea 2, las reivindicaciones

D4) WO 0132653 A1 (CEPHALON, INC.), 10 de mayo de 2001 (10.05.01), página 14, línea 24 - página 30, línea 69, no. 297, página 80, las reivindicaciones

D5) WO 9742187 A1 (ZENECA LIMITED), 13 de noviembre de 1997 (13.11.97), página 2, línea 17 - página 3, línea 4; página 31, línea 20 - línea 29, las reivindicaciones

Casilla Adicional

En caso de que el espacio de la casilla anterior no sea suficiente.

Continuación de la casilla No. V

D1 revela compuestos, estructuralmente cercanos a los compuestos reivindicados actualmente, que tienen actividad moduladora de quinasa y útil v.g. para el tratamiento de la enfermedad y condiciones del sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, es el mismo uso que el de los compuestos reivindicados actualmente. Los compuestos reivindicados actualmente difieren porque P es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos en lugar de un anillo de triacina de acuerdo con D1.

D2 revela compuestos, estructuralmente cercanos a los compuestos reivindicados actualmente, que tienen actividad y uso glicogénico en la síntesis de la quinasa beta-3 v.g. para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, ese el mismo uso que el de los compuestos actualmente reivindicados.

D3 a D5 revela compuestos, estructuralmente cercanos a los compuestos reivindicados, que tienen parcialmente el mismo efecto terapéutico.

Se considera que la técnica anterior más cercana a la materia objeto está representada por los documentos D1 y D2. A la luz de la técnica anterior y considerando la presente descripción y reivindicaciones, el problema implícito en la presente solicitud puede formularse como la "provisión de moduladores adicionales de la actividad glicogénica en la síntesis de la quinasa beta-3 útiles en el tratamiento de un amplio rango de condiciones mediadas por la actividad glicogénica en la síntesis de la quinasa beta-3".

No puede reconocerse un concepto inventivo en la sola provisión de análogos adicionales a los compuestos farmacéuticos existentes a menos que se muestre que los compuestos novedosos poseen un efecto inesperado y ventajoso sobre la técnica anterior (es decir, D1 y D2, y lo conlleva asimismo de D3 a D5).

Ninguno de los documentos citados ha revelado explícitamente la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-24, 34-39, y 41 en parte. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-24, 34-39, y 41 son novedosas en parte. Sin embargo, dados los hechos anteriores la materia objeto de las reivindicaciones 1-24, 34-39, y 41 en parte es considerada obvia por una persona experta en la técnica. No se ha mostrado, para todo el alcance de las reivindicaciones, que la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-24, 34-39, y 41 en parte tiene efectos benéficos inesperados comparada con aquellos de los documentos citados.

En ausencia de un efecto inesperado se considera que falta el paso inventivo.

Casilla Adicional

En caso de que el espacio de la casilla anterior no sea suficiente.

Continuación de la casilla No. V

Por consiguiente, la invención de las reivindicaciones 1-24, 34-39, y 41 en parte es novedosa, se considera que cumple con el requerimiento de aplicabilidad industrial, pero no se considera que cumple con el requerimiento de paso inventivo.

Casilla No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

La expresión "condiciones asociadas con la actividad glicogénica en la síntesis de la quinasa beta-3" en la reivindicación 13 pueden relacionarse con un número de desórdenes y condiciones diferentes, que esta expresión no puede definir claramente. Ver el Artículo 6 del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	NTD
		75
ANKOM 12 MAR 2004 GIPS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Applicant's or agent's file reference 100632-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/SE 2003/000508	International filing date (day/month/year) 28.03.2003	Priority date (day/month/year) 28.03.2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 401/04, 403/04, 401/14, 403/14, 413/14, A61K 31/404, 31/4427, 31/495, A61P 25/28, 25/00, 3/10, 15/16		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).	
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☒ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application	

Date of submission of the demand 15.10.2003	Date of completion of this report 01.03-2004
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Authorized officer Gerd Strandell/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

77.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000508

76

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(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)*:

- ☒ the international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(e)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superceded."

78

77

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 18-22

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 18-22
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv).: Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 13 in part
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

The expression "conditions associated with glycogen synthase kinase-3" in claim 13 may relate to a number of different disorders and conditions, which can not be clearly defined by this expression. Thus, the search has mainly been restricted to the diseases mentioned in claims 14-17.

☐ 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 said claims Nos. 25-33, 40 and 41 in part

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

the computer readable form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

77

78

Box No. IV Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
☐ paid additional fees.
☐ paid additional fees under protest.
☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:

- ☐ complied with.
☐ not complied with for the following reasons:

The present application has been considered to contain four inventions which are not linked such that they form a single general inventive concept, as required by Rules 13.1, 13.2 and 13.3 PCT for the following reasons:

According to Rules 13.1 and 13.2, an international application shall relate to one invention only or to a group of inventions linked by one or more of the same or corresponding "special technical features", i.e. features that define a contribution which each of the inventions makes over the prior art. In order to fulfil the requirements of unity of invention, it is necessary that the intermediate compounds are closely interconnected with the end products as well as with themselves. Such close connection requires that the essential structural part of the end product is incorporated by the intermediate. However, the present application lacks a single general inventive concept based on the above principle. This leads to the presence of the subjects listed below, each falling under its own restricted inventive concept.

I: Claims 1-24, 34-39 and 41 in part directed to compounds according to formulae Ia, Ib, XXVII and XXVIII, pharmaceutical formulations comprising these compounds, use, process and

.../...

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

- ☐ all parts.
☒ the parts relating to claims Nos. 1-24, 34-39 and 41 in part

79

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of Box No. IV

intermediates for the preparation thereof.

II: Claims 25-27 and 41 in part directed to compounds according to formula XXV and their use as intermediates.

III: Claims 28-30 and 41 in part directed to compounds according to formula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII) and their use as intermediates.

IV: Claims 31-33, 40 and 41 in part directed to compounds according to formula C (III, V, IX, XII, XIII) and three compounds specified in claim 40 and their use as intermediates.

The ISA has carried out a partial search which relates to the invention I mentioned above.

Box No. 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)	Claims	<u>1-24, 34-39 and 41 in part</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-24, 34-39 and 41 in part</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-24, 34-39 and 41 in part</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The opinion given is based on what is searched. Confer part III and part IV in this report and PCT Rule 66.1(e).

The following relevant documents are cited:

D1) WO 0125200 A1 (KINETIX PHARMACEUTICALS INC.), 12 April 2001 (12.04.01), RN333730-27-1, 333728-93-1, page 89, no. 517, page 220, page 303, page 320, page 335, page 348, page 353, page 3, line 1 - page 4, line 2, the claims

D2) WO 0210158 A2 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG), 7 February 2002 (07.02.02)

D3) WO 0071129 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 30 November 2000 (30.11.00), page 9, line 28 - page 10, line 6; page 13, line 28 - page 14, line 12; page 81, line 25 - page 88, line 2, the claims

D4) WO 0132653 A1 (CEPHALON, INC.), 10 May 2001 (10.05.01), page 14, line 24 - page 30; page 69, no. 297, page 80, the claims

D5) WO 9742187 A1 (ZENECA LIMITED), 13 November 1997 (13.11.97), page 2, line 17 - page 3, line 4; page 31, line 20 - line 29, the claims

.../...

81

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box No. V

D1 discloses compounds, structurally close to the presently claimed compounds, having kinase modulating activity and useful e.g. for the treatment of disease and conditions of the central nervous system (CNS). Thus, that is the same use as the presently claimed compounds. The presently claimed compounds differ by P being a 5- or 6-membered ring containing one or two heteroatoms instead of a triazine ring according to D1.

D2 disclose compounds, structurally close to the presently claimed compounds, having having glycogen synthase kinase 3 beta activity and useful e.g. for the treatment of Alzheimer's disease. Thus, that is the same use as the presently claimed compounds.

D3 to D5 disclose compounds, structurally close to the claimed compounds, having partly the same therapeutic effect.

The closest prior art to the present subject-matter is regarded as being represented by documents D1 and D2. In the light of the prior art and having regard to the present description and claims, the problem underlying the present application can be formulated as "provision of further modulators of glycogen synthase kinase-3 activity useful in the treatment of a wide range of glycogen synthase kinase-3 mediated conditions".

No inventive concept can be recognised in the mere provision of further analogues to existing pharmaceutical compounds unless the novel compounds are shown to possess an unexpected and advantageous effect over the prior art (i.e. D1 and D2, and confer as well D3 to D5).

None of the cited documents has explicitly disclosed the invention claimed in claims 1-24, 34-39 and 41 in part. Thus, claims 1-24, 34-39 and 41 in part are novel. However, given the facts above the subject matter of claims 1-24, 34-39 and 41 in part is considered obvious to a person skilled in the art. It has not been shown, for the whole scope of the claims, that the invention claimed in claims 1-24, 34-39 and 41 in part has any unexpected beneficial effects compared to those in the cited documents.

In the absence of an unexpected effect inventive step is considered to be lacking.

83

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box No. V

Consequently, the invention claimed in claims 1-24, 34-39 and 41 in part is novel, is considered to fulfil the requirement of industrial applicability, but is not considered to fulfil the requirement of inventive step.

23

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The expression "conditions associated with glycogen synthase kinase-3" in claim 13 may relate to a number of different disorders and conditions, which can not be clearly defined by this expression. See PCT Article 6.

85

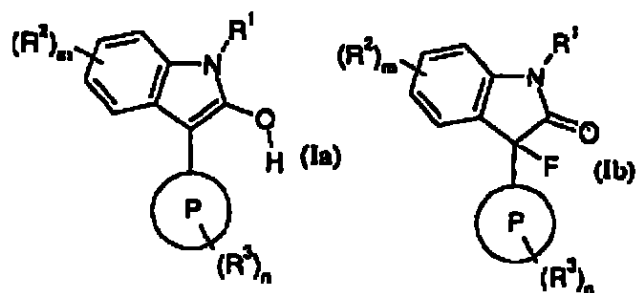
ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

NUEVOS DERIVADOS DE 5-INDOL PIRIDINA**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La invención proporciona nuevos compuestos de fórmula Ia y Ib:



así como un proceso para su preparación y nuevos intermediarios usados en dicho proceso, las formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos terapéuticamente activos y al uso de dichos compuestos activos en terapia.

NUEVOS DERIVADOS DE XINDOL PIRIDINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con compuestos nuevos de Formula la y Ib, como base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención además está relacionada con un proceso para la preparación de compuestos de formula la y Ib y a los intermediarios nuevos usados en este.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) es una serina/treonina proteína quinasa compuesta de dos isoformas (α y β), que está codificada por distintos genes pero que son altamente homólogos dentro del dominio catalítico. La GSK3 se expresa altamente en el sistema nervioso central y periférico. La GSK3 fosforila varios sustratos incluyendo tau, β -catenina, glicógeno sintasa, piruvato deshidrogenasa y elongación del factor de iniciación 2b (eIF2b). La insulina y los factores de crecimiento activan la proteína quinasa B, que fosforila la GSK3 sobre el residuo 9 de serina y lo inactiva.

Demencias de la Enfermedad de Alzheimer (AD) y taupatías.

La AD está caracterizada por el deterioro cognitivo, disfunción colinérgico y muerte neuronal, enredos neurofibrilares y placas seniles que consisten en depósitos de amiloide- β . La secuencia de estos eventos en la AD no es clara, pero se cree que están relacionados. La glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) o Tau (τ), que fosforila selectivamente la quinasa, fosforila el microtúbulo asociado a la proteína τ en las neuronas, en sitios que están hiperfosforilados en los cerebros con AD.

La proteína τ hiperfosforilada tiene menor afinidad a los microtúbulos y se acumula como filamentos helicoidales en pares, que son los componentes principales que constituyen los enredos neurofibrilares y los neurófilos enroscados en los cerebros AD. Esto produce la despolimerización de los microtúbulos, que conduce a la muerte de axonas y a la distrofia neurítica. Los enredos neurofibrilares se encuentran consistentemente en enfermedades tales como AD, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo-demenia de Guam, degeneración corticobasal, demencia pugilística y trauma craneano, síndrome de Down, parkinsonismo postencefalático, perlesía supranuclear progresiva, enfermedad de Niemann-Pick y enfermedad de Pick. La adición de amiloide- β a cultivos del hipocampo primarios produce la hiperfosforilación de τ y un estado del tipo filamentos en pares helicoidales por medio de la inducción de la actividad de GSK3 β , seguido del trastorno del transporte axonal y la muerte neuronal (Imahori and Uchida., J. Biochem 121:179-188, 1997). La GSK3 β preferencialmente marca los enredos neurofibrilares y ha mostrado ser activa en las neuronas pre-enredadas en los cerebros AD. Los niveles de proteína GSK3 β también se incrementan al 50% en el tejido cerebral de los pacientes AD. Además, la GSK3 β fosforila la piruvato deshidrogenasa, una enzima clave en la ruta glicolítica, y evita la conversión de piruvato a acetil-Co-A (Hoshi et al., PNAS 93:2719-2723, 1996). El acetil-Co-A es crítico para la síntesis de acetilcolina, un neurotransmisor con funciones cognitivas. Así, la inhibición de la GSK3 β puede tener efectos benéficos en la progresión, así como las deficiencias cognitivas asociadas con la enfermedad de Alzheimer y otras relacionadas anteriormente con las enfermedades.

Enfermedades crónicas y agudas neurodegenerativas

Se ha mostrado que la activación mediada del factor de crecimiento de la ruta de PI3K/Akt juega un papel clave en la supervivencia neuronal. La activación de esta ruta produce la inhibición de la GSK3 β .

Estudios recientes (Bhat et al., PNAS 97:11074-11079 (2000)) indican que la actividad de GSK3 β aumenta en modelos celulares y animales de neurodegeneración tal como isquemia cerebral o después de la privación del factor de crecimiento. Por ejemplo, la fosforilación del sitio activo aumentó

en las neuronas vulnerables a la apoptosis, un tipo de muerte celular que comúnmente se pensaba que ocurría en las enfermedades degenerativas crónicas y agudas tales como Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, Enfermedad de Huntington y demencia de VIH, ataque isquémico y trauma craneano. El litio era neuroprotector para la inhibición de apoptosis en las células y en el cerebro a dosis que producían la inhibición de GSK3 β . Así, los inhibidores de GSK3 β podrían ser útiles en la atenuación del curso de las enfermedades neurodegenerativas.

Desordenes Bipolares (BD)

Los Desordenes Bipolares se caracterizan por episodios maníacos y episodios depresivos. Se ha usado Litio para tratar BD con base en sus efectos estabilizadores del humor. La desventaja del litio es la angosta ventana terapéutica y el peligro de sobredosis que puede conducir a la intoxicación con Litio. El reciente descubrimiento que el litio inhibe la GSK3 β a concentraciones terapéuticas ha hecho surgir la posibilidad que esta enzima represente un objetivo clave de la acción del litio en el cerebro (Stambolic et al., Curr. Biol. 6:1664-1668, 1996; Klein and Melton; PNAS 93:8455-8459, 1996). La inhibición de la GSK3 β puede, por lo tanto, ser de relevancia terapéutica en el tratamiento de BD así como en pacientes de AD que tienen desordenes afectivos.

Esquizofrenia

La GSK3 está involucrada con las cascadas de transducción de señales de múltiples procesos celulares, particularmente durante el desarrollo neural. Kozlovsky et al (Am J Psychiatry 2000 Mayo; 157 (5): 831-3) encontró que los niveles de GSK3 β fueron 41% más bajos en los pacientes de esquizofrenia que en sujetos de comparación. Este estudio muestra que la esquizofrenia incluye patología del neurodesarrollo y que la regulación anormal de GSK3 β podría jugar un papel en la esquizofrenia. Además, se han reportado niveles de β -catenina reducidos en pacientes que exhibían esquizofrenia (Cotter et al., Neuroreport 9:1379-1383 (1998)).

Diabetes

La insulina estimula la síntesis de glicógeno en los músculos óseos por medio de la desfosforilación y, de este modo, la activación de la glicógeno sintasa. A condiciones basales, la GSK3 fosforila e inactiva la glicógeno sintasa mediante la desfosforilación. La GSK3 también está sobreexpresada en los músculos de pacientes diabéticos Tipo II (Nikoulina et al., Diabetes 2000 Feb;49(2):263-71). La inhibición de la GSK3 aumenta la actividad de la glicógeno sintasa disminuyendo de esta forma los niveles de glucosa mediante su conversión a glicógeno. La inhibición de GSK3 puede por lo tanto ser de importancia terapéutica para el tratamiento de diabetes Tipo I y Tipo II y neuropatía diabética.

Pérdida del cabello

La GSK3 fosforila y degrada la β -catenina. La β -catenina es un efector de la ruta para la síntesis de queratina. La estabilización de la β -catenina también puede conducir al aumento del desarrollo del cabello. Ratones que expresan una β -catenina estabilizada mediante la mutación de sitios fosforilados por la GSK3 sufren un proceso de morfogénesis de reensamble de novo del cabello (Gat et al., Cell 1998 Nov 25;95 (5):605-14)). Los nuevos folículos formaron glándulas sebáceas y papilla dermales, normalmente establecidas solo por embriogénesis. Así, la inhibición de la GSK3 puede ofrecer tratamiento para la calvicie.

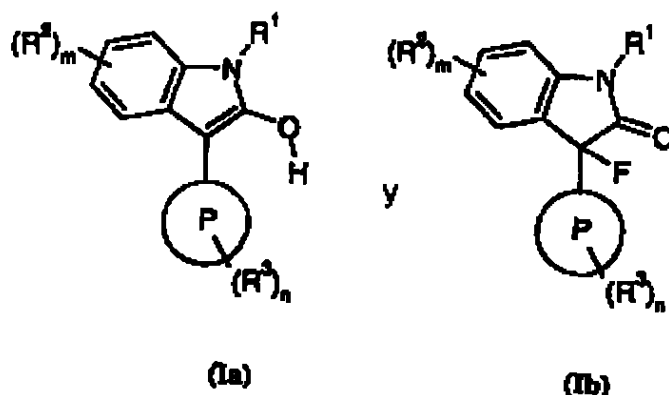
Contraceptivos orales

Vijayaraghavan et al. (Biol Reprod 2000 Junio-, 62(6):1647-54) reportó que la GSK3 es alta en el espermatozoides móvil versus inmóvil. La inmunocitoquímica reveló que la GSK3 está presente en el flagellum y la porción anterior de la cabeza del espermatozoides. Estos datos sugieren que la GSK3 podría ser un elemento clave subyacente a la iniciación de motilidad en el epidídimo y la regulación de la función del espermatozoides maduro. Los inhibidores de GSK3 podrían ser útiles como contraceptivos para machos.

REVELACIÓN DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es proveer compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre la GSK3 y que tengan también una buena biodisponibilidad.

1. En consecuencia, la presente invención provee compuestos de formula **1a** y **1b**:



en donde:

P representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S de los cuales al menos un átomo es nitrógeno;

R¹ es hidrógeno;

R² y R³ son independientemente seleccionados de halógeno, nitro, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alquiloC₀₋₈cicloalquiloC₃₋₈, alquiloC₀₋₈arilo, alquiloC₀₋₈heteroarilo, CHO, alquiloC₀₋₈OR⁴, OalquiloC₁₋₈OR⁴, alquiloC₀₋₈SR⁴, OalquiloC₁₋₈SR⁴, (CO)R⁴, (CO)OR⁴, O(CO)R⁴, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OalquiloC₁₋₈ciano, alquiloC₀₋₈ciano, alquiloC₁₋₈CO₂R⁴, OalquiloC₁₋₈CO₂R⁴, O(CO)OR⁴, OalquiloC₁₋₈COR⁴, alquiloC₁₋₈COR⁴, NR⁴OR⁵, alquiloC₀₋₈NR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₈NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₈CONR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₈CONR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₈NR⁴(CO)R⁵, alquiloC₀₋₈NR⁴(CO)R⁵, alquiloC₀₋₈NR⁴(CO)NR⁴R⁵, O(CO)NR⁴R⁵, NR⁴(CO)OR⁵, alquiloC₀₋₈(SO₂)NR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₈(SO₂)NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₈NR⁴(SO₂)R⁵, OalquiloC₁₋₈NR⁴(SO₂)R⁵, alquiloC₀₋₈(SO)NR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₈(SO)NR⁴R⁵, SO₃R⁴, alquiloC₀₋₈NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵,

alquiloC₀₋₆NR⁴(SO)R⁵, OalquiloC₀₋₆NR⁴(SO)R⁵, OalquiloC₀₋₆SO₂R⁴, alquiloC₀₋₆SO₂R⁴, alquiloC₀₋₆SOR⁴, OalquiloC₁₋₆SOR⁴, y un grupo X¹R⁶, en donde X¹ es un enlace directo, O, CONR⁷R⁸, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹ o NR¹²R¹³, y en donde R⁶ está enlazado a R⁸, R¹⁰, R¹¹ y R¹³;

R⁷, R⁹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

R⁸, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son alquilo C₁₋₆;

R⁶ es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede estar saturado o insaturado o dicho fenilo o grupo heterocíclico 5-, 6- o 7- miembros puede opcionalmente estar fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

R⁴ es seleccionado de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alquiloC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₀₋₆arilo, alquiloC₀₋₆heteroarilo, alquiloC₁₋₆NR¹⁴R¹⁵ y un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede opcionalmente estar sustituido por un grupo Y;

R⁵ es seleccionado de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alquiloC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₀₋₆arilo, alquiloC₀₋₆heteroarilo y alquiloC₁₋₆NR¹⁴R¹⁵ y; en donde R⁴ y R⁵ pueden juntos formar un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y; y en donde cualquier alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alquiloC₀₋

cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₀₋₆arilo; y alquiloC₀₋₆heteroarilo definido bajo R² a R⁵ puede estar sustituido por uno o más grupos Z;

R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquiloC₁₋₆ y alquiloC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆ y en donde R¹⁴ y R¹⁵ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y;

W y Z son seleccionados independientemente de oxo, halógeno, nitro, CN, OR¹⁶, alquiloC₁₋₆, alquiloC₀₋₆arilo, alquiloC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OalquiloC₁₋₆NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶R¹⁷, CONR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶(CO)R¹⁷, O(CO)alquiloC₁₋₆, (CO)OalquiloC₁₋₆, COR¹⁶, (SO₂)NR¹⁶R¹⁷, SO₂R¹⁶, SOR¹⁶, (CO)alquiloC₁₋₆NR¹⁶R¹⁷, (SO₂)alquiloC₁₋₆NR¹⁶R¹⁷, un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, fenilo y heteroarilo, cuyo grupo heterocíclico, fenilo o heteroarilo puede opcionalmente estar sustituido por un grupo Y;

Y es seleccionado de oxo, nitro, CN, OR¹⁶, alquiloC₁₋₆, alquiloC₀₋₆arilo, alquiloC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OalquiloC₁₋₆NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶R¹⁷, CONR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶(CO)R¹⁷, O(CO)alquiloC₁₋₆, (CO)OalquiloC₁₋₆, COR¹⁶, (SO₂)NR¹⁶R¹⁷, SO₂R¹⁶, SOR¹⁶, (CO)alquiloC₁₋₆NR¹⁶R¹⁷, (SO₂)alquiloC₁₋₆NR¹⁶R¹⁷, fenilo, alquiloC₀₋₆arilo y heteroarilo en donde el fenilo, alquiloC₀₋₆arilo y grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, CN, OR¹⁶, alquiloC₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquiloC₁₋₆ y en donde R¹⁶ y R¹⁷ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

93

En un aspecto de la invención se proveen compuestos de formula Ia y Ib en donde P es un anillo heteroaromático de 6- miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

En una primera realización de este aspecto de la invención, se proveen compuestos de Formula Ia y Ib, en donde P es piridina.

En otra realización de este aspecto de la invención se proveen compuestos de Formula Ia y Ib, en donde P es pirimidina.

En otro aspecto de la invención se proveen compuestos de Formula Ia.

Aún en otro aspecto de la invención se proveen compuestos de Formula Ia y Ib en donde R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de: halógeno, nitro, alquilo C_{0-6} heteroarilo, trifluorometilo, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, y un grupo X^1R^8 , en donde X^1 es un enlace directo; R^8 es un grupo heterocíclico de 5- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, y cuyo grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes W, preferiblemente alquilo C_{1-6} ; m es 0, 1, 2; y n es 1 o 2.

Aún en otro aspecto de la invención se proveen compuestos de Formula Ia y Ib en donde R^4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} heteroarilo, alquilo $C_{1-6}NR^{14}R^{15}$ y un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y; R^5 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; en donde R^4 y R^5 pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente por un grupo Y; y en donde cualquier alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} arilo definido bajo R^2 a R^5 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; R^{14} y R^{15} son independientemente alquilo C_{1-6} y en donde R^{14} y R^{15} pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados

65

94

independientemente de N, O y S; Z es independientemente seleccionado de halógeno, alquiloC₁₋₆, CN, NR¹⁶R¹⁷; Y es seleccionado de alquiloC₁₋₆, alquiloC₆₋₈arilo, NR¹⁶R¹⁷, fenilo, en donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con nitro y trifluorometilo; R¹⁶ y R¹⁷ son alquiloC₁₋₆ y en donde R¹⁶ y R¹⁷ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S.

Aún en otro aspecto de la invención se proveen compuestos de Formula Ia y Ib en donde P es piridina; R¹ es hidrógeno; R² es CN; R³ es alquiloC₆₋₈NR⁴R⁵; en donde R⁴ y R⁵ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.

Aún otro aspecto de la invención está relacionado con compuestos seleccionados de:

2-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]isonicotinamida;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{6-(2-morfolin-4-iletoxi)pirimidin-4-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilnicotinamida;

95

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida;

2-hidroxi-3-{5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-{5-(azetidin-1-ilmetil)piridin-2-il}-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-[(4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il)metil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-{[(2-cianoetil)(etil)amino]metil}piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-{[(4-clorobencil)(metil)amino]metil}piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-{[(2-furilmetil)(metil)amino]metil}piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-[[metil(fenil)amino]metil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-[(3-metilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-{5-[[ciclohexil(metil)amino]metil]piridin-2-il}-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 6-cloro-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;

3-{5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 6-bromo-3-{5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato 2-hidroxi-3-{5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il}-1*H*-indol-6-carbonitrilo;

clorhidrato de 5-bromo-3-{5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 5,6-dibromo-3-{5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-fluoro-3-{5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il}-2-oxoindolin-6-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-bencilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[[4-(3-metilbutil)piperazin-1-il]sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

97

clorhidrato de 3-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-piridin-3-il-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-tien-2-il-1*H* indol-2-ol;

clorhidrato de 5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-{3-bromo-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-6-carbonitrilo;

clorhidrato de *N*-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)nicotinamida;

clorhidrato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-morfolin-4-iletal)nicotinamida;

clorhidrato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)nicotinamida;

clorhidrato de 5-nitro-3-{5-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-{5-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]piridin-2-il}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de *N*-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]-6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)nicotinamida;

-98

fumarato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolindil-1-iletil)nicotinamida;

fumarato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletil)nicotinamida;

clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-*N*-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-sulfonamida;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]piridin-3-sulfonamida;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-etilpiridin-3-sulfonamida;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[1-etilpirrolidin-2-il)metil]piridin-3-sulfonamida;

fumarato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-il)sulfonil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1*H*-indol-2-ol;

fumarato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(1,3-tiazol-4-il)-1*H*-indol-2-ol;

3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(1,3-oxazol-5-il)-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

99

Posteriormente se listan definiciones de varios términos usados en la descripción y las reivindicaciones para describir la presente invención.

Para evitar dudas, se entenderá que cuando en esta descripción un grupo es calificado como "definido aquí anteriormente" o "definido anteriormente aquí" o "definido anteriormente", dicho grupo comprende la definición que ocurre primero y la mas amplia así como cada una y todas las demás definiciones para ese grupo.

Para evitar dudas se entenderá que en esta descripción " C_{0-6} " significa un grupo de carbono que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Para evitar dudas se entenderá que en esta descripción " C_{1-6} " significa un grupo de carbono que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, y puede ser, pero no limitarse a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo, t-hexilo.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico saturado, opcionalmente sustituido. El término "cicloalquilo C_{3-6} " puede ser, pero no limitarse a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "alquilarilo" incluye grupos alquilarilo tanto sustituidos como no sustituidos, que pueden estar sustituidos en el alquilo y/o en el arilo, y pueden ser, sin limitarse alquilo C_{1-6} arilo, bencilo o etilfenilo.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "heteroarilo" puede ser un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático bicíclico de anillo fusionado. Ejemplos de dichos heteroarilos incluyen, pero no se limitan a piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo y triazolilo.

~~100~~

106

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada, pero referencias de grupos alquenilo individuales tales como 2-butenilo son específicas para la versión de cadena lineal solamente. El término alquenilo C2-6 que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles, puede ser, pero no limitarse a vinilo, alilo, propenilo, i-propenilo, butenilo, i-butenilo, crotilo, pentenilo, i-pentenilo o hexenilo.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal y ramificada, pero referencias de grupos alquinilo individuales tales como 2-butinilo son específicas para la versión de cadena lineal solamente. El término alquinilo C2-6 que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces triples, puede ser, pero no limitarse a etinilo, propargilo, butinilo, i-butinilo, pentinilo, i-pentinilo o hexinilo.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "anilo heteroaromático de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, de los cuales al menos un átomo es seleccionado de nitrógeno" incluye pero no se limita a isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S" o "grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S", pueden ser, pero no limitarse a azepanilo, azitidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorflino, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo,

201

En esta descripción, a menos que se indique de otra forma, el término "anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S", incluye anillos heteroaromáticos y anillos heterocíclicos que están saturados o insaturados. Ejemplos de dichos anillos heterocíclicos pueden ser, sin limitarse a furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirropilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolino, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo.

En esta descripción, a menos que se indique de otra forma, el término "anillo heteroaromático de 6- miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno" incluye, pero no se limita a pirazinilo, piridazinilo, piridilo o pirimidilo.

En esta descripción, a menos que se indique de otra forma, el término "grupo heterocíclico de 5- miembros que contiene uno o dos átomos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S" incluye, pero no se limita a pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo o isoxazolilo.

En caso que un subíndice es el entero 0 (cero), el grupo al cual el subíndice se refiere indica que el grupo está ausente, i.e., hay un enlace directo entre los grupos.

En esta descripción, a menos que se indique de otra forma, el término "halógeno" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

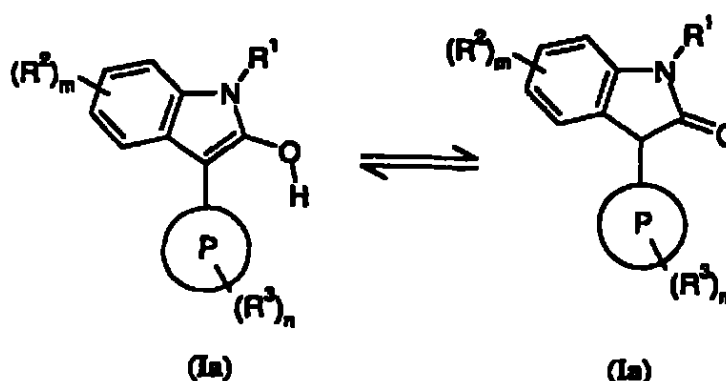
La presente invención se relaciona al uso de compuestos de fórmula Ia y Ib como se definió anteriormente, así como a las sales de estos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, aunque otras sales pueden ser útiles para la producción de los compuestos de fórmula Ia y Ib.

Se pueden usar ácidos tanto orgánicos como inorgánicos para formar las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta

invención. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero no se limitan a clorhidrato y fumarato. Estas sales se preparan fácilmente por métodos conocidos en la técnica.

Algunos compuestos de formula Ia y Ib pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E- y Z-), y se entenderá que la invención abarca todos dichos isómeros ópticos, diastereoisoméricos y geométricos.

Dentro de la presente invención se entenderá que un compuesto de formula Ia o una sal de este puede presentar el fenómeno de tautomerismo como se muestra en la figura 1. Se entenderá que la invención abarca cualquier forma tautomérica de los compuestos de formula Ia y no se limitara simplemente a cualquier forma tautomérica usada en los dibujos de la formula:



en donde P, R¹, R², R³, m y n son como se definió anteriormente.

Un objeto de la invención es proveer compuestos de formula Ia o Ib para uso terapéutico, especialmente compuestos que son útiles para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK3) en mamíferos incluyendo al hombre. Particularmente, los compuestos de formula Ia o Ib que presentan una afinidad selectiva para la GSK-3.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

Según un aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula Ia o Ib, como una

base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

La composición puede ser en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo como una tableta, para inyección parenteral como una solución o suspensión estéril. En general las composiciones anteriores se pueden preparar de una forma convencional usando vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de formula Ia o Ib para el tratamiento de un mamífero, incluyendo al hombre, son de aproximadamente 0.01 a 250 mg/kg de peso corporal para administración peroral y de aproximadamente 0.001 a 250 mg/kg de peso corporal para administración parenteral. La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía en un rango, y dependerá de diferentes factores tales como la indicación relevante, la ruta de administración, la edad, peso y sexo del paciente y puede ser determinada por un médico.

Un compuesto de formula Ia o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos se puede usar sola, pero usualmente se administrará en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de formula Ia o Ib/sal (ingrediente activo) está en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede contener de 0.05 a 99% p (por ciento en peso), por ejemplo de 0.10 a 50%p, de ingrediente activo, todos los porcentajes con base en peso de la composición total.

Un diluyente o vehículo incluye agua, polietilenglicol acuoso, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, un azúcar (como lactosa), pectina, dextrina, almidón, tragacanto, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o manteca de cacao.

Una composición de la invención puede ser en forma de tableta o inyectable. La tableta puede adicionalmente contener un desintegrante y/o puede estar recubierta (por ejemplo con un recubrimiento entérico o recubierta con un agente de recubrimiento como hidroxipropil metilcelulosa).

104

La invención además provee un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende la mezcla de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno definido anteriormente, con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un ejemplo de una composición farmacéutica de la invención es una solución inyectable que contiene un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió anteriormente, y agua estéril. Y, si es necesario, ya sea hidróxido de sodio o ácido clorhídrico para ajustar el pH de la composición final a aproximadamente pH 5, y opcionalmente un surfactante para ayudar a la disolución.

La solución líquida que contiene un compuesto de formula Ia o Ib, o una sal de estos, disuelta en agua.

Solución	mg/mL
Compuesto activo	5.0% p/v
Agua pura	Hasta 100%

USO MEDICO

Sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, como base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de estos son bien adecuados para la inhibición de la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK3). En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la glicógeno sintasa quinasa-3, i.e., los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibidor de GSK3 en mamíferos, incluyendo al hombre, en necesidad de dicha prevención y/o tratamiento.

La GSK3 se expresa altamente en el sistema nervioso central y periférico y en otros tejidos. De este modo, se espera que los compuestos de la invención sean bien adecuados para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3 en el sistema nervioso central y periférico. En particular, se espera que los compuestos de

[Handwritten signature]

la invención sean adecuados para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas especialmente con la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia Frontotemporal del Tipo Parkinson, complejo Parkinson-demencia de Guam, demencia de VIH, enfermedades asociadas con patologías de enredo neurofibrilar y demencia pugilística.

Otras condiciones son seleccionadas del grupo consistente de esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefálico, perlesía supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, ataque, trauma craneano y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, desordenes afectivos, depresión, esquizofrenia, desordenes cognitivos, pérdida de cabello y medicación contraceptiva.

Condiciones adicionales son seleccionadas del grupo consistente en estados pre-demenciales, Daño cognositivo leve, Daño de Memoria asociado con la edad, Disminución cognitiva asociada con la edad, Daño cognitivo sin demencia, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, Mala memoria en la vejez, daño de memoria y daño cognitivo, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy y alopecia androgenética.

Una realización de la invención está relacionada con la prevención y/o tratamiento de la demencia y la enfermedad de Alzheimer.

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de una enfermedad particular necesariamente variará dependiendo del huésped tratado, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad en tratamiento.

La presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto de formula Ia o Ib como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "prevención" a menos que se hagan indicaciones de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar adecuadamente.

La invención también provee un método de tratamiento y/o prevención de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3 que comprende la administración a un mamífero, incluyendo al hombre, en necesidad de dicho tratamiento y/o prevención, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula Ia o Ib, como se definió anteriormente.

USO NO MEDICO

Además de sus usos en medicina terapéutica, los compuestos de formula Ia o Ib como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, también son útiles como herramientas farmacológicas para el desarrollo y estandarización de sistemas de pruebas *in vitro* y *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de actividad de la GSK3 en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación para nuevos agentes terapéuticos.

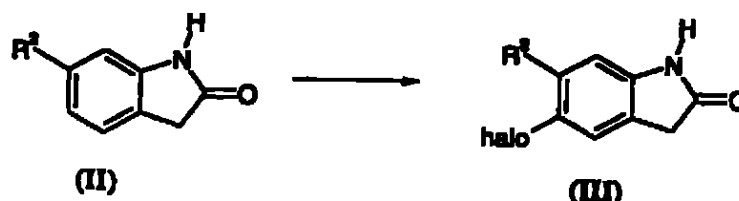
METODOS DE PREPARACION

La presente invención también se relaciona con los procesos para la preparación del compuesto de formula Ia o Ib. A lo largo de la siguiente descripción de dichos procesos se entenderá que, cuando es apropiado, se agregarán grupos protectores adecuados, y se removerán posteriormente de los diferentes reactivos e intermediarios de una forma fácilmente entendida por el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar dichos grupos protectores, así como ejemplos de grupos protectores adecuados están descritos por ejemplo en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M Wutz, Wiley-Interscience, New York, 1999.

Preparación de Intermediarios

El proceso, en donde halo es halógeno, R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, n y m, a menos que se especifique de otra forma, como se definió anteriormente, comprende:

i) halogenación de un compuesto de formula II,



en donde R² es halógeno, para obtener un compuesto de formula III, en donde halo es halógeno, e.g., bromo, cloro o yodo; se puede llevar a cabo mediante sustitución electrofílica aromática usando un agente de halogenación adecuado como Br₂, Cl₂, I₂, ICl, SO₂Cl₂ u otro agente de halogenación adecuado como el *N*-bromosuccinimida en un solvente apropiado como acetonitrilo, ácido acético, HCl/etanol o agua, con o sin una base adecuada, e.g., un acetato de metal alcalino como acetato de sodio, a una temperatura de reacción entre -20 °C y temperatura ambiente.

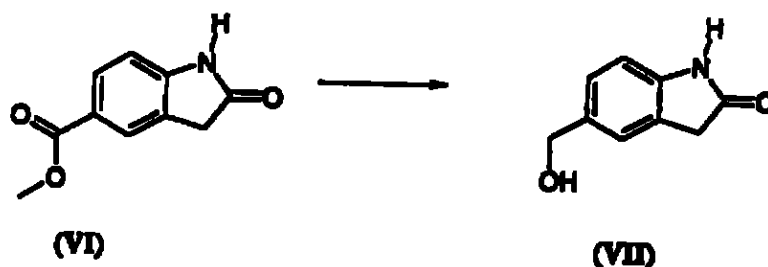
(ii) conversión de un compuesto de formula IV, en donde halo es halógeno, e.g., bromo o yodo, para obtener un compuesto de formula V, en donde X¹ es un enlace directo y R⁶ es como se definió anteriormente,



que se puede llevar a cabo mediante la reacción con un reactivo de estaño adecuado como reactivo de trialkilestano-R⁶, e.g., tributilestano-R⁶ en presencia de un catalizador adecuado como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o acetato de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno o *N,N*-dimetilformamida y a un rango de temperatura entre 25°C y reflujo. La reacción se puede ayudar mediante la presencia de cloruro de tetraetil amonio.

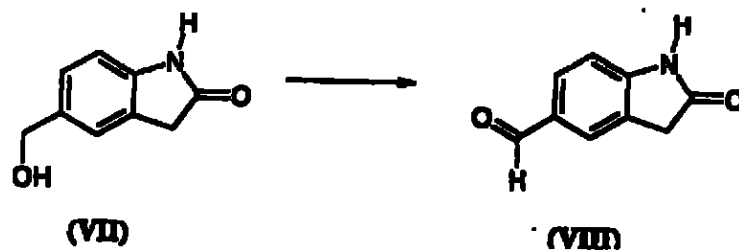
[Handwritten signature]

(iii) reducción de un compuesto de formula VI para obtener un compuesto de formula VII



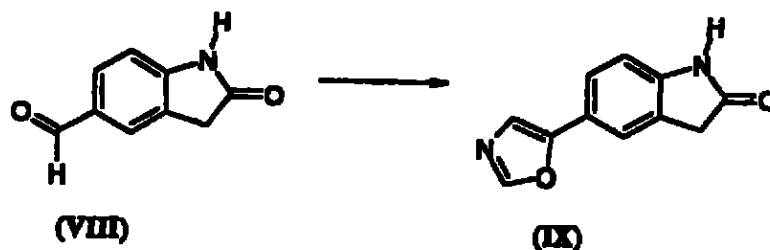
que se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como tolueno, tetrahidrofurano, dietil éter o una mezcla de tetrahidrofurano y un alcohol como metanol o etanol en presencia de un reactivo de reducción adecuado como borohidruro de litio o borohidruro de sodio y a una temperatura de reacción entre 0°C y reflujo.

(iv) oxidación de un compuesto de formula VII para obtener un compuesto de formula VIII,



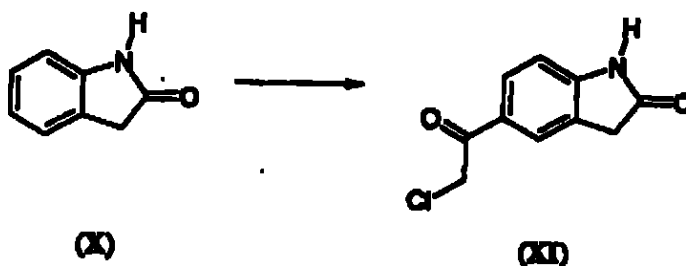
que se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como cloroformo, tetrahidrofurano o piridina en presencia de un reactivo de oxidación adecuado como óxido de cromo(VI) u óxido de manganeso (IV) y a una temperatura de reacción entre 0°C y +100 °C.

(v) conversión de un compuesto de formula VIII para obtener un compuesto de formula IX,



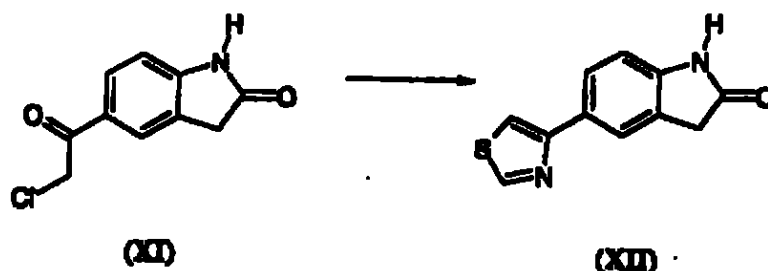
que se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como un alcohol, e.g., metanol, en presencia de un reactivo adecuado como tosilmetil isocianuro y una base adecuada como carbonato de potasio o carbonato de sodio y a una temperatura de reacción entre 0°C y reflujo.

(vi) conversión de un compuesto de formula X para obtener un compuesto de formula XI,



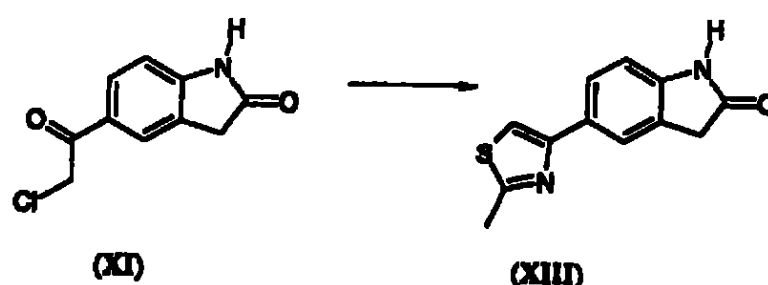
que se puede realizar en un solvente adecuado como disulfuro de carbono en presencia de reactivos adecuados como tricloruro de aluminio y cloruro de cloroacetilo y a una temperatura de reacción entre 0°C y reflujo.

(vii) conversión de un compuesto de formula XI para obtener un compuesto de formula XII,



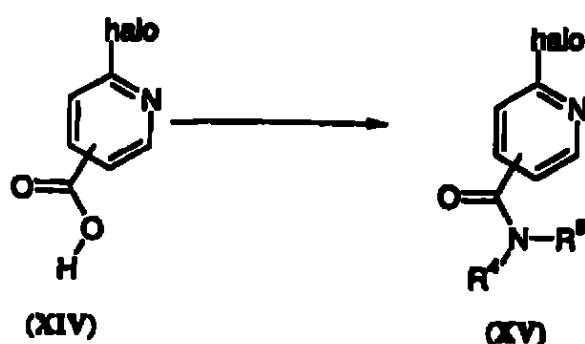
que se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como tolueno, dioxano o tetrahydrofurano en presencia de un reactivo adecuado como tioformamida y una base adecuada como una trialkilamina, e.g., trietilamina, o carbonato de potasio, y a una temperatura de reacción entre +25°C y reflujo.

(viii) conversión de un compuesto de formula XI para obtener un compuesto de formula XIII,



que se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como ácido acético en presencia de un reactivo adecuado como tioacetamida y a una temperatura de reacción entre +25°C y reflujo.

(ix) conversión de un compuesto de fórmula XIV, en donde halo es halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, a un compuesto de fórmula XV que se puede llevar a cabo mediante la activación de la función ácido en un compuesto de fórmula XIV, con



a) reactivo de halogenación como cloruro de tionilo u cloruro de oxalilo en un solvente adecuado como cloruro de metileno, cloroformo o tolueno, o usando el reactivo puro, y la reacción puede ocurrir a temperatura entre 0°C y +80°C, seguido de la reacción con la amina apropiada R^4R^5NH en un solvente adecuado como cloruro de metileno, cloroformo, tolueno o acetonitrilo, con o sin una base adecuada como un carbonato o hidróxido de metal alcalino, metal alcalinotérreo tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; o una base alquilamina como trietilamina; y la reacción puede ocurrir a una temperatura entre -20°C y +80°C, o

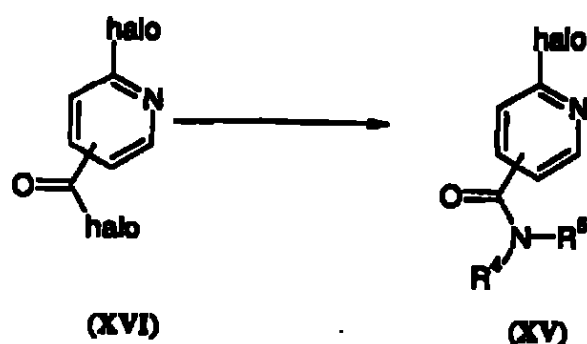
b) un agente de acoplamiento adecuado como el 1,3-diisopropilcarbodiimida, clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, O-(benzotriazol-1-il)- N,N,N',N' -tetrametiluronio

11

111

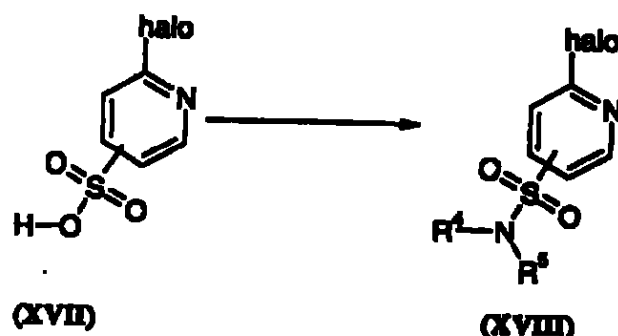
tetrafluoroborato, O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato, 1,1'-carbonildiimidazol o O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato, en donde la reacción puede ser ayudada por la adición de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol en un solvente adecuado como cloruro de metileno, *N,N'*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, y la reacción puede ocurrir a una temperatura entre +20°C y +130 °C, seguido de la adición de una amina apropiada R^4R^5NH a temperatura de reacción entre +20 °C y +130 °C.

(x) conversión de un compuesto de formula XVI,



en donde halo es halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, a un compuesto de formula XV que se puede llevar a cabo mediante la reacción con la amina R^4R^5NH apropiada, en un solvente adecuado como cloruro de metileno, cloroformo, tolueno o acetonitrilo con o sin una base adecuada como carbonato de sodio, carbonato de potasio o una base alquilamina como trietilamina. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre -20 °C y +80 °C.

(xi) conversión de un compuesto de formula XVII,

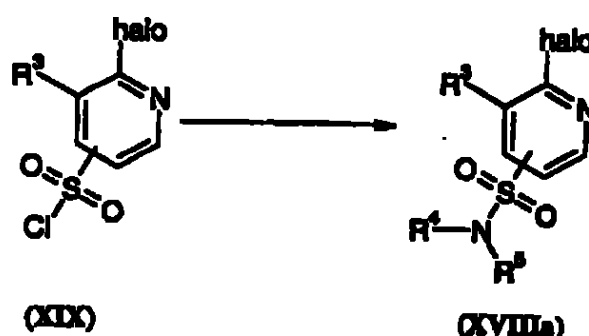


en donde halo es halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, a un compuesto de formula XVIII que se puede llevar a cabo mediante la activación de la función ácido en el compuesto de formula XVII con un reactivo de halogenación

47

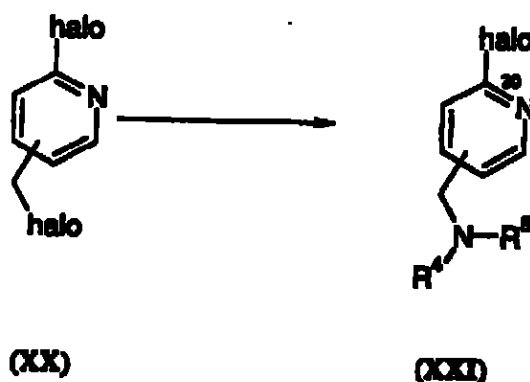
adecuado como cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo, en un solvente adecuado como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo o tolueno, y se puede agregar sulfolano como co-solvente para facilitar la reacción. Una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilacetamida puede acelerar la reacción, y la reacción puede ocurrir a una temperatura entre 0°C y +120 °C, seguido de la reacción con la amina R^4R^5NH sustituida apropiada, en un solvente adecuado como cloruro de metileno, cloroformo, tolueno o acetonitrilo con o sin una base adecuada como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una base alquilamina como trietilamina. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre -20 °C y +80 °C.

(xii) conversión de un compuesto de formula XIX,



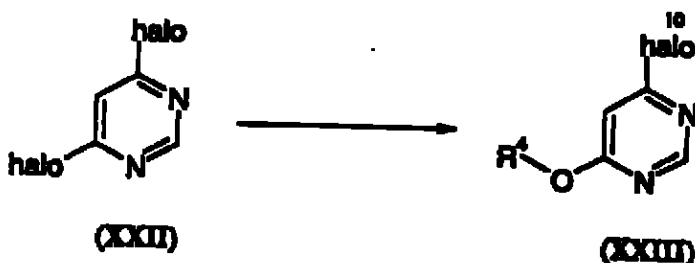
en donde halo es halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo y R^3 es hidrógeno o un halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, a un compuesto de formula XVIIIa que se puede llevar a cabo mediante la reacción de la amina R^4R^5NH adecuada en un solvente adecuado como cloruro de metileno, cloroformo, tolueno o acetonitrilo con o sin una base adecuada como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una base alquilamina como trietilamina. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre -20 °C y +80 °C.

(xiii) reacción de un compuesto de formula XX,



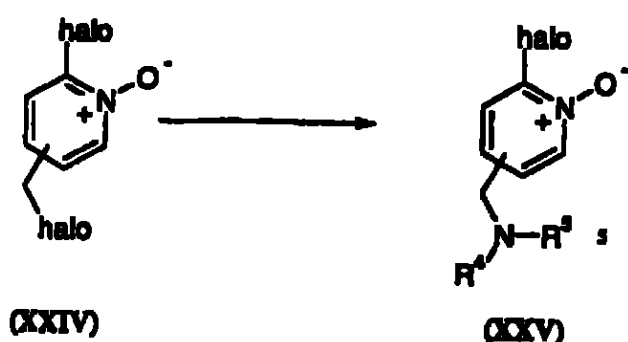
en donde halo es halógeno, a un compuesto de formula XXI que se puede llevar a cabo mediante la reacción de la amina R^4R^5NH adecuada en un solvente adecuado como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, con o sin una base adecuada como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una base alquilamina como trietilamina. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre 0 °C y +120 °C.

(xiv) reacción de un compuesto de formula XXII,



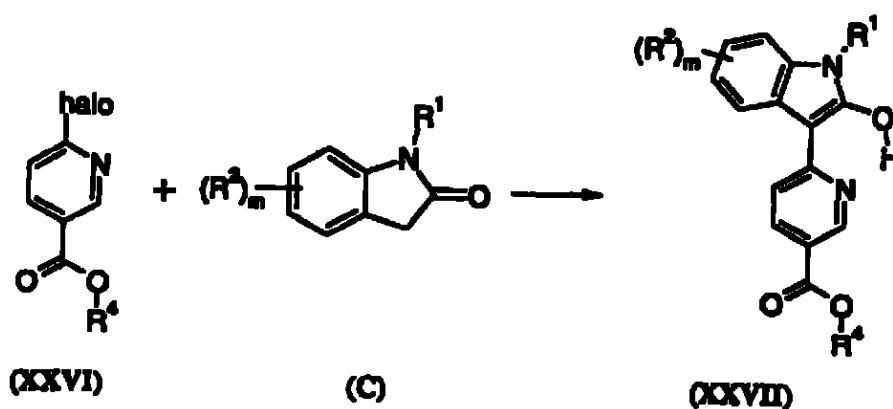
en donde halo es halógeno, e.g., flúor, cloro, bromo, a un compuesto de formula XXIII que se puede llevar a cabo mediante la reacción de un reactivo apropiado R^4OH en un solvente adecuado como acetonitrilo, cloruro de metileno, cloroformo, tolueno o *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidruro de sodio o una base alquilamina como trietilamina. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre 0 °C y +80 °C.

(xv) conversión de un compuesto de formula XXIV,



en donde halo es halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, a un compuesto de formula XXV que se puede llevar a cabo mediante la reacción de un compuesto de formula XXIV con una amina R^4R^5NH apropiada en un solvente adecuado como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, con o sin una base adecuada como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o, una base alquilamina como trietilamina, o una resina macroporo de intercambio de aniones de poliestireno como Carbonato-MP, o una poliestireno-co-divinilbenceno reticulada como diisopropiletilamina-PS. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre 0 °C y +120 °C.

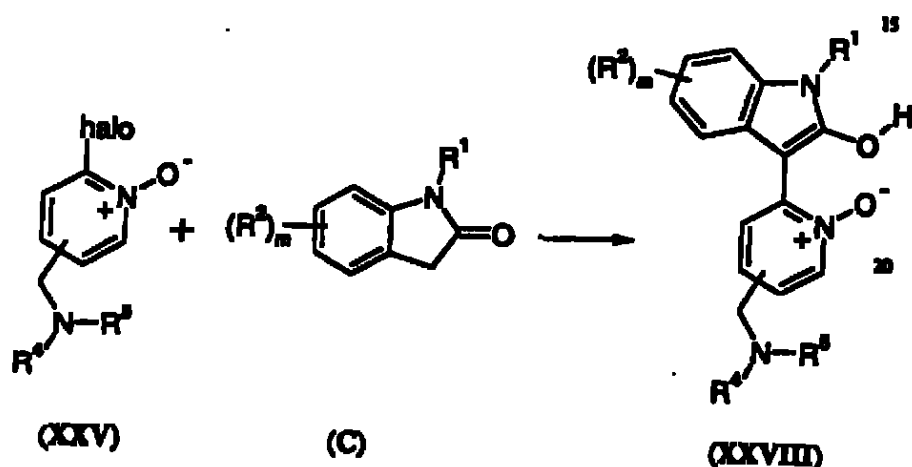
(xvi) reacción de un compuesto de formula XXVI, en donde R^4 es alquilo C_{1-8} y halo es halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, con un compuesto de formula C (en donde R^2 y m son como se definió anteriormente, e.g., compuestos de formula III, V, IX, XII o XIII) para formar un compuesto de formula XXVII



que se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como un éter, e.g., tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un solvente hidrocarburo aromático como tolueno, o un solvente aprótico dipolar como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-

dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre +10 °C y +150 °C.

La reacción es ventajosamente efectuada en presencia de una base. Una base adecuada puede ser una base amina orgánica como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilguanidina o un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente, tal base puede ser un hidruro de metal alcalino, como hidruro de sodio, o una amida de metal alcalino o alcalinotérreo como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, amida de potasio, o bis(trimetil)amida de potasio.



(xvii) reacción de un compuesto de formula XXV, en donde halo es halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, con un compuesto de formula C (en donde R² y m son como se definió anteriormente, e.g., compuestos de formula III, V, IX, XII o XIII) para formar un compuesto de formula XXVIII; que se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como un éter, e.g., tetrahydrofurano o 1,4-dioxano, un solvente hidrocarburo aromático como tolueno, o un solvente aprótico dipolar como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre +10 °C y +150 °C.

La reacción es ventajosamente efectuada en presencia de una base. Una base adecuada puede ser una base amina orgánica como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-

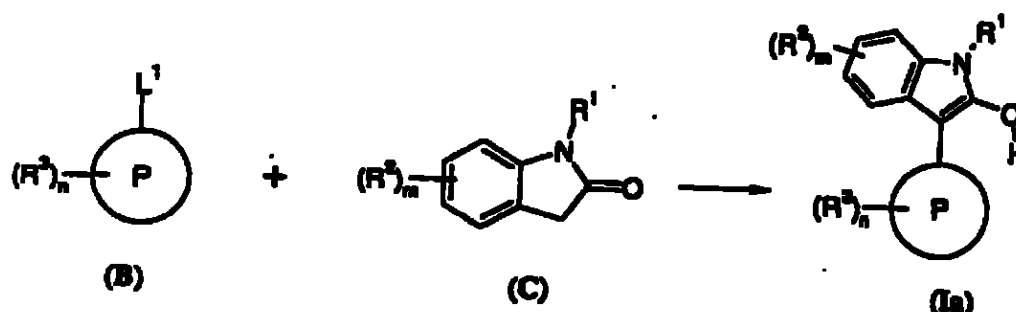
metilmorfolina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilguanidina o un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente, tal base puede ser un hidruro de metal alcalino, como hidruro de sodio, o una amida de metal alcalino o alcalinotérreo como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, amida de potasio, o bis(trimetil)amida de potasio.

Métodos de preparación de productos Finales

Otro objeto de la invención son los procesos a, b, c, d y e, para la preparación de compuestos de formula general Ia y Ib, en donde halo es halógeno, P, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m y n, a menos que se especifique de otra forma, son como se definieron anteriormente, y sales de estos.

Estos procesos comprenden;

a) reacción de un compuesto de formula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII), en donde L¹ es un grupo saliente como halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, con un compuesto de formula C (e.g., compuestos de formula III, V, IX, XII, XIII); en donde R¹, R² y m son como se definió anteriormente, para formar un compuesto de formula Ia;

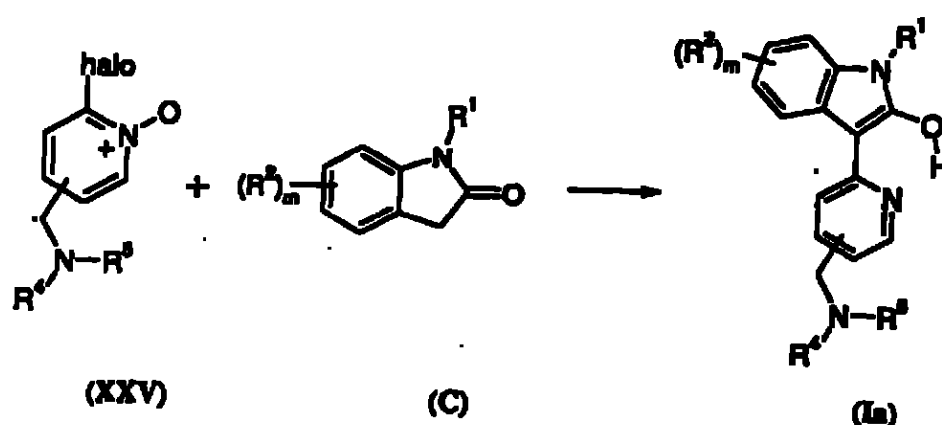


La reacción del proceso a se puede llevar a cabo en un solvente apropiado como un éter, e.g., tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un solvente hidrocarburo aromático como tolueno, o un solvente aprótico dipolar como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre +10 °C y +150 °C.

~~116~~

La reacción es ventajosamente efectuada en presencia de una base. Una base adecuada puede ser una base amina orgánica como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilguanidina o un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente, tal base puede ser un hidruro de metal alcalino, como hidruro de sodio, o una amida de metal alcalino o alcalinotérreo como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, amida de potasio, o bis(trimetil)amida de potasio. Cuando se desee obtener la sal de ácido, la base libre se puede tratar con un ácido como un haluro de hidrógeno como cloruro de hidrógeno o, un ácido carboxílico como ácido fumárico, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, dietil éter, metanol, etanol, cloroformo o cloruro de metileno o mezclas de estos. La reacción puede ocurrir entre -30°C y $+50^{\circ}\text{C}$.

b) reacción de un compuesto de formula XXV, en donde halo es halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, con un compuesto de formula C (e.g., compuestos de formula III, V, IX, XII, XIII); en donde R^1 , R^2 y m son como se definió anteriormente, para formar un compuesto de formula Ia;

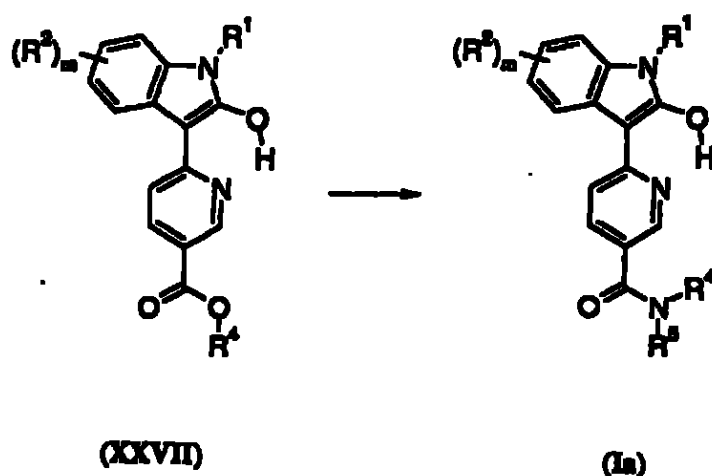


La reacción del proceso b se puede llevar a cabo en un solvente apropiado como un éter, e.g., tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un solvente hidrocarburo aromático como tolueno, o un solvente aprótico dipolar como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre $+10^{\circ}\text{C}$ y $+150^{\circ}\text{C}$.

La reacción es ventajosamente efectuada en presencia de una base. Dicha base puede ser una base amina orgánica como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilguanidina o un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente, tal base puede ser un hidruro de metal alcalino, como hidruro de sodio, o una amida de metal alcalino o alcalinotérreo como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, amida de potasio, o bis(trimetil)amida de potasio. El óxido de N se puede remover usando un reactivo adecuado como tricloruro de fósforo en un solvente adecuado como cloruro de metileno, cloroformo, tolueno o acetato de etilo, y la reacción puede ocurrir entre 0°C y +100°C.

Cuando se desee obtener la sal de ácido; la base libre se puede tratar con un ácido como un haluro de hidrógeno como cloruro de hidrógeno o, un ácido carboxílico como ácido fumárico, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, dietil éter, metanol, etanol, cloroformo o cloruro de metileno o mezclas de estos. La reacción puede ocurrir entre -30°C y +50°C.

c) reacción de un compuesto de formula XXVII, en donde R^4 es alquilo C_{1-8} , con la amina HNR^4R^5 apropiada, para formar un compuesto de formula Ia;



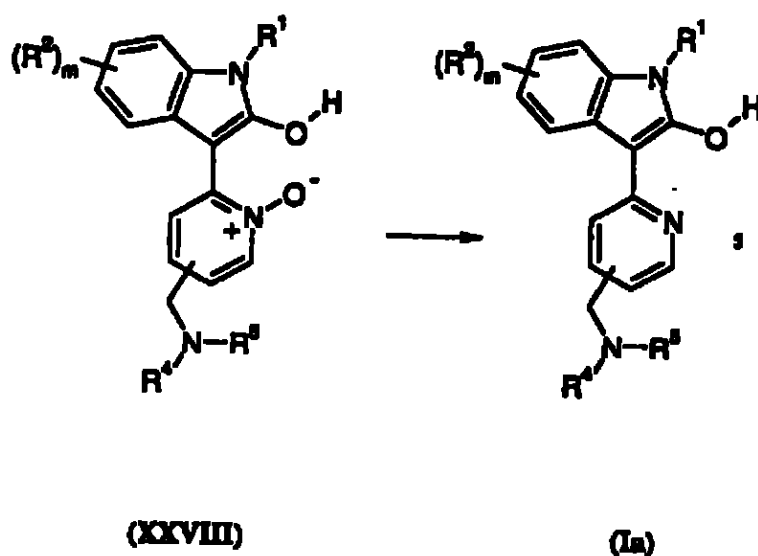
La reacción del proceso c se puede llevar a cabo mediante:

i) la reacción de un compuesto de formula XXVII con la amina apropiada R^4R^5NH en un solvente apropiado como benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tolueno o acetonitrilo, en presencia de un reactivo adecuado como trimetil aluminio, y a una temperatura de reacción entre $0^\circ C$ y reflujo, o

ii) la reacción de un compuesto de formula XXVII con la amina apropiada R^4R^5NH pura o en un solvente apropiado como cloruro de metileno, cloroformo, tolueno o acetonitrilo, con o sin una base adecuada como un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o una base amina alquilo como trietilamina. La reacción puede ocurrir a una temperatura entre $-20^\circ C$ y $+150^\circ C$.

Cuando se desee obtener la sal de ácido; la base libre se puede tratar con un ácido como un haluro de hidrógeno como cloruro de hidrógeno o, un ácido carboxílico como ácido fumárico, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, dietil éter, metanol, etanol, cloroformo o cloruro de metileno o mezclas de estos. La reacción puede ocurrir entre $-30^\circ C$ y $+50^\circ C$.

d) reducción del óxido de N en el compuesto de formula XXVIII para formar un compuesto de formula Ia;



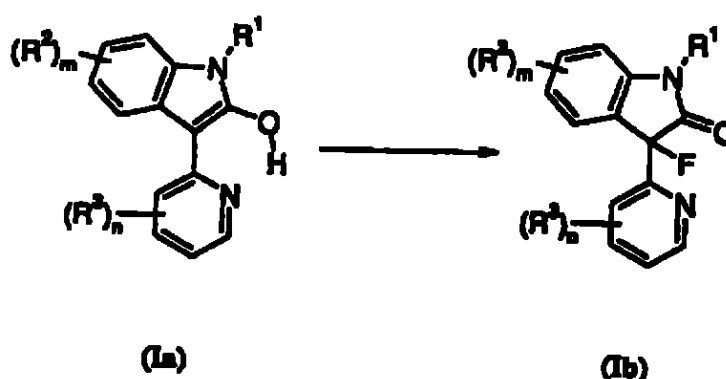
El óxido de N se puede reducir usando un reactivo adecuado como tricloruro de fósforo en un solvente adecuado como cloruro de metileno, cloroformo,

120

tolueno o acetato de etilo, y la reacción puede ocurrir a una temperatura entre 0°C y +100°C.

Cuando se desee obtener la sal de ácido; la base libre se puede tratar con un ácido como un haluro de hidrógeno como cloruro de hidrógeno o, un ácido carboxílico como ácido fumárico, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, dietil éter, metanol, etanol, cloroformo o cloruro de metileno o mezclas de estos. La reacción puede ocurrir entre -30°C y +50°C.

e) fluoración de un compuesto de formula Ia para formar un compuesto de formula Ib;



La reacción del proceso e se puede llevar a cabo en un solvente apropiado como un éter, e.g., tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o mezclas de estos, en presencia de un reactivo de fluoración adecuado como triflato de 1-fluor-2,4,6-trimetilpiridinio y una base adecuada como n-butilitio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, y a una temperatura de reacción entre -40°C y +80°C.

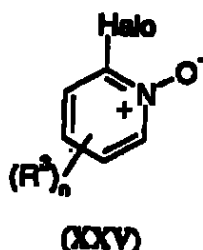
Cuando se desee obtener la sal de ácido; la base libre se puede tratar con un ácido como un haluro de hidrógeno como cloruro de hidrógeno o, un ácido carboxílico como ácido fumárico, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, dietil éter, metanol, etanol, cloroformo o cloruro de metileno o mezclas de estos. La reacción puede ocurrir entre -30°C y +50°C.

INTERMEDIARIOS

La presente invención además se relaciona con nuevos intermediarios y el uso de estos intermediarios para la preparación de compuestos de formula Ia y Ib como se definió anteriormente.

121

En un aspecto de la invención el intermediario es un compuesto según la formula XXV



en donde halo es halógeno; R^3 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

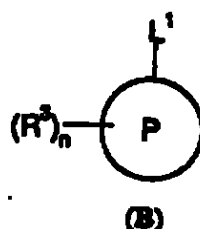
En una realización de este aspecto se proveen compuestos según la formula XXV en donde R^3 es alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$; y n es 1;

En otro aspecto se proveen compuestos, siendo dichos compuestos:

- 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-metilpiperazina;
- 2-cloro-5-(morfolin-4-ilmetil)piridin 1-óxido;
- 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin 1-óxido;
- 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-metil-1,4-diazepan;
- 2-cloro-5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido;
- 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

2-cloro-5-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido;
 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-fenilpiperazin;
 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazin;
 3-[[[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil](etil)amino]propanonitrilo;
N-(4-clorobencil)-*N*-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-*N*-metilamina;
N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-*N*-(2-furilmetil)-*N*-metilamina;
N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-*N*-metil-*N*-fenilamina;
 5-(azetidin-1-ilmetil)-2-cloropiridina 1-óxido;
 2-cloro-5-[(3-metilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido;
N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-*N*-ciclohexil-*N*-metilamina;
 2-cloro-5-(piperidin-1-ilmetil)piridin 1-óxido;
 Como una base libre o una sal de estos.

En otro aspecto de la invención el intermediario es un compuesto según la formula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII)



en donde P representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S de los cuales, al menos un átomo es seleccionado de nitrógeno, y L^1 es un grupo saliente como un halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo; en donde R^3 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N,

123

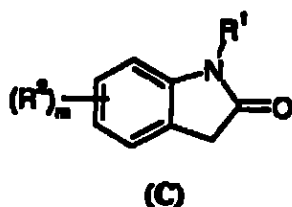
O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R⁶ está enlazado a R⁸, R¹⁰, R¹¹ y R¹³.

En una realización de este aspecto se proveen compuestos según la formula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII) en donde P es un anillo de piridina o pirimidina y L¹ es un grupo saliente como un halógeno, e.g., cloro; en donde R³ es seleccionado de alquiloC₀₋₈CONR⁴R⁵, alquiloC₀₋₈(SO₂)NR⁴R⁵ y alquiloC₀₋₈NR⁴R⁵, n es 1;

En otro aspecto se proveen compuestos, siendo dichos compuestos:

2-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]isonicotinamida;
 1-(2-cloroisonicotinoil)-4-metilpiperazina;
 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-isonicotinamida;
 4-{2-[(6-cloropirimidin-4-il)oxo]etil}morfolina;
 1-bencil-4-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]piperazina;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-(3-metilbutil)piperazina;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-isopropilpiperazina;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-etilpiperazina;
 1-[(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metilpiperazina;
 6-cloro-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)piridin-3-sulfonamida;
 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]piridin-3-sulfonamida;
 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpiridin-3-sulfonamida;
 6-cloro-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piridin-3-sulfonamida;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan;
 4-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]morfolina;
 Como una base libre o una sal de estos.

Aún en otro aspecto de la invención el intermediario es un compuesto según la formula C (III, V, IX, XII, XIII)



124

124

en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

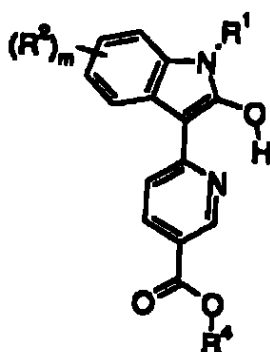
En una realización de este aspecto se proveen compuestos según la formula C (III, V, IX, XII, XIII) en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo; R^6 es un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S; m es 1 o 2.

En otro aspecto se proveen compuestos, siendo dichos compuestos:

5,6-dibromo-1,3-dihidroindol-2-ona;
 5-piridin-3-il-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;
 5-tien-2-il-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;
 5-(2-furil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;
 5-(1,3-oxazol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;
 5-(1,3-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;
 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;
 Como una base libre o una sal de estos.

Aún en otro aspecto de la invención el intermediario es un compuesto según la formula XXVII

125



(XXVII)

en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

En una realización de este aspecto se proveen compuestos según la formula XXVII en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de nitro y ciano; m es 1.

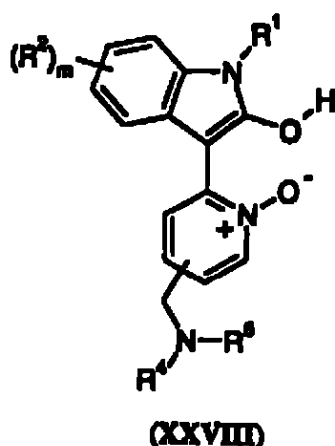
En otro aspecto se proveen compuestos, siendo dichos compuestos:

etil 6-(2-hidroxi-5-nitro-1H-indol-3-il)nicotinato;

etil 6-(2-hidroxi-5-ciano-1H-indol-3-il)nicotinato;

como una base libre o una sal de estos.

Aún en otro aspecto de la invención el intermediario es un compuesto según la formula XXVIII



en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

En una realización de este aspecto se proveen compuestos según la fórmula XXVIII en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo; R^6 es un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S; m es 1.

Aún en otro aspecto se proveen compuestos, siendo dichos compuestos:

3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-5-piridin-3-il-1H-indol-2-ol;

3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-5-tien-2-il-1H-indol-2-ol;

5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-1H-indol-2-ol;

como una base libre o una sal de estos.

127

Aún en otro aspecto se proveen compuestos, siendo dichos compuestos:

5-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

2-oxoindolin-5-carbaldehído;

5-(cloroacetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

como una base libre o una sal de estos.

Un aspecto adicional de la invención está relacionada con el uso de los compuestos según cualquiera de las formulas XXV; B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII); C (III, V, IX, XII, XIII); XXVII; XXVIII; para la preparación de un compuesto de formula Ia o Ib.

EJEMPLOS DE TRABAJO

Ahora la invención será ilustrada en los siguientes Ejemplos no limitantes, y a menos que se indique lo contrario:

(i) las temperaturas están dadas en grados Centígrados (°C); las operaciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente, i.e., a una temperatura en el rango de 18 a 25°C;

(ii) los rendimientos están dados solamente para ilustración y no son necesariamente los que se puedan obtener mediante desarrollo de proceso diligente; las preparaciones fueron repetidas en caso que se requiriera más material;

(iii) cuando se reportan, los datos de NMR están en forma de valores delta, dados en partes por millón (ppm) relativas al solvente o relativas a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno;

(iv) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se usan unidades y símbolos del SI;

(v) las relaciones de solventes están dadas en términos de volumen:volumen (v/v); y

(vi) espectro de masas: cuando se indican, la ionización se efectuó mediante ionización química (CI), impacto de electrones (EI), bombardeo rápido de

128

128

átomos (FAB) o electrorociado (ESP) a menos que se indique de otra forma; se dan valores de m/z ; generalmente, solo se reportaron iones que indican la masa base.

Ejemplo 1

2-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]isonicotinamida

A una solución de ácido 2-cloroisonicotínico (0.50 g, 3.17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se le agregó 1,1-carbonildiimidazol (0.565 g, 3.49 mmol). La solución se calentó a 70°C por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (0.31 g, 3.49 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo fue purificado una sobre columna de sílica gel usando cloroformo/metanol/ $\text{NH}_3(\text{ac.})$ conc., (90:1), como eluyente, para producir 40 mg (5.7% rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.51 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 5$, 1 Hz, 1H), 6.92-7.08 (brs, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.28 (s, 6H); MS (TSP) m/z 220 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 2

1-(2-cloroisonicotinoil)-4-metilpiperazina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1, usando ácido 2-cloroisonicotínico y 1-metilpiperazina. El producto crudo se purificó sobre una columna de sílica gel usando cloroformo/metanol/ $\text{NH}_3(\text{ac.})$ conc., (100:1), como eluyente, para producir el compuesto del título como un aceite incoloro. Rendimiento 68%: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.51 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 5$, 1 Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); MS (TSP) m/z 240 ($\text{M}^+ + 1$).

128

Ejemplo 3**6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilnicotinamida**

A una solución de *N,N,N'*-trimetiletilendiamina (1.0 g, 10 mmol) y trietilamina (2.0 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se le agregó cloruro de 6-cloronicotinilo (1.7 g, 10 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *in vacuo*, y el residuo fue dividido entre una solución acuosa de NaOH 2M y cloruro de metileno. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), y el solvente fue removido *in vacuo* para producir 2.6 g de un producto crudo. El residuo fue purificado sobre una columna de silica gel usando acetonitrilo/trietilamina, (90:10) como eluyente, para producir 2.1 g (87% rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo brillante: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.62 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.12 (d, $J = 19$ Hz, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); MS (TSP) m/z 242 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 4**4-[2-(6-cloropirimidin-4-il)oxo]etil]morfolina:**

A una solución de *N*-(2-hidroxietil)morfolina (1.09 g, 8.27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se le agregó hidruro de sodio (364 mg, 9.10 mmol, dispersión al 60% en aceite) por porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y a 45°C por 1.5 h. La solución verdosa se agregó gota a gota durante 5 min a una solución de 4,6-dicloropirimidina (3.0 g, 20.1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). El solvente fue removido *in vacuo*, y el residuo fue dividido entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y el solvente fue removido *in vacuo*. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando acetato de etilo como eluyente, produciendo 1.17 g (58% rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 6.80 s, 1H), 4.53 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 2.77 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 4$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ , 170.0, 160.7, 158.1, 108.0, 66.9, 64.6, 57.1, 53.9; MS (ESP) m/z 244 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 5**1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-metilpiperazina:**

A una suspensión de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (971 mg, 5.99 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se le agregó una solución de *N*-metilpiperazina (1.20 g, 12.0 mmol) en acetonitrilo (3 mL) seguido por carbonato de potasio (0.83 g, 5.99 mmol). La solución amarilla obtenida se calentó a reflujo por 40 min. Se dejó enfriar la mezcla por 10 min y el solvente fue removido *in vacuo*. El residuo fue dividido entre agua, NaCl (s), y acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída con otra porción de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), y el solvente se removió *in vacuo* produciendo 1.0 g (74% rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.31 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.46 (br s, 8H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ , 150.2, 150.1, 139.5, 132.8, 124.0, 59.2, 55.0, 53.0, 46.0; MS (ESP) m/z 226 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 6**1-óxido de 2-cloro-5-(moroflin-4-ilmetil)piridina**

Una mezcla de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1.16 g, 6.52 mmol; descrito en: Tilley, J. et al, *J. Heterocyclic Chem*, 1979, 16, 333), moroflina (1.14 g, 13.0 mmol), y carbonato de potasio (0.90 g, 6.52 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agitó a temperatura ambiente por 72 h. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/etanol (9:1) como eluyente, produciendo 1.21 g (81% rendimiento) del compuesto del título como un sólido incoloro: pf 72-74°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.40 (t, $J = 4$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ , 140.4 (br), 135.9, 126.6, 126.6, 66.8, 59.2, 53.4; MS (ESP) m/z 229 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 7**6-cloro-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3, usando 2-pirrolidin-1-il-etilamina y cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (descrito en: Naegeli, C. et al. *Helv. Chim. Acta*. 1938, 21, 1746-1750). La purificación sobre una columna de silica gel usando acetato de etilo/trietilamina (9:1) como eluyente produjo el compuesto del título. Rendimiento 58%: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.00 (ap. t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.50 (ap. t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.67 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ , 155.7, 148.8, 137.8, 136.1, 125.0, 54.1, 53.9, 41.6, 23.9; MS (TSP) m/z 290 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 8**1-óxido de 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina**

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (477 mg, 2.68 mmol; descrito en Tilley, J. W. et al, *Heterocyclic Chem.* 1979, 16, 333) en acetonitrilo (10 mL) se le adicionó pirrolidina (381 mg, 5.36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue evaporado, y el residuo se disolvió en $\text{HCl}(\text{ac})$ 2M, y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se basificó a pH 8 con $\text{NaHCO}_3(\text{s})$, y la mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), y el solvente fue evaporado para dar 0.43 g (75% rendimiento) del compuesto del título como un aceite rojo: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.37 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ , 140.1, 139.9, 137.2, 126.4, 126.4, 56.4, 54.0, 23.5; MS (ES) m/z 213 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 9**1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-metil-1,4-diazepan**

A una solución de 1-óxido de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (940 mg, 5.28 mmol; descrito en: Tilley J. W. et al, *J. Heterocyclic Chem.* 1979, 16, 333) en

acetonitrilo (30 mL) se le adicionó *N*-metilhomopiperazina (1.21 g, 10.6 mmol), y K_2CO_3 (730 mg, 5.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3.5 días. El solvente se removió *in vacuo*, y el residuo se dividió entre salmuera y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo y una morción de tetrahidrofurano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), y evaporadas para producir 0.86 g (64% rendimiento) del compuesto del título como un aceite naranja: ^1H NMR (acetone- d_6 , 400 MHz) δ 8.30 (dd, J = 2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.74-2.69 (m, 4H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H); MS (ES) m/z 256 (M^+ +1).

Los Ejemplos 10-11 siguientes se prepararon como se describe en el Ejemplo 9:

Ejemplo 10

1-óxido de 2-cloro-5-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]metil]piridina

Material de partida: 4-(1-pirrolidinil)piperidina. Rendimiento 93%: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.33 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 2H); MS (ES) m/z 296 (M^+ +1).

Ejemplo 11

1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina

Material de partida: 3-(dimetilamino)pirrolidina. Rendimiento 67%: ^1H NMR (acetone- d_6 , 400 MHz) δ 8.28 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H); MS (ES) m/z 256 (M^+ +1).

Ejemplo 12**2-cloro-5-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido**

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina 1-óxido (222 mg, 1.25 mmol; descrito en: Tilley J. W. et al, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 333) en tetrahidrofurano (2 mL) se le adicionó una solución de 4-metilpiperidina (247 mg, 2.49 mmol) en tetrahidrofurano (1.5 mL), una cantidad catalítica de yoduro de potasio, y carbonato-MP (2.55 mol/g, 1.47 g, 3.74mmol). La mezcla se agitó cuidadosamente a temperatura ambiente por una semana. La mezcla se filtró (filtro de polietileno de 20 µm), y los lechos se lavaron con diferentes porciones de cloruro de metileno. El filtrado fue lavado con NaHCO₃ (ac. Sat.), secado (Na₂SO₄), y el solvente fue evaporado para dar un producto crudo que fue purificado mediante cromatografía de columna usando cloroformo/etanol, (95:5) como eluyente, para dar 168 mg (56% rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.37 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.00 (dt, *J* = 12, 2 Hz, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6 Hz, 3H); MS (ES) *m/z* 241 (M⁺+1).

Ejemplo 13**1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-fenilpiperazina**

Diisopropiletilamina-PS (3.54 mmol/g, 0.4 g, 1.40 mmol) se lavó con tetrahidrofurano y se agregó 2-cloro-5-(clorometil)piridina 1-óxido (100 mg, 0.56 mmol); descrito en: Tilley J. W. et al, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 333), seguido por tetrahidrofurano (1 mL). Se adicionó una solución de 1-fenilpiperazina (182 mg, 1.12 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio, y la mezcla se agitó cuidadosamente (100 r/min) a temperatura ambiente por una semana. Se lavó el isocianato-PS (1.76 mmol/g, 0.80 g, 1.40 mmol) con tetrahidrofurano y se adicionó a la mezcla seguido de tetrahidrofurano adicional (1 mL). La suspensión se agitó cuidadosamente (100 r/min) a temperatura ambiente por 19 h. La suspensión fue filtrada (filtro de polietileno de 20 µm), y las resinas fueron lavadas con cloruro de metileno, tetrahidrofurano y etanol. Los volátiles fueron removidos *in vacuo*, y el residuo fue suspendido en una

mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y etanol (8 mL), seguido de la adición de *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (50 μ L, 0.28 mmol). La mezcla se adicionó a tiofenol-PS (1.35 mmol/g, 0.21 g, 0.28 mmol), y carbonato-MP (3.20 mmol/g, 90 mg, 0.28 mmol), ambos pre-hinchados en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó (100 r/min) a temperatura ambiente guante la noche seguido de filtración. Las resinas fueron lavadas con cloruro de metileno, tetrahidrofurano y etanol, y el filtrado fue concentrado *in vacuo* para dar 141 mg (83% rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 4H), 2.65-2.60 (m, 4H); MS (ES) m/z 304 ($\text{M}^+ + 1$).

Los Ejemplos 14-19 siguientes fueron preparados como se describe en el Ejemplo 13:

Ejemplo 14

1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazina

Material de partida: 1-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazina. Rendimiento: 100%: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.43 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.18 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 2.64 (t, $J = 5$ Hz, 4H); MS (ES) m/z 417 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 15

3-[[[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil](etil)amino]propanonitrilo

Material de partida: 3-(etilamina)propionitrilo. Rendimiento: 82%: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.35 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 9, 1$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.82 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.60 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7$ Hz, 3H); MS (ES) m/z 240 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 16**N-(4-clorobencil)-N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-metilamina**

Material de partida: *p*-cloro-*N*-metilbencilamina. Rendimiento: 100%: ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$, 7:1, 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8$, 1 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.20 (d, $J = 2$ Hz, 3H); MS (ES) m/z 297 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 17**N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-(2-furilmetil)-N-metilamina**

Material de partida: *N*-metilfurilamina. Rendimiento: 71%: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.37 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 2$, 1 Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8$, 2 Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 3$, 2 Hz, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.26 (s, 3H); MS (ES) m/z 253 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 18**N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-metil-N-fenilamina**

Material de partida: *N*-metilanilina. Rendimiento: 100%: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.26 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.02 (s, 3H); MS (ES) m/z 249 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 19**5-(azetidín-1-ilmetil)-2-cloropiridina 1-óxido**

Material de partida: azetidina. Rendimiento: 100%: MS(ES) m/z 199 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 20**2-cloro-5-[(3-metilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido**

Diisopropiletilamina-PS (3.54 mmol/g, 0.4 g, 1.40 mmol) se lavó con tetrahidrofurano y se agregó 2-cloro-5(clorometil)piridina 1-óxido (100 mg, 0.56 mmol); descrito en: Tilley J. W. et al, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 333), seguido por tetrahidrofurano (1 mL). Se adicionó una solución de 3-

metilpiperidina en tetrahydrofurano (1.5 mL) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio, y la mezcla se agitó cuidadosamente (80 r/min) a temperatura ambiente por 5 días. Se lavó el isocianato-PS (1.10 mmol/g, 1.27 g, 1.40 mmol) con tetrahydrofurano y se adicionó a la mezcla seguido de tetrahydrofurano adicional (2 mL). La suspensión se agitó cuidadosamente (80 r/min) a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron *N*-etil-*N,N*-diisopropila amina (50 μ L, 0.28 mmol) y carbonato-MP (2.55 mmol/g, 0.66 g, 1.68 mmol) y los contenidos fueron mezclados y agitados cuidadosamente por 24 h. La mezcla fue filtrada (filtro de polietileno de 20 μ m), y las resinas fueron lavadas con cloruro de metileno. Los volátiles fueron removidos *in vacuo* para dar 138 mg (99% rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) m/z 241 ($M^+ + 1$).

Los Ejemplo 21-22 siguientes se prepararon como se describe en el Ejemplo 20:

Ejemplo 21

N-[6-cloro-1-oxipiridin-3-il]metil]-*N*-ciclohexil-*N*-metilamina

Material de partida: *N*-metilciclohexilamina. Rendimiento: 96%: MS (ES) m/z 255 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 22

2-cloro-5-(piperidin-1-ilmetil)piridin 1-óxido

Material de partida: piperidina: MS (ES) m/z 227 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 23

5,6-dibromo-1,3-dihidroindol-2-ona

Se disolvió 6-bromooxindol (0.168 g, 0.8 mmol) en ácido acético (4 mL) y se agitó por 5 min a temperatura ambiente. Se adicionó *N*-bromosuccinimida (0.14 g, 0.8 mmol) y la mezcla de reacción amarilla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo y el precipitado resultante fue recolectado mediante filtración y secado *in vacuo* para dar 0.192 g (86% rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco: ^1H

137

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.52 (s, 2H).

Ejemplo 24

1-bencil-4-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]piperazina

A una solución de bencilpiperazina (0.45 mL, 2.59 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) enfriada en un baño de hielo, se la adicionó lentamente cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (0.50 g, 2.36 mmol; descrito en: Naegeli, C. et al. *Helv. Chim. Acta*. **1938**, *21*, 1746-1750) disuelto en cloruro de metileno (10 mL). La reacción se agitó por 30 min y la precipitación blanca formada se filtró y lavó con cloruro de metileno y agua produciendo, después del secado, 0.68 g (82% rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.70 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.23 (br s, 2H), 3.79-3.63 (m, 2H), 3.45-3.18 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 2H); MS (ES) *m/z* 352 (*M*⁺+1).

Ejemplo 25

1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-(3-metilbutil)piperazina

A una solución de 1-(3-metilbutil)piperazina (0.41 g, 2.60 mmol; descrita en: Yamane, T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 148-155) en cloruro de metileno (15 mL) enfriada sobre un baño de hielo se le adicionó lentamente cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (0.50 g, 2.36 mmol; descrito en: Naegeli, C. et al. *Helv. Chim. Acta*. **1938**, *21*, 1746-1750) disuelto en cloruro de metileno (10 mL). La reacción se agitó por 30 min y se agregó una solución de HCl(ac) al 5% (30 mL) y las fases fueron separadas. La capa acuosa fue basificada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta pH 9, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue removido al vacío produciendo 650 mg (83% rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.75 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.33-3.05 (m, 4H), 2.86-2.29 (m, 6H), 1.66-1.50 (m, 1H), 1.5-1.28 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 7 Hz, 6H); MS (ES) *m/z* 332 (*M*⁺+1).

138

Ejemplo 26**1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-isopropilpiperazina**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 25 usando *N*-isopropilpiperazina y cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (descrito en: Naegeli, C. et al. *Helv. Chim. Acta*. 1938, 21, 1746-1750). Rendimiento: 89%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.73 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 4H), 0.99 (d, $J = 7$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 156.1, 149.3, 138.2, 131.7, 125.0, 54.8, 48.0, 46.7, 18.7; MS (ES) m/z 304 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 27**1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-etilpiperazina**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 25 usando *N*-etilpiperazina y cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (descrito en: Naegeli, C. et al. *Helv. Chim. Acta*. 1938, 21, 1746-1750). Rendimiento: 83%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.75 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.16-3.06 (m, 4H), 2.60-2.46 (m, 4H), 2.42 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 158.8, 148.9, 137.8, 131.3, 124.7, 51.9, 51.6, 46.0, 11.9; MS (ES) m/z 290 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 28**1-[(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metilpiperazina**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3 usando 1-metilpiperazina y cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo. Rendimiento: 91%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 4H), 2.43 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 155.5, 146.8, 141.2, 132.7, 121.4, 54.2, 46.3, 46.1.

Ejemplo 29**6-cloro-*N*-metil-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida**

A una solución de cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (636 mg, 3 mmol; descrito en: Naegeli, C. et al. *Helv. Chim. Acta*. 1938, 21, 1746-1750) en

cloruro de metileno (10 mL) se le adicionó por gotas metil-(2-pirrolidin-1-ilet)amina (384 mg, 3 mmol; descrita en: *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 3632-3634) disuelta en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, seguido de la extracción con HCl acuoso (3%). La capa de agua ácida fue basificada con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄) y evaporada al vacío para dar 0.75 gramos (80% rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 304 (M⁺+1).

Ejemplo 30

6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 29 usando cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo y *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina. Rendimiento: 72%: MS (ES) *m/z* 264 (M⁺+1).

Ejemplo 31

6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpiridin-3-sulfonamida

A una solución de *N'*-etil-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (0.62 mL, 4.4 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se le agregó gota a gota cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (0.85 g, 4 mmol; descrito en: Naegeli, C. et al. *Helv. Chim. Acta.* 1938, 21, 1746-1750) disuelto en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de la extracción con HCl acuoso (5%). La capa de agua ácida fue basificada con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄) y evaporada al vacío para dar 0.7 gramos (60% rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 292 (M⁺+1).

Ejemplo 32

6-cloro-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 31 usando (1-etilpirrolidin-2-il)metilamina. Rendimiento: 58%: MS (ES) *m/z* 304 (M⁺+1).

Ejemplo 33**1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 31 usando 1-metilhomopiperazina. Rendimiento: 60%: MS (ES) m/z 290 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 34**4-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]morfolina**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 31 usando morfolina. El producto crudo se purificó sobre una columna de silica gel usando heptano/acetato de etilo (1:1) como eluyente: Rendimiento: 60%: MS (ES) m/z 263 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 35**etil 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)nicotinato**

A una solución enfriada de 5-nitrooxindol (5.27 g, 29.6 mmol) en *N,N*-dimetilamida (50 mL) se le adicionó hidruro de sodio (1.4 g, 35 mmol) durante 5 min a 0°C. Después de 10 min a 0°C, se agregó gota a gota etil éster de ácido 6-cloronicotínico (5.0 g, 26.9 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 135°C por 45 min. La mezcla fue diluida con agua (200 mL) y se saturó con $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{ac.})$ (100 mL). El precipitado formado se filtró y lavó con agua, metanol, acetato de etilo y dietil éter. El sólido amarillo verdoso residual se secó para dar 4.1 g (47% rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 14.57 (s, 1H); 11.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Ejemplo 36**etil 6-(2-hidroxi-5-ciano-1*H*-indol-3-il)nicotinato**

A una solución de 5-cianooxindol (360 mg, 2.27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se le adicionó hidruro de sodio (106 mg, 4.41 mmol). La mezcla de reacción verdosa se agitó por 50 min y después se agregó etil éster de ácido 6-cloronicotínico (350 mg, 1.89 mmol) disuelto en

N,N-dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110°C por 30 min y se adicionó agua (50 mL) y NH₄Cl(ac.) saturado (20 mL), seguido de la extracción con acetato de etilo. Las fases fueron separadas y la fase orgánica contenía el compuesto del título como una precipitación que se filtró. El solvente fue concentrado al vacío y precipitado de producto adicional que fue filtrado para dar 200 mg (34% rendimiento) del compuesto del título en total: ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 14.50 (br s, 1H); 11.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4.50-4.15 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 37

5-piridin-3-il-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-one

Una mezcla de 5-bromooxindol (0.95 g, 4.48 mmol), 3-(tri-*n*-butilestannil)piridina (1.65 g, 4.48 mmol), tetraetil amonio cloruro (2.23 g, 13.4 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina paladio (II)) (0.16 g, 0.22 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con cloroformo (100 mL) y se le adicionó una solución de fluoruro de potasio (10%, 250 mL). La mezcla fue filtrada a través de celita y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄) y el solvente fue removido al vacío. El residuo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/etanol (50:1) como eluyente, produciendo 165 mg (18% rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.64 (br s, 1H); 7.97 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.65-6.54 (m, 1H), 6.08 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.69 (s, 2H); MS (ES) *m/z* 211 (M⁺+1).

Ejemplo 38

5-tien-2-il-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-one

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37 usando 5-bromooxindol y tri-*n*-butil(2-tienil)estaño: MS (ES) *m/z* 216 (M⁺+1).

Ejemplo 39**5-(2-furil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37 usando 5-bromooxindol y tri-*n*-butil(2-furil)estaño: MS (ES) m/z 200 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 40**5-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one**

A una mezcla enfriada con hielo de metil -2-oxoindolin-5-carboxilato (0.5 gramos, 2.6 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/etanol (15:0.3 mL) se le adicionó borohidruro de litio (115 mg, 5.2 mmol) en una porción. Después de 30 minutos se agregó otra porción de borohidruro de litio (100 mg, 4.5 mmol) y la solución de reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Se agregó una tercera porción de borohidruro de litio (200 mg, 9.2 mmol) y etanol (0.3 mL), y la solución de reacción se agitó por 14 h a temperatura ambiente. La reacción fue enfriada rápidamente con agua (10 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL), y extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y evaporadas al vacío. El producto crudo fue purificado sobre una columna de sílica gel usando cloruro de metileno/metanol (10:1) como eluyente, para dar 140 mg (33% rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 10.3 (br s, 1H); 7.14 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.41 (7, $J = 6$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H).

Ejemplo 41**2-oxoindolin-5-carbaldehído**

Oxido de cromo (VI) (240 mg, se agregó a piridina (3 mL) enfriada con hielo. A la suspensión amarilla formada se le agregó piridina adicional (2 mL) y 5-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (130 mg, 0.8 mmol) disuelta en piridina (3 mL). La reacción se enfrió rápidamente después de 15 minutos mediante la adición de agua (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron secadas (Na_2SO_4) y evaporadas al vacío. El producto crudo fue purificado sobre una columna de sílica gel usando cloruro

de metileno/metanol (10:1) como eluyente para producir 60 mg (46% rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 42

5-(1,3-oxazol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Una mezcla de 2-oxoindolin-5-carboxaldehído (60 mg, 0.38 mmol), tosilmetil isocianuro (145 mg, 0.75 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0.75 mmol) en metanol (20 mL) se calentó a reflujo por 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y evaporadas al vacío. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando heptano/acetato de etilo (1:4) como eluyente, para dar 40 mg (53% rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.54 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.64-7.44 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.54 (br s, 2H).

Ejemplo 43

5-(cloroacetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una mezcla de tricloruro de aluminio (17 gramos, 128 mmol) y cloruro de acetileno (3 gramos, 2.65 mmol) en disulfuro de carbono (40 mL) se le agregó oxindol (2.73 gramos, 20.5 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo por 3.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió rápidamente cuidadosamente con agua enfriada (50 mL). La mezcla de reacción enfriada se agitó por 2 h y el precipitado formado fue filtrado y lavado dos veces con agua. El sólido fue secado para dar 2.3 gramos (53% rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.82 (br s, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.57 (s, 2H).

Ejemplo 44

5-(1,3-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Una suspensión de 5-(cloroacetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (630 mg, 3 mmol), tioformamida (30 mL, 30 mmol; descrita en: *J. Med. Chem.* 1995,

858-868) y trietiamina (0.42 mL, 3 mmol) en dioxano se calentó a 110°C por 3 h. Se agregó tioformamida adicional (10 mL, 10 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C por 2 h. Este lote se combinó con un nuevo lote partiendo de 230 mg de 5-(cloroacetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona y las mezclas de reacción combinadas fueron concentradas a aproximadamente 10 mL y se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), y la solución se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y evaporadas al vacío. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando heptano/acetato de etilo (1:2) como eluyente, para dar 400 mg (35% rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10.47 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (br s, 2H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H); MS (ES) *m/z* 217 (M⁺+1).

Ejemplo 45

5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Una suspensión de 5-(cloroacetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1.5 g, 7.15 mmol) y tioacetamida (540 mg, 7.15 mmol) en ácido acético (18 mL) se calentó a 80°C por 3 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el precipitado formado fue filtrado y lavado con acetato de etilo dos veces y dietil éter dos veces, y el sólido fue secado al vacío para dar 1.5 gramos (91% rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10.49 (s, 1H), 7.90-7.70 (m, 3H), 6.85-6.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

Ejemplo 46

5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxopiridin-2-il]-5-piridin-3-il-1*H*-indol-2-ol

A una suspensión de hidruro de sodio (0.05 g, 1.2 mmol, dispersión al 60% en aceite, prelavado con hexano) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se le agregó una solución de 5-piridin-3-il-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (0.19 g, 0.90 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL). La mezcla se agitó por 20 min en atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota 2-cloro-5-(morfolin-4-il)metilpiridina 1-óxido (0.14 g, 0.60 mmol) disuelto en *N,N*-dimetilformamida (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h, y luego se

calentó a 130°C por 1.5 h. El solvente fue evaporado al vacío, y el residuo fue dividido entre HCl 2M y acetato de etilo, y las fases fueron separadas. Las capas acuosas fueron basificadas mediante la adición de NaHCO₃(s) y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄) y el solvente fue removido al vacío produciendo 200 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: MS (ES) *m/z* 403 (M⁺+1).

Ejemplo 47

3-[5-(morfolin-4ilmetil)-1-oxopiridin-2-il]-5-tien-2-il-1H-indol-2-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 46 usando 5-tien-2-il-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona: MS (ES) *m/z* 408 (M⁺+1).

Ejemplo 48

5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4ilmetil)-1-oxopiridin-2-il]-1H-indol-2-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 46 usando 5-(2-furil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona: MS (ES) *m/z* 392 (M⁺+1).

Ejemplo 49

2-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]isonicotinamida

A una suspensión de hidruro de sodio (0.15 g, 3.70 mmol, dispersión al 60% en aceite, prelavada con hexano) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se le agregó una solución de 5-cianooxindol (0.29 g, 1.84 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL). La mezcla se agitó por 30 min en atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota 2-cloro-*N*-[2-(dimetilamino)etil]isonicotinamida (0.21 g, 0.92 mmol) disuelto en *N,N*-dimetilformamida (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min, y luego se calentó a 150°C por 45 min. El solvente fue evaporado *in vacuo*, y el residuo fue dividido entre acetato de etilo y agua. Se agregó una solución de HCl 2M acuoso hasta pH 2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. A la capa acuosa se le agregó una solución de NaOH acuoso al 45% hasta pH 11, y la suspensión se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa fue concentrada *in vacuo* y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna: Xterra, 19x300 mm, eluyente: buffer de NH₄OAc 0.05M/ acetonitrilo (9:1 a 3:7) para dar 15 mg (5% rendimiento) del compuesto del título como un sólido rojo: ¹H NMR

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 14.88 (br s, 1H), 11.03 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 8.28 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.95-7.83 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.58-2.29 (m, 6H); MS (TSP) m/z 350 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 50

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo

La reacción se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 49 usando 5-cianooxindol y 1-(2-cloroisonicotinoil)-4-metilpiperazina. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/etanol/ $NH_3(ac.)$ concentrado (100:10:1) como eluyente. La base (20 mg) se disolvió en cloroformo y se agregó una solución de HCl en dietil éter hasta pH ácido. La precipitación formada se filtró y se lavó con dietil éter. El secado *in vacuo* produjo 10 mg del compuesto del título como un sólido rojo. Rendimiento: 2%; ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 7.82-7.77 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.67-3.48 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.35-3.04 (m, 3H), 2.92-2.80 (m, 3H); MS (TSP) m/z 362 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 51

2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo

Una mezcla de 5-cianooxindol (213 mg, 1.35 mmol) e hidruro de sodio (72 mg, 1.80 mmol, dispersión al 60% en aceite) en N,N -dimetilformamida (4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Se agregó por gotas una solución de 1-[(6-cloropiridin-3-il)carbonil]-4-metilpiperazina (216 mg, 0.901 mmol; descrita en: Thunus, L. *Ann. Pharm. Fr.* **1977**, 35(5-6), 197-203) en N,N -dimetilformamida (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, y luego a 50°C por 2.5 h. El solvente fue removido *in vacuo*, y el residuo fue dividido entre cloroformo y agua. Las fases fueron separadas y el pH de las fases de agua se ajustó a 8 con una solución acuosa de HCl 2M. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas

fueron secadas (Na_2SO_4), combinadas, y el solvente fue removido *in vacuo* produciendo un semi-sólido naranja. El material fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol (8:2) como eluyente, produciendo 24 mg (27% rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: p.f. Descompone a $> 295^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.69 (br s, 4H), 2.48 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (TSP) m/z 362 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 52

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo

A una suspensión de 5-cianooxindol (720 mg, 4.55 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se le agregó hidruro de sodio (248 mg, 6.2 mmol, dispersión al 60% en aceite). Después de 15 min se agregó 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]morfolina (323 mg, 1.52 mmol; descrita en: Maiefisch, P. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 5003) a la solución. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 h. El solvente fue removido *in vacuo*, y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Se agregó una solución acuosa de HCl 2M al acetato de etilo y la mezcla de agua hasta pH ligeramente ácido, y luego se agregó $\text{NaHCO}_3(\text{s})$ hasta saturación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el solvente fue removido *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en una mezcla de metanol y acetato de etilo, y se enfrió sobre hielo. Se agregó una solución de HCl en dietil éter hasta pH ácido. Aproximadamente la mitad del volumen del solvente fue removido *in vacuo*. La sal de clorhidrato precipitada fue filtrada, lavada con acetato de etilo y secada *in vacuo*. La sal fue convertida de nuevo a la base dividiéndola entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El material obtenido (142 mg) se purificó sobre una columna de silica gel usando cloroformo/etanol (9:1) como eluyente, produciendo 34 mg (7% rendimiento) del compuesto del título como la base en un sólido amarillo: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.96 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 7.79 (dd, $J = 9, 1$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.50-2.49 (m, 4H).

La base se disolvió en una mezcla de metanol, diclorometano y acetato de etilo (15 mL de volumen total) y se enfrió sobre hielo. Se agregó una solución de HCl en dietil éter (1M) hasta pH ácido. Aproximadamente la mitad del volumen del solvente se removió *in vacuo*, y se adicionó acetato de etilo. La sal de clorhidrato precipitada fue filtrada, lavada con acetato de etilo y secada *in vacuo* a 40°C, produciendo 33 mg (87% rendimiento a partir de la base) como un sólido amarillo: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 14.75 (br s, 1H), 11.36 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 168.9, 148.4, 142.6, 139.7, 137.4, 124.8, 124.8, 120.8, 119.4, 118.4, 113.1, 108.9, 101.5, 85.6, 63.0, 55.5, 50.2; MS (TSP) m/z 335 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 53

2-hidroxi-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)pirimidin-4-il]-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución de 5-cianooxindol (411 mg, 2.60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se le agregó hidruro de sodio (181 mg, 4.52 mmol, dispersión al 60% en aceite). Después de 15 min se agregó gota a gota una solución de 4-[2-[(6-cloropirimidin-4-il)oxi]etil]morfolina (367 mg, 1.51 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. El solvente fue removido *in vacuo*, y el residuo fue suspendido en una solución acuosa de HCl 2M y se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa se basificó a pH 8 mediante la adición de solución de NaOH acuosa al 45%. La suspensión obtenida se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (Na_2SO_4) y el solvente fue removido *in vacuo*. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/etanol (9:1), a cloroformo/metanol (8:2) como eluyente, produciendo 172 mg (31% rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.89 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.52 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 4$ Hz, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.54 (m, 4H); MS (TSP) m/z 366 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 54**Clorhidrato de 2-hidroxi-3-(5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il)-1H-indol-5-carbonitrilo**

Una mezcla de 5-cianooxindol (694 mg, 4.39 mmol) e hidruro de sodio (234 mg, 5.85 mmol, dispersión al 60% en aceite) en *N,N*-dimetilformamida (2.5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 15 min. A la solución verdosa se le agregó una solución de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-metilpiperazina (330 mg, 1.46 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.2 mL) y la mezcla se calentó a 150°C por 30 min. Se dejó que la mezcla se enfriara y el solvente fue removido *in vacuo*. El residuo fue suspendido en una solución de HCl acuoso 2M y se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa se basificó con NaHCO₃(s) hasta saturación, seguido de tres extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue removido *in vacuo*. El material obtenido fue purificado dos veces mediante cromatografía de columna sobre sílica gel usando cloroformo/etanol/NH₃(ac) conc. (90:10:0.5) como eluyente, produciendo 56 mg del aceite que fue purificado mediante HPLC preparativa (columna: Xterra, 19x300 mm, eluyente: buffer de NH₄OAc 0.05M/aceonitrilo, 9:1 – 3:7) produciendo 29 mg (6% rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: p.f. descompone > 240°C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.74 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.52 (br s, 8H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.1, 19.6, 141.7, 136.1, 134.2, 125.4, 124.7, 123.6, 121.0, 119.7, 118.4, 109.3, 103.2, 85.4, 59.0, 55.0, 52.9, 45.9.

10 mg del sólido se disolvieron en una mezcla de acetato de etilo, cloruro de metileno y un pequeño volumen de metanol (volumen total de 10 mL). La solución fue enfriada sobre hielo y se agregó HCl en dietil éter (1M) hasta pH ácido. Aproximadamente 2/3 del volumen del solvente fueron removidos *in vacuo*, y se agregó acetato de etilo. La sal de clorhidrato precipitada fue filtrada, lavada con acetato de etilo y secada *in vacuo* produciendo 12 mg del compuesto del título como un sólido naranja: ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ

150

7.78-7.65 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.93-6.6.90 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 10H), 2.77 (s, 3H); MS (TSP) m/z 348 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 55

Clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilnicotinamida

Una mezcla de hidruro de sodio (330 mg, 8.2 mmol, dispersión al 60% en aceite, prelavada con hexano) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó a 5-cianooxindol (980 mg, 6.2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL). La mezcla café formada se agitó a temperatura ambiente por 20 min, y se adicionó 6-cloro-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-metilnicotinamida (500 mg, 2.1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL). La solución roja obtenida se calentó a 150°C por 30 min y luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo fue dividido entre una solución de HCl 2M y acetato de etilo. La mezcla se basificó a pH 8 mediante la adición de solución de NaHCO₃(s) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados secados (Na₂SO₄) y el solvente fue removido *in vacuo* para dar 450 mg de un producto crudo. El residuo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac) (80:19:1) como eluyente. Las fracciones que contenían producto fueron recolectados, evaporados *in vacuo* y secados a 25°C *in vacuo* para producir 70 mg. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna: Xterra, 19x300 mm, eluyente: buffer de NH₄OAc 0.05M/aceonitrilo, 9:1 – 3:7). Las fracciones que contenía producto fueron recolectadas, evaporadas *in vacuo*, y secadas a 25°C *in vacuo* para producir 35 mg (4.6% rendimiento) del compuesto del título como la base: ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 6H).

10 mg de la base se disolvieron en dietil éter y se trató con HCl 5M en dietil éter. La sal de clorhidrato fue secada a 25°C *in vacuo* produciendo 6 mg del compuesto del título como un polvo naranja: MS (ESP) m/z 364 ($M^+ + 1$).

151

151

Ejemplo 56**Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo**

La reacción fue realizada como se describe en el Ejemplo 55 usando 1-(6-cloropiridin-3-sulfonil)-4-metilpiperazina (descrito en Thunus L., *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1977, 35, 197-203). Rendimiento: 9.8%. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.60 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 11 Hz, 2H), 3.24 (ap. t, J = 11 Hz, 2H), 3.02 (ap. t, J = 12 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H). MS (TSP) m/z 398 (M⁺+1).

Ejemplo 57**Clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida**

La reacción fue realizada como se describe en el Ejemplo 55 usando 6-cloro-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida. La purificación sobre columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (80:19:1) como eluyente, produjo el compuesto del título como la base.

15 mg de la base se disolvieron en cloruro de metileno/tetrahidrofurano/metanol (volumen total de 3 mL) y se trató con HCl 5M en dietil éter. La sal de clorhidrato fue secada a 40°C *in vacuo* para producir 11 mg del compuesto del título como un polvo naranja: ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 1.97 (m, 4H); MS (TSP) m/z 412 (M⁺+1).

Ejemplo 58**2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo**

A una suspensión de hidruro de sodio (105 mg, 2.62 mmol, dispersión al 60% en aceite) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se le agregó 5-cianooxindol (310 mg, 1.96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min. A la solución amarillenta obtenida se le agregó 2-cloro-5-(morfolin-4-ilmetil)piridina 1-óxido (299 mg, 1.31 mmol) y la mezcla se calentó en

T38

152

nitrógeno a 130°C por 30 min. La mezcla de reacción oscura se dejó enfriar y el solvente fue removido *in vacuo*. El residuo se dividió entre una solución acuosa de HCl 2M y acetato de etilo. La capa acuosa se saturó cuidadosamente con NaHCO₃(s) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las dos últimas capas orgánicas fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue removido *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se agregó una solución de tricloruro de fósforo concentrado (0.5 mL, 5.7 mmol) en acetato de etilo (3 mL). Se formó un precipitado amarillento. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a 60°C por 30 min, y finalmente a reflujo por 10 min. Se dejó enfriar la mezcla y luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue removido *in vacuo*. El residuo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/acetato de etilo (9:1) como eluyente, produciendo 195 mg (45% rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: p.f. 228-230 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 14.79 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 4 Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.38 (br s, 4H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 168.6, 148.4, 142.0, 136.9, 135.9, 125.2, 124.0, 122.3, 121.0, 118.7, 118.3, 108.7, 101.2, 84.4, 66.1, 58.3, 52.8; MS (ESP) m/z 335 (M⁺+1).

Ejemplo 59

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 72 mg, 1.80 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le agregó 5-cianooxindol (213 mg, 1.35 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min. A la solución café obtenida se le agregó una solución de 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina 1-óxido (191 mg, 0.90 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL). La solución roja obtenida se calentó a 125°C por 20 min, y luego se dejó enfriar. La mezcla se disolvió en HCl(ac.) 2M y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con HCl(ac.) 2M. Las capas acuosas combinadas se basificaron a saturación con NaHCO₃(s), y se

153

153

extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos fueron combinados, secados (Na_2SO_4) y el solvente fue removido *in vacuo* para dar 270 mg de un producto crudo. El material se disolvió en acetato de etilo (15 mL), y se agregó una solución de tricloruro de fósforo (0.25 mL, 2.87 mmol) en acetato de etilo (3 mL). Se formó inmediatamente un precipitado naranja. La mezcla se calentó a reflujo por 30 min, y se dejó enfriar. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa cuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y el solvente fue evaporado para dar un producto crudo que fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/ $\text{NH}_3(\text{ac.})$ conc. (90:10:0.5) como eluyente, produciendo 85 mg (37% rendimiento) del compuesto del título como la base en un sólido naranja: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.9 (br s, 1H), 9.02 (s, 1), 7.78 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.55-2.51 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 4H); MS (ES) m/z 319 ($\text{M}^+ + 1$). La base (65 mg) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (20 mL), cloruro de metileno (10 mL) y metanol (2 mL), y luego se enfrió en un baño de hielo. Se agregó una solución de HCl en dietil éter (1M) hasta pH ácido. Cerca del 60% del volumen del solvente se evaporó y a la suspensión residual se le agregó acetato de etilo. El clorhidrato naranja obtenido fue filtrado, lavado con acetato de etilo, y secado *in vacuo* a 40°C produciendo 65 mg (95% rendimiento a partir de la base) del compuesto del título como un sólido café: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 14.70 (br s, 1H), 11.00 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 9, 1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7, 1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H).

Ejemplo 60

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-(5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]piridin-2-il)-1H-indol-5-carbonitrilo

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 263 mg, 6.58 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se le agregó 5-cianooxindol (0.78 g, 4.94 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min. A la solución café obtenida se le agregó una solución

154

de 1-[(6-cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil]-4-metil-1,4-diazepan (842 mg, 3.29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 130°C en atmósfera de nitrógeno por 30 min. La mezcla oscura se dejó enfriar y el solvente fue removido *in vacuo*. Al aceite residual se le agregó HCl(ac.) 2M y la suspensión obtenida fue lavada dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa fue neutralizada con NaOH 45% y basificada a saturación con NaHCO₃(s), y se extrajo dos veces con acetato de etilo y una vez con tetrahidrofurano. Los extractos fueron combinados, secados (Na₂SO₄) y el solvente fue removido *in vacuo* para dar 1.0 g de un óxido de N crudo. MS (ES) *m/z* 278 (M⁺+1). Parte del material (841 mg, 2.23 mmol) se disolvió en acetonitrilo (70 mL) durante calentamiento. A la solución tibia se le agregó tricloruro de fósforo (1 mL, 11.1 mmol) inicialmente por gotas y luego a una velocidad más rápida. La suspensión naranja obtenida se calentó a reflujo por 1 h, y luego se dejó enfriar. El precipitado fue filtrado, lavado con acetonitrilo, y secado *in vacuo* produciendo 780 mg de un residuo naranja. Parte del material (240 mg) se disolvió en H₂O.NaHCO₃(s) agregado hasta saturación, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y una vez con tetrahidrofurano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄ y MgSO₄) y el solvente fue evaporado para dar 165 mg de un aceite que fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (80:20:1) como eluyente, produciendo 84 mg del compuesto del título como la base libre en un sólido café: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 14.70 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.69-2.57 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H). La base (66 mg) se convirtió en el clorhidrato usando el método descrito en el Ejemplo 59. Rendimiento: 99% (calculado a partir de la base) del compuesto del título como un sólido naranja: ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.80-3.54 (m, 8H), 2.97 (s, 3H), 2.31 (br s, 2H).

Los Ejemplos 61-62 siguientes se prepararon como se describe en el Ejemplo 60:

Ejemplo 61**Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]metil}piridin-2-il)-1H-indol-5-carbonitrilo**

Material de Partida: 2-cloro-5-{(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il}metil}piridina 1-óxido. El producto fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (90:10:0.5) como eluyente. Rendimiento: 15% del compuesto del título como la base libre en un sólido naranja: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.75 (br s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.88 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.90 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.80 (br s, 4H), 1.65-1.53 (m, 2H); MS (ES) *m/z* 402 (*M*⁺+1). La base (72 mg) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (5 mL), cloruro de metileno (10 mL), y luego se enfrió en un baño de hielo. Se agregó una solución de HCl en dietil éter (1M) hasta pH ácido. Se le agregó una solución de HCl en dietil éter (1M) hasta pH ácido. El clorhidrato naranja obtenido fue filtrado, lavado con acetato de etilo, y secado *in vacuo* a temperatura ambiente produciendo 68 mg (80% rendimiento calculado a partir de la base) del compuesto del título como un sólido naranja: ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.00 (br s, 2H), 3.55-3.41 (m 5H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.43 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 2.09 (br s, 4H), 1.98-1.87 (m, 2H).

Ejemplo 62**3-{5-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo**

Material de Partida: 1-{(6-cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil}-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina. El producto fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (85:15:1) como eluyente. El material obtenido fue purificado adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Xterra, C₈, 7 μm, 19x300 mm; eluyente buffer de NH₄OAc 0.1M / acetonitrilo. 8:2 a 4:6) produciendo el compuesto del título como un sólido naranja. Rendimiento: 6%: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.12 (br s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.28-7.24

(m, 1H), 7.06 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H); MS (ES) m/z 362 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 63

2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 54 mg, 1.35 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le agregó 5-cianooxindol (161 mg, 1.02 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min. A la solución café obtenida se le agregó una solución de 2-cloro-5-[(4-metilpiridin-1-il)metil]piridina 1-óxido (163 mg, 0.677 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 130°C por 30 min, y se dejó enfriar. El solvente fue removido *in vacuo*, y al residuo se le agregó HCl(ac.) 2M. El precipitado obtenido fue dividido entre lavada dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa fue neutralizada con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y el solvente fue removido *in vacuo* produciendo un producto crudo. El material se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se le agregó tricloruro de fósforo (0.24 mL, 2.71 mmol). Inmediatamente se formó un precipitado naranja. La mezcla se calentó a reflujo por 30 min, y luego se dejó enfriar. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo con otra porción de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y el solvente fue evaporado. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol (95:5) como eluyente, seguido de HPLC preparativa (columna: Xterra, C_8 , 7 μm , 19x300 mm; eluyente buffer de NH_4OAc 0.1M / acetonitrilo. 8:2 a 4:6) produciendo 4 mg (2% rendimiento) del compuesto del título como un sólido naranja: ^1H NMR (acetona- d_6 , 400 MHz) δ 9.88 (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 9$, 2 Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8$, 2 Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.28-1.16 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 7$ Hz, 3H); MS (ES) m/z 347 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 64**2-hidroxi-3-(5-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il)-1H-indol-5-carbonitrilo**

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 45 mg, 1.12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le agregó 5-cianooxindol (133 mg, 0.84 mmol). La mezcla se agitó por 15 min, y se agregó una suspensión de 1-[(6-cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil]-4-fenilpiperazina (0.56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2.3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 130°C por 10 min, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción oscura fue extraída con ácido/base usando un robot Alex. Se incluyeron los siguientes pasos: adición de HCl(ac.), lavado con acetato de etilo (para remover el exceso de 5-cianooxindol), basificación con (sat.) NaHCO₃, y finalmente extracciones repetidas con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na₂SO₄) y el solvente fue removido *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL), y se le agregó tricloruro de fósforo (0.2 mL, 2.24 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h, y luego se calentó a reflujo por 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ usando un robot Alex. La capa acuosa se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado para dar 20 mg de un producto naranja que fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/etanol (95:5) como eluyente. El material obtenido (10 mg) se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Xterra, C₈, 7 µm, 19x300 mm; eluyente buffer de NH₄OAc 0.1M / acetonitrilo. 8:2 a 4:6) produciendo 5 mg (1.1% rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 14.78 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.57-2.53 (m, 4H); MS (ES) *m/z* 410 (M⁺+1).

Los Ejemplo 65-70 siguientes se prepararon como se describe en el Ejemplo 64:

Ejemplo 65**3-[5-(azetidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo**

Material de partida: 5-(azetidin-1-ilmetil)-2-cloropiridina 1-óxido. El compuesto del título fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (90:10:0.5). Rendimiento: 1%: ¹H NMR (acetona-d₆, 400 MHz) δ 9.86 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.81 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 1 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7 Hz, 4H); MS (ES) m/z 305 (M⁺+1).

Ejemplo 66**2-hidroxi-3-[5-({4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}metil)piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo**

Material de partida: 1-[(6-cloro-1-oxidopiridin-1-3-il)metil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazina. Rendimiento: 1%: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 14.79 (br s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.43 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.17-3.14 (m, 4H), 2.25-2.52 (m, 4H); MS (ES) m/z 523 (M⁺+1).

Ejemplo 67**3-(5-[[(2-cianoetil)(etil)amino]metil]piridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo**

Material de partida: 3-[[[(6-cloro-1-oxidopiridin-1-3-il)metil](etil)amino]propanonitrilo. Rendimiento: 1%: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 14.80 (br s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.53 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7 Hz, 3H); MS (ES) m/z 346 (M⁺+1).

Ejemplo 68**3-(5-[[(4-clorobencil)(metil)amino]metil]piridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo**

Material de partida: *N*-(4-clorobencil)-*N*-[(6-cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil]-*N*-metilamina. Rendimiento: 1%: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 14.79 (br s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.11 (s, 3H); MS (ES) m/z 401 (M^+ -1).

Ejemplo 69

3-(5-[(2-furilmetil)(metil)amino]metil)piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo

Material de partida: *N*-[(6-cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil]-*N*-(2-furilmetil)-*N*-metilamina. Rendimiento: 4%: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 14.80 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 3, 2 Hz, 1H), 6.34 (d 3 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.15 (s, 3H); MS (ES) m/z 359 (M^+ +1).

Ejemplo 70

2-hidroxi-3-(5-[(metil(fenil)amino)metil]piridin-2-il)-1*H*-indol-5-carbonitrilo

Material de partida: *N*-[(6-cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil]-*N*-metil-*N*-fenilamina. El producto fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/ NH_3 (ac.) conc. (90:10:0.5) como eluyente. Rendimiento: 2%: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.82 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91-7.68 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.66 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.98 (s, 3H); MS (ES) m/z 353 (M^+ -1).

Ejemplo 71

2-hidroxi-3-(5-[(3-metilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il)-1*H*-indol-5-carbonitrilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 45 mg, 1.12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le agregó 5-cianooxindol (133 mg, 0.84 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min. A la solución café obtenida se le agregó una solución de 2-cloro-5-[(3-metilpiperidin-1-il)metil]piridina 1-óxido (0.56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida

(1.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 130°C por 30 min y luego se dejó enfriar. Al residuo se le adicionó HCl(ac.) 2M y la suspensión obtenida se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa fue neutralizada con NaOH(ac.) 45% y se basificó con NaHCO₃ (s), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos fueron combinados, secados (MgSO₄) y el solvente fue removido *in vacuo* produciendo 84 mg del producto crudo. El material se disolvió en acetato de etilo (10 mL), y a la solución se le agregó tricloruro de fósforo (0.2 mL, 2.24 mmol). La suspensión naranja obtenida se calentó a reflujo por 1 h y luego se dejó enfriar. El precipitado fue filtrado, lavado con acetato de etilo y secado *in vacuo* produciendo 70 mg de un residuo naranja. El material fue purificado mediante HPLC preparativa (columna: Xterra, C₈, 7 µm, 19x300 mm; eluyente buffer de NH₄OAc 0.1M / acetonitrilo. 8:2 a 4:6) produciendo 15 mg (8% rendimiento) del compuesto del título como un sólido naranja: ¹H NMR (acetona-d₆, 400 MHz) δ 9.86 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.00-1.50 (m, 6H), 0.95-0.81 (m, 4H); MS (ES) *m/z* 347 (M⁺+1).

Los Ejemplos 72-73 siguientes se prepararon como se describe en el Ejemplo 71:

Ejemplo 72

3-(5-[(ciclohexil(metil)amino)metil]piridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo

Material de partida: *N*-[(6-cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil]-*N*-ciclohexil-*N*-metilamina. Rendimiento: 3%: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (br s, 1H), 7.79 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 5H), 1.36-1.02 (m, 6H); MS (ES) *m/z* 361 (M⁺+1).

Ejemplo 73

2-hidroxi-3-[5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo

Material de partida: 2-cloro-5-(piperidin-1-ilmetil)piridina 1-óxido. Rendimiento: 4%: ¹H NMR (acetona-d₆, 400 MHz) δ 9.85 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1 Hz, 1H),

7.26 (dd, $J = 8$, 2 Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.47-2.41 (m, 4H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H); MS (ES) m/z 333 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 74

Clorhidrato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1H-indol-2-ol

Hidruro de sodio (46 mg, dispersión al 60% en parafina) se lavó con hexano y se secó al vacío. Se agregó *N,N*-dimetilformamida (3 mL), oxindol (72 mg, 0.54 mmol) y 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metilpiperazina (100 mg, 0.36 mmol; descrita en: Thunus L., *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1977, 35, 197-203) al hidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 min. La mezcla de reacción luego se calentó por 10 min a 130 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron, y el solvente fue removido al vacío. El residuo fue purificado sobre una columna de silica gel usando un gradiente acetato de etilo/metanol (40:1 a 1:1) como eluyente. El producto se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno (5 mL) y metanol (5 mL). Se agregó cloruro de hidrógeno (3 mL, 1M en dietil éter) y se continuó la agitación por 10 min. El precipitado fue lavado con dietil éter y se secó al vacío para dar 50 mg (37% rendimiento) del compuesto del título. ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 7.95 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9$, 2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 14$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.90 (s, 3H); MS (ES) m/z 373 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 75

clorhidrato de 6-cloro-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1H-indol-2-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 74 usando 6-clorooxindol. La base fue purificada sobre una columna de silica gel usando un gradiente cloroformo/metanol (100:0 a 4:1) como eluyente. El producto se disolvió en una mezcla de cloroformo (10 mL) y metanol (10 mL). Se agregó cloruro de hidrógeno (3 mL, 1M en dietil éter) y se continuó

la agitación por 10 min. El precipitado fue lavado con dietil éter y se secó al vacío para dar 50 mg (29% rendimiento) del compuesto del título. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.95 (m, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.75 (m, 3H); MS (ES) m/z 407 (M^+ +1).

Ejemplo 76

3-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]-5-nitro-1H-indol-2-ol

Etil 6-(2-hidroxi-5-nitro-1H-indol-3-il)nicotinato (0.327 g, 1.0 mmol) se suspendió en benceno (13 mL) seguido de la adición de morfolina (0.218 g, 2.5 mmol). La mezcla se agitó (atmósfera de N_2) por 5 min a 0°C . A esta mezcla se le agregó trimetil amonio (solución en hexano 2M, 2 mL, 4 mmol) mediante una jeringa. Después de 10 min la temperatura se elevó a 70°C y la mezcla de reacción se agitó por 20 h y luego se vertió sobre de hielo-solución acuosa saturada de NaHCO_3 frío, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se concentró y el residuo café claro se purificó sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/trietilamina (50:10:1) como eluyente, para dar 0.22 g (60% rendimiento) del compuesto del título. ^1H NMR (acetona- d_6 , 400 MHz) δ 8.47 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.73 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H); MS (ES) m/z 369 (M^+ +1).

Ejemplo 77

clorhidrato de 6-bromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-2-ol

A una suspensión *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 40 mg, 1.0 mmol, prelavada con hexano) se le agregó 6-bromooxindol (0.159 mg, 0.75 mmol). La mezcla formada se agitó por 5 min a temperatura ambiente seguido de la adición de 2-cloro-5-(morfolin-4-ilmetil)piridina 1-óxido (0.114 g, 0.5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó (atmósfera de N_2) por 30 min a 120°C . El solvente fue evaporado *in vacuo* y el aceite residual fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol (10:1) como eluyente,

produciendo el producto de óxido de N. El óxido de N se disolvió en cloroformo (3 mL) y se agregó tricloruro de fósforo (0.412 g, 3.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 min a 60 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió rápidamente con metanol y se concentró. El residuo fue purificado sobre una columna de silica gel usando un gradiente cloroformo/metanol (10:1 a 1:2) como eluyente para dar 52 mg (4% rendimiento) del compuesto del título como la base de un sólido café. La base (30 mg, 0.077 mmol) se disolvió en cloruro de metileno/metanol (1:1), y se trató con HCl 1M en dietil éter a 0°C. Los cristales naranja amarillento resultantes fueron recolectados mediante filtración y lavados con dietil éter para dar 5 mg (15% rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.61 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.17 (br s, 2H), 3.85 (br s, 4H), 3.10 (br s, 4H); MS (EI) *m/z* 388 (*M*⁺+2).

Ejemplo 78

clorhidrato 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-6-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57 usando 6-cianooxindol. La base fue obtenida como un sólido amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xterra, C₈, 7 µm, 19x300 mm; eluyente: buffer de NH₄OAc 0.1M/ acetonitrilo, 8:2 a 4:6). Rendimiento: 13%. La base se transformó a la sal de clorhidrato amarilla con 33% de rendimiento: ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.69 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H); MS (EI) *m/z* 335 (*M*⁺+1).

Ejemplo 79

clorhidrato de 5-bromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol

A una suspensión *N,N*-dimetilformamida (3.0 mL) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 0.480 g, 12.0 mmol, prelavada con hexano) se le agregó 5-bromooxindol (1.9 g, 9.0 mmol). La mezcla se agitó por 10 min a 0°C y por 5 min a temperatura ambiente. Se adicionó 2-cloro-5-(morfolin-4-ilmetil)piridina 1-óxido (1.37 g, 6.0 mmol) y la mezcla de reacción resultante

se agitó (atmósfera de N_2) por 50 min a $120^\circ C$, luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución de *N,N*-dimetilformamida se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se adicionó $NaCl$ (2, 2g) seguido de la extracción con cloroformo y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas al vacío. La *N,N*-dimetilformamida restante fue removida mediante co-evaporación con tolueno dos veces. El aceite residual se disolvió en cloroformo (10 mL) y se agregó tricloruro de fósforo (3.0 g, 21.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 min a $60^\circ C$ y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 30 min a $60^\circ C$ y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada $NaHCO_3$.

Se formó un precipitado café que fue filtrado, y el filtrado (que contenía algo de producto) se trató separadamente (ver a continuación).

El sólido café se disolvió en metanol (150 mL) y los materiales insolubles fueron removidos por filtración. Esta solución fue concentrada hasta un sólido amarillo café que se suspendió en acetato de etilo (15 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido amarillo se recolectó mediante filtración y se secó para producir 1.28 g del producto.

La solución de $NaHCO_3$ (filtrado, ver arriba), se agregó $NaCl(s)$ (2.0 g) seguido de extracciones con cloroformo y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol (5:1) como eluyente. El residuo fue suspendido en acetato de etilo (15 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido fue filtrado, secado para dar 90 mg del compuesto del título como un sólido amarillo, como la base. La cantidad total obtenida de la base fue de 1.37 g (59% rendimiento). Una pequeña cantidad de la base libre (12 mg, 0.03 mmol) se disolvió en cloruro de metileno/metanol (1:1), y se trató con HCl 1M en dietil éter a $0^\circ C$. Los cristales amarillos resultantes fueron recolectados mediante filtración y fueron lavados con dietil éter para obtener 13 mg (100% rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz,

165

1H), 7.61 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.62 (br s, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.42 (br s, 4H); MS (EI) m/z 388 ($M^+ + 2$).

Ejemplo 80

clorhidrato de 5,6-dibromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-2-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 79 usando 5,6-dibromo-1,3-dihidro-indol-2-ona. La base (27% rendimiento) se transformó a la sal de clorhidrato. La sal fue purificada mediante recristalización de cloroformo/metanol/dietil éter, y los cristales fueron lavados con dimetilsulfóxido (1 mL) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 4%: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.72 (br s, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.48 (br s, 4H).

Ejemplo 81

clorhidrato de 3-fluoro-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-2-oxoindolin-6-carbonitrilo

Se disolvió 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo (0.10 g, 0.3 mmol) en tetrahidrofurano/dioxano (1:1, 16 mL), bajo atmósfera de N_2 , y se agitó a -20°C por 5 min. A esta mezcla, se le agregó bis(trimetilsilil)amida de sodio (solución 1M en tetrahidrofurano, 0.30 mL, 0.3 mmol) por medio de una jeringa, y la reacción se dejó en agitación por 20 min a temperatura ambiente. Se adicionó trifalato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (0.112 g, 0.33 mmol) y la reacción se dejó tibia a temperatura ambiente y se agitó por 16 h. El solvente fue removido al vacío y el residuo fue extraído con acetato de etilo, y lavado con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4) y evaporada al vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna: Xterra, C_8 , 10 μm , 19x300 mm; eluyente: buffer de NH_4OAc 0.05M / acetonitrilo. 8:2 a 2:8) produciendo 50 mg (47% rendimiento) de un sólido café amarillento. El sólido (40 mg, 0.11 mmol) se disolvió en cloruro de metileno/metanol (1:1), y se trató con HCl 1M en dietil éter a 0°C . Los cristales amarillos resultantes fueron recolectados mediante filtración y se lavaron con dietil éter para dar 18 mg (42% rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (DMSO-

766

d6) δ 8.42 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.60 (br s, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.38 (br s, 4H); MS (EI) m/z 353 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 82

clorhidrato de 3-[5-[(4-bencilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo

A una suspensión de hidruro de sodio (0.09 g, 2.2 mmol, dispersión al 60% en aceite, prelavado con hexano) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL), se enfrió sobre un baño de hielo, se le agregó 5-cianooxindol (0.32 g, 2.0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL). La mezcla se agitó por 20 min bajo atmósfera de nitrógeno y el baño de hielo fue removido. Se agregó por gotas 1-bencil-4-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]piperazina (0.35 g, 1.0 mmol) disuelta en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) y la mezcla se calentó a 130°C por 40 min. El solvente fue evaporado al vacío y el residuo fue dividido entre cloruro de metileno y NaHCO₃ acuoso (pH > 7). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄), y el solvente fue removido al vacío. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/etanol (20:1) como eluyente. La base (120 mg) se disolvió en cloroformo/metanol, y se agregó una solución de HCl en dietil éter (1M) hasta pH ácido. La precipitación formada fue filtrada y lavada con dietil éter produciendo 71 mg (14% rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.15 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.06 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 2H), 3.83-3.66 (m, 2H), 3.23-3.04 (m, 4H), 3.04-2.88 (m, 2H); MS (ES) m/z 474 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 83

clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-[[4-(3-metilbutil)piperazin-1-il]sulfonil]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 82 usando 6-cianooxindol y 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-(3-metilbutil)piperazina. Rendimiento: 5% del compuesto del título como un

sólido amarillo: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.15 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94-7.81 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.62-3.34 (m, 2H), 3.20-2.92 (m, 6H), 1.64-1.46 (m, 3H), 0.86 (d, $J = 6$ Hz, 6H); MS (ES) m/z 454 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 84

clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 82 usando 5-cianooxindol y 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-isopropilpiperazina. Rendimiento: 30% del compuesto del título como un sólido amarillo: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.56 (br s, 1H), 10.68 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.58-3.31 (m, 3H), 3.24-1.82 (m, 4H), 1.24 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ES) m/z 304 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 85

clorhidrato de 3-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 82 usando 5-cianooxindol y 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-etilpiperazina. Rendimiento: 4% del compuesto del título como un sólido amarillo: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.15 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.69-3.42 (m, 2H), 3.18-2.92 (m, 6H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ES) m/z 412 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 86

3-{5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il}-5-piridin-3-il-1H-indol-2-ol

A una solución de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxopiridin-2-il]-5-piridin-3-il-1H-indol-2-ol (200 mg, 0.6 mmol) en acetato de etilo (60 mL) se le agregó tricloruro de fósforo (0.4 mL). Se formó un precipitado amarillo y la mezcla

se sometió a reflujo por 3 h, y luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa fue extraída con dos porciones de acetato de etilo y una porción de cloroformo. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (Na_2SO_4) y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna: Xterra, 19x300 mm; eluyente: gradiente de agua/acetonitrilo, gradiente (0:100 a 100:0) produciendo 6 mg (3% rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.50 (br s, 1H), 8.92 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 4$, 1 Hz, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90-7.71 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 8$, 5 Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.40-3.24 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 4H); MS (ES) m/z 388 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 87

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-tien-2-il-1H-indol-2-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 86 usando 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-5-tien-2-il-1H-indol-2-ol y tricloruro de fósforo. La base se disolvió en cloroformo/metanol (3:1), y se agregó una solución de HCl en dietil éter (1M) hasta pH ácido. La precipitación formada fue filtrada, lavada con dietil éter y secada. Rendimiento: 9% del compuesto del título como un sólido amarillo: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.10 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-7.90 (m, 1H), 7.85-7.62 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.84-3.51 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 2H); MS (ES) m/z 392 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 88

clorhidrato de 5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-2-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 86 usando 5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-1H-indol-2-ol. Rendimiento: 6% del compuesto del título como un sólido amarillo: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.26 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.98-

6.86 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 1H), 4.31-4.10 (m, 2H), 4.16-3.85 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.17-3.01 (m, 2H); MS (ES) m/z 376 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 89

clorhidrato de 3-{3-bromo-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-nitro-1H-indol-2-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 55 usando 5-nitrooxindol y 1-1[(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metilpiperazina. La purificación sobre una columna de sílica gel usando cloroformo/metanol (8:2) como eluyente produjo el compuesto del título como la base: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.78 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.24 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.50 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 2.26 (s, 3H).

La base se disolvió en cloroformo y se trató con HCl 5M en dietil éter. El clorhidrato se secó al vacío y se recrystalizó de etanol para producir el compuesto del título. Rendimiento: 9.5%.

Ejemplo 90

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 55 usando 5-trifluorometiloxindol. Rendimiento: 8%: ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.06-3.85 (m, 4H), 3.41-3.26 (m, 4H).

Ejemplo 91

clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 55 usando 6-cianooxindol (1.5 eq.) y 1-(6-cloropiridin-3-sulfonil)-4-metilpiperazina (1 eq; Descrita en: Thunus L., *Annales Pharmaceutiques*

Francaises 1977, 35, 197-203). La purificación sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (76:23:1) como eluyente produjo el compuesto del título como la base. La base se disolvió en acetona/cloroformo/metanol y se trató con HCl 5M en dietil éter. El clorhidrato se secó al vacío para producir 24 mg (5.1 % rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 14.87 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 92

clorhidrato de N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-6-(2-hidroxi-5-nitro-1H-indol-3-il)nicotinamida

A una suspensión de etil 6-(2-hidroxi-5-nitro-1H-indol-3-il)nicotinato (100 mg, 0.30 mmol) en tolueno (5 mL) se le agregó 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina (78 mg, 0.61 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se agregó por gotas trimetil aluminio (0.6 mL, 2M en hexano, 1.2 mmol) durante 5 minutos y la reacción se calentó a 70°C durante la noche. La reacción fue enfriada rápidamente con agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con cloroformo. Los extractos combinados fueron secados (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado *in vacuo*. El residuo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (80:19:1) como eluyente. Las fracciones que contenían producto fueron recolectadas y evaporadas al vacío y luego fueron secadas a 25°C en un gabinete al vacío durante la noche. El residuo se disolvió en metanol/cloroformo y se trató con HCl 5M en dietil éter. El clorhidrato se secó al vacío para producir 30 mg (20% rendimiento) del compuesto del título como un sólido naranja: ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.64 (s, 1H); 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H).

Los Ejemplos 93-97 siguientes se prepararon como se describe en el Ejemplo 92:

171

Ejemplo 93

clorhidrato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-morfolin-4-iletil)nicotinamida

Material de partida: 4-(2-aminoetil)morfolina. El clorhidrato formado se recrystalizó de metanol. Rendimiento: 4.1%: ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 7.70 (s, 1H); 7.52 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.05-3.75 (m, 4H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 6H).

Ejemplo 94

clorhidrato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)nicotinamida

Material de partida: 1-metil-4-(metilamino)piperidina. El clorhidrato formado se recrystalizó de metanol. Rendimiento: 3.3%: MS (ES) m/z 410 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 95

clorhidrato de 5-nitro-3-{5-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}piridin-2-il}-1H-indol-2-ol

Material de partida: 4-(1-pirrolidinil)piperidina. El clorhidrato formado se recrystalizó de metanol. Rendimiento: 5.2%: MS (EI, 70 eV) m/z (intensidad relativa) 435 (M^+ , 1), 298(6), 282 (7), 207 (5), 174 (14), 154 (17), 124 (17), 110 (100), 98 (75), 84 (26), 70 (61), 52 (23).

Ejemplo 96

clorhidrato de 3-{5-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}piridin-2-il)-5-nitro-1H-indol-2-ol

Material de partida: 3-(dimetilamino)pirrolidina. El clorhidrato formado se recrystalizó de metanol. Rendimiento: 1.5%: ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 11.22 (s, 1H); 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.05-3.83 (m,

172

2H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 1H), 2.80 (br s, 6H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H).

Ejemplo 97

clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)-1-metiletil)-6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)nicotinamida

Material de partida: 3-(dimetilamino)pirrolidina. Rendimiento: 3.2%. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.85 (s, 1H); 7.60 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 6H), 1.25 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

Ejemplo 98

fumarato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolindil-1-iletil)nicotinamida

Una solución de etil 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)nicotinato (200 mg, 0.61 mmol) en 2-pirrolidin-1-il-etilamina (1.5 mL) se calentó a 120°C en un recipiente cerrado por 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y una solución acuosa de NaHCO₃, seguida de la extracción con cloroformo. Las fases fueron separadas y evaporadas al vacío. La purificación sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (100:15:1.5) como eluyente, produjo 90 mg (37% rendimiento) del compuesto del título como la base. La base se convirtió a la sal de fumarato según el procedimiento descrito en el Ejemplo 103: MS (ES) *m/z* 396 (*M*⁺+1).

Ejemplo 99

fumarato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 92 usando etil 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)nicotinato (1 eq.), trimetil amonio (4 eq.), *N*-metilpiperazina (2 eq.) y benceno como solvente. El producto fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (100:12:1.2) como eluyente. Rendimiento:

69% del compuesto del título como la base. La base se convirtió a la sal de fumarato según el procedimiento descrito en el Ejemplo 103: MS (ES) m/z 382 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 100

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)nicotinamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 98 usando etil 6-(2-hidroxi-5-ciano-1*H*-indol-3-il)nicotinato y 2-pirrolidin-1-il-etilamina. Rendimiento: 13% del compuesto del título: ^1H NMR (sobre la base, CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.8 (br s, 1H); 8.80-8.52 (m, 2H), 8.18-7.86 (m, 3H), 7.35-7.18 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.60-3.35 (m, 2H), 2.83 (m, 6H), 1.80 (br s, 4H).

Ejemplo 101

clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida

A una solución enfriada con hielo de 5-cianooxindol (200 mg, 1.26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se le agregó hidruro de sodio (60 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 25 min y luego se le adicionó 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida (303 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C por 1 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL) y la fase de agua se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4) y purificada sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/ $\text{NH}_3(\text{ac.})$ conc. (500:35:3.5 a 500:50:5) como eluyente. Los solventes fueron evaporados al vacío y el residuo se agitó durante la noche en acetato de etilo, se filtró y se secó para dar 160 mg (38% rendimiento) del compuesto del título como la base. La base, disuelta en cloroformo/metanol, se trató con HCl en dietil éter para dar el compuesto del título: MS(ES) m/z 426 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 102**fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]piridin-3-sulfonamida**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 101 usando 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]piridin-3-sulfonamida y 5-cianooxindol. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (100:10:1) como eluyente, seguido de otra purificación sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (100:7:0.7) como eluyente. El producto fue convertido a la sal de fumarato según el procedimiento descrito en el Ejemplo 103: Rendimiento: 20%: MS (ES) m/z 386 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 103**fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpiridin-3-sulfonamida**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 101 usando 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpiridin-3-sulfonamida y 5-cianooxindol. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (100:10:1) como eluyente: MS (ES) m/z 414 ($M^+ + 1$). La base fue disuelta en cloroformo (15 mL) y metanol (2 mL) y se agregó ácido fumárico disuelto en metanol (2 mL). Se adicionó dietil éter (20 mL) y el precipitado formado fue filtrado y secado para dar el compuesto del título. Rendimiento: 10%: MS (ES) m/z 414 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 104**fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-[1-etilpirrolidin-2-il]metilpiridin-3-sulfonamida**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 101 usando 6-cloro-N-[1-etilpirrolidin-2-il]metilpiridin-3-sulfonamida y 5-cianooxindol. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (100:18:1.8) como eluyente. Rendimiento: 50%: MS (ES) m/z 426 ($M^+ + 1$). La base fue convertida a la sal de fumarato según el procedimiento descrito en el Ejemplo 103.

Ejemplo 105**fumarato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 101 usando 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan y 5-cianooxindol. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac.) conc. (100:15:1.5) como eluyente. Rendimiento: 50%; MS (ES) *m/z* 412 (*M*⁺+1). La base fue convertida a la sal de fumarato según el procedimiento descrito en el Ejemplo 103.

Ejemplo 106**2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-il)sulfonil]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 101 usando 4-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]morfolina y 5-cianooxindol. La mezcla de reacción fue enfriada rápidamente con agua, y los solventes fueron evaporados al vacío. Se adicionó agua, y la mezcla fue filtrada. El material sólido fue lavado con agua, metanol, acetato de etilo y dietil éter para dar el compuesto del título. Rendimiento: 44%; MS (ES) *m/z* 385 (*M*⁺+1).

Ejemplo 107**clorhidrato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1H-indol-2-ol**

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 101 usando 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metilpiperazina (descrita en: Thunus L., *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1977, 35, 197-203) y 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac) conc. (50:3:0.3) como eluyente. La base fue disuelta en cloroformo/metanol y convertida en sal de clorhidrato usando HCl en dietil éter (1M). Rendimiento: 35% del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 470 (*M*⁺+1).

Ejemplo 108**fumarato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(1,3-tiazol-4-il)-1H-indol-2-ol**

176

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 101 usando 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metilpiperazina (descrita en: Thunus L., *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1977, 35, 197-203) y 5-(1,3-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac) conc. (100:7:7) como eluyente. La base fue convertida a la sal de fumarato según el procedimiento descrito en el Ejemplo 103: Rendimiento: 8% del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 456 (M⁺+1).

Ejemplo 109

3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-5-(1,3-oxazol-5-il)-1H-indol-2-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 101 usando 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metilpiperazina (descrita en: Thunus L., *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1977, 35, 197-203) y 5-(1,3-oxazol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona. El producto crudo fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol/NH₃(ac) conc. (100:10:1) como eluyente, seguido de la trituración con acetato de etilo. Rendimiento: 1% del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 441 (M⁺+1).

Ejemplo 110

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-nitro-1H-indol-2-ol

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 0.048 g, 1.19 mmol, prelavado con hexano) en *N,N*-dimetilformamida (2.0 mL) se le agregó 5-nitroxindol (0.185 g, 1.04 mmol). La mezcla formada se agitó por 5 min a temperatura ambiente y se agregó 2-cloro-5-(morfolin-4-ilmetil)piridina 1-óxido (0.16 g, 0.7 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó por 30 minutos a 130°C (atmósfera de N₂). El solvente fue removido *in vacuo* y el aceite residual fue purificado sobre una columna de silica gel usando cloroformo/metanol (10:1) como eluyente produciendo el producto óxido de N. El óxido de N se disolvió en cloroformo (2 mL) y se agregó tricloruro de fósforo (0.385 g, 2.80 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 min a 60°C seguido de la extracción con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄) y concentrada a un aceite rojo amarillento que fue purificado sobre una columna de silica gel usando

177

clorformo/metanol (10:1) como eluyente para dar 10 mg (4% rendimiento) del compuesto del título como una base libre como sólido amarillo. La base (10 mg, 0.028 mmol) se disolvió en cloruro de metileno/metanol (1:1) y se trató con HCl 1M en dietil éter a 0°C. Los cristales naranja amarillentos resultantes fueron recolectados por filtración y lavados con dietil éter para obtener 2 mg (16% rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.23 (s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.10 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 3.14 (d, *J* = 10 Hz, 2H).

FARMACOLOGIA

Determinación de la competición de ATP en el ensayo de Escintilación de Proximidad de GSK3β

Ensayo de escintilación de proximidad de GSK3β

Los experimentos de competencia se llevaron a cabo en duplicado con 10 concentraciones diferentes de los inhibidores en placas microtituladoras de fondo claro (Wallac, Finland). Se agregó un sustrato péptido biotintilado, Biotin-Ala-ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO₃H₂)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund), a una concentración final 1 μM en un buffer de prueba que contenía recombinante humano GSK3β 1 mU (Dundee University, UK), ácido morfolinpropanosulfónico (MOPS) 12 mM, pH 7.0, EDTA 0.3 mM, β-mercaptoretanol 0.01%, Brij 35 0.004% (un detergente natural), glicerol 5% y 0.5 μg de BSA/25 μl. La reacción se inició mediante la adición de [γ-³³P]ATP 0.04 μCi (Amersham, UK) y ATP no marcada a una concentración final de 1 μM, y un volumen de prueba de 25 μl. Después de la incubación por 20 minutos a temperatura ambiente, cada reacción se terminó mediante la adición de 25 μl de solución de detención que contenía EDTA 5 mM, ATP 50 μM, Triton X-100 0.1% y 0.25 mg de perlas recubiertas de estreptavidina de Ensayo de Escintilación de Proximidad (SPA) (Amersham, UK). Después de 6 horas se determinó la radioactividad en un contador de escintilación líquido (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). Las curvas de inhibición fueron analizadas mediante regresión no lineal usando un GraphPadPrism, USA.

El valor K_m de ATP para GSK3 β , usado para calcular las constantes de inhibición (k_i) de los diferentes compuestos fue 20 μ M.

Se han usado las siguientes abreviaturas:

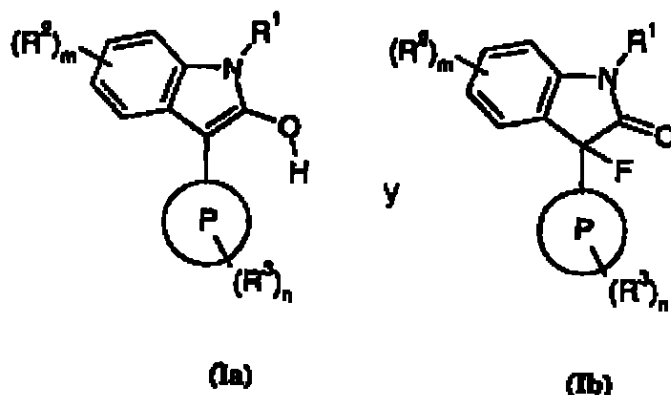
MOPS	Acido morfolinpropanosulfónico
EDTA	Acido etilendiamintetraacético
BSA	Albúmina de suero bovino
ATP	Adenosin trifosfato
SPA	Prueba de Escintilación de Proximidad
GSK3	Glicógeno sintasa quinasa 3
Carbonato-MP	carbonato de trimetilamonio metilpoliestireno macroporoso
Diisopropiletilamina-PS	<i>N,N</i> -(diisopropil)aminometilpoliestireno
Tiofenol-PS	3-(3-mercaptofenil)propanamidometilpoliestireno
Isocianato-PS	Metilisocianato poliestireno

Resultados

Los valores típicos de k_i para los compuestos de la presente invención están en el rango de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10,000 nM. Otros valores de K_i están en el rango de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1000 nM. Valores adicionales de K_i están en el rango de aproximadamente 0.010 nM a aproximadamente 300 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula Ia y Ib:



en donde:

P representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S de los cuales al menos un átomo es nitrógeno;

R¹ es hidrógeno;

R² y R³ son independientemente seleccionados de halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, alquiloC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₀₋₆arilo, alquiloC₀₋₆heteroarilo, CHO, alquiloC₀₋₆OR⁴, OalquiloC₁₋₆OR⁴, alquiloC₀₋₆SR⁴, OalquiloC₁₋₆SR⁴, (CO)R⁴, (CO)OR⁴, O(CO)R⁴, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OalquiloC₁₋₆ciano, alquiloC₀₋₆ciano, alquiloC₁₋₆CO₂R⁴, OalquiloC₁₋₆CO₂R⁴, O(CO)OR⁴, OalquiloC₁₋₆COR⁴, alquiloC₁₋₆COR⁴, NR⁴OR⁵, alquiloC₀₋₆NR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆CONR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆CONR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆NR⁴(CO)R⁵, alquiloC₀₋₆NR⁴(CO)R⁵, alquiloC₀₋₆NR⁴(CO)NR⁴R⁵, O(CO)NR⁴R⁵, NR⁴(CO)OR⁵, alquiloC₀₋₆(SO₂)NR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆(SO₂)NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆NR⁴(SO₂)R⁵, OalquiloC₁₋₆NR⁴(SO₂)R⁵, alquiloC₀₋₆(SO)NR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆(SO)NR⁴R⁵, SO₃R⁴, alquiloC₀₋₆NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆NR⁴(SO)R⁵, OalquiloC₀₋₆NR⁴(SO)R⁵, OalquiloC₀₋₆SO₂R⁴, alquiloC₀₋₆SO₂R⁴, alquiloC₀₋₆SOR⁴, OalquiloC₁₋₆SOR⁴, y un grupo X¹R⁸, en donde X¹ es un enlace directo, O, CONR⁷R⁸, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹ o NR¹²R¹³, y en donde R⁸ está enlazado a R⁸, R¹⁰, R¹¹ y R¹³;

R^7 , R^8 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{1-6} ;

R^8 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede estar saturado o insaturado o dicho fenilo o grupo heterocíclico 5-, 6- o 7- miembros puede opcionalmente estar fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} heteroarilo, alquilo $C_{1-6}NR^{14}R^{15}$ y un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede opcionalmente estar sustituido por un grupo Y;

R^5 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} heteroarilo y alquilo $C_{1-6}NR^{14}R^{15}$ y; en donde R^4 y R^5 pueden juntos formar un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y; y en donde cualquier alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo; y alquilo C_{0-6} heteroarilo definido bajo R^2 a R^5 puede estar sustituido por uno o más grupos Z;

R^{14} y R^{15} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} y en donde R^{14} y R^{15} pueden formar juntos un

grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y;

W y Z son seleccionados independientemente de oxo, halógeno, nitro, CN, OR^{16} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} cilcoalquilo C_{3-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-8}NR^{16}R^{17}$, $NR^{16}R^{17}$, $CONR^{16}R^{17}$, $NR^{16}(CO)R^{17}$, $O(CO)alquiloC_{1-8}$, $(CO)OalquiloC_{1-8}$, COR^{16} , $(SO_2)NR^{16}R^{17}$, SO_2R^{16} , SOR^{16} , $(CO)alquiloC_{1-8}NR^{16}R^{17}$, $(SO_2)alquiloC_{1-8}NR^{16}R^{17}$, un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, fenilo y heteroarilo, cuyo grupo heterocíclico, fenilo o heteroarilo puede opcionalmente estar sustituido por un grupo Y;

Y es seleccionado de oxo, nitro, CN, OR^{16} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} cilcoalquilo C_{3-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-8}NR^{16}R^{17}$, $NR^{16}R^{17}$, $CONR^{16}R^{17}$, $NR^{16}(CO)R^{17}$, $O(CO)alquiloC_{1-8}$, $(CO)OalquiloC_{1-8}$, COR^{16} , $(SO_2)NR^{16}R^{17}$, SO_2R^{16} , SOR^{16} , $(CO)alquiloC_{1-8}NR^{16}R^{17}$, $(SO_2)alquiloC_{1-8}NR^{16}R^{17}$, fenilo, alquilo C_{0-6} arilo y heteroarilo en donde el fenilo, alquilo C_{0-6} arilo y grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, CN, OR^{16} , alquilo C_{1-8} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R^{16} y R^{17} son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo C_{1-8} y en donde R^{16} y R^{17} pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde P es un anillo heteroaromático de 6- miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

o

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde P es piridina.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde P es pirimidina.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula Ia.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de: halógeno, nitro, alquilo C_{0-6} heteroarilo, trifluorometilo, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo; R^6 es un grupo heterocíclico de 5- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, y cuyo grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes W, preferiblemente alquilo C_{1-6} ; m es 0, 1, 2; y n es 1 o 2.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde:

R^4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{2-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo C_{0-6} heteroarilo, alquilo $C_{1-6}NR^{14}R^{15}$ y un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y;

R^5 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; en donde R^4 y R^5 pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente por un grupo Y; y en donde cualquier alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} arilo definido bajo R^2 a R^5 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

R^{14} y R^{15} son independientemente alquilo C_{1-6} y en donde R^{14} y R^{15} pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;

Z es independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_{1-6} , CN, $NR^{16}R^{17}$;

Y es seleccionado de alquiloC₁₋₈, alquiloC₆₋₈arilo, NR¹⁶R¹⁷, fenilo, en donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con nitro y trifluorometilo;

R¹⁶ y R¹⁷ son alquiloC₁₋₈ y en donde R¹⁶ y R¹⁷ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y reivindicaciones 5 a 7, en donde P es piridina; R² es CN; R³ es alquiloC₆₋₈NR⁴R⁵; en donde R⁴ y R⁵ pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.

9. Un compuesto que es:

2-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]isonicotinamida;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{6-(2-morfolin-4-iletoxi)pirimidin-4-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-metilnicotinamida;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida;

2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-[5-(azetidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-[(4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-[[2-cianoetil)(etil)amino]metil]piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-[[4-clorobencil)(metil)amino]metil]piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-[[2-fenilmetil)(metil)amino]metil]piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-[[metil(fenil)amino]metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-[(3-metilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-(5-{[ciclohexil(metil)amino]metil}piridin-2-il)-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-[5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 6-cloro-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;

3-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 6-bromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-6-carbonitrilo;

clorhidrato de 5-bromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 5,6-dibromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-fluoro-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-2-oxoindolin-6-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-bencilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 2-hidroxi-3-(5-{[4-(3-metilbutil)piperazin-1-il]sulfonil}piridin-2-il)-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-2-hidroxi-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-piridin-3-il-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-tien-2-il-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[3-bromo-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1*H*-indol-6-carbonitrilo;

clorhidrato de *N*-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)nicotinamida;

clorhidrato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-morfolin-4-iletel)nicotinamida;

clorhidrato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)nicotinamida;

clorhidrato de 5-nitro-3-[5-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de *N*-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]-6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)nicotinamida;

fumarato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolindil-1-iletel)nicotinamida;

fumarato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)nicotinamida;

clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]piridin-3-sulfonamida;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-etilpiridin-3-sulfonamida;

fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-[1-etilpirrolidin-2-il)metil]piridin-3-sulfonamida;

fumarato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

2-hidroxi-3-{5-(morfolin-4-il)sulfonil}piridin-2-il}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

clorhidrato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1*H*-indol-2-ol;

fumarato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(1,3-tiazol-4-il)-1*H*-indol-2-ol;

3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(1,3-oxazol-5-il)-1*H*-indol-2-ol;

clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

10. Una formulación farmacéutica que contiene como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de

188

las reivindicaciones 1 a 9, en asociación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

11. La formulación farmacéutica según la reivindicación 10 para uso en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

12. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.

13. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia Frontotemporal del Tipo Parkinson, complejo Parkinson-demencia de Guam, demencia de VIH, enfermedades asociadas con patologías de enredo neurofibrilar y demencia pugilística.

15. El uso de un compuesto según la reivindicación 14, en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

16. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefálico, perlesía supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, ataque, trauma craneano y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, desórdenes afectivos, depresión, esquizofrenia, desórdenes cognitivos, pérdida de cabello y medicación contraceptiva.

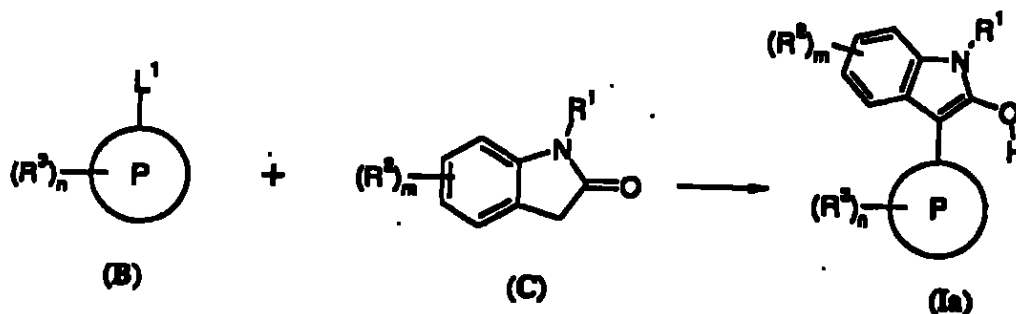
17. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de estados pre-demenciales, Daño cognoscitivo leve, Daño de Memoria

789

asociado con la edad, Disminución cognitiva asociada con la edad, daño cognitivo sin demencia, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, falta de memoria en la vejez, daño de memoria y daño cognitivo, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy y alopecia androgenética.

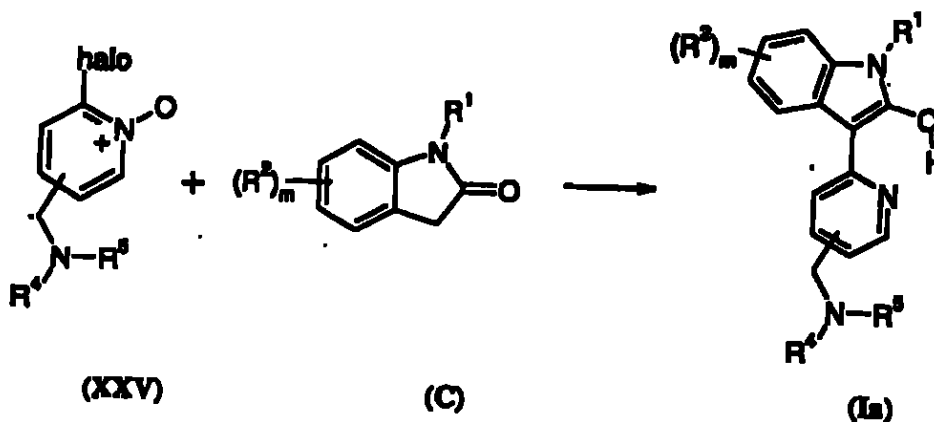
18. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula Ia según la reivindicación 1, que comprende:

a) reacción de un compuesto de formula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII), en donde L^1 es un grupo saliente como halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, con un compuesto de formula C (e.g., compuestos de formula III, V, IX, XII, XIII); en donde R^1 , R^2 y m son como se definió en la reivindicación 1, para formar un compuesto de formula Ia;



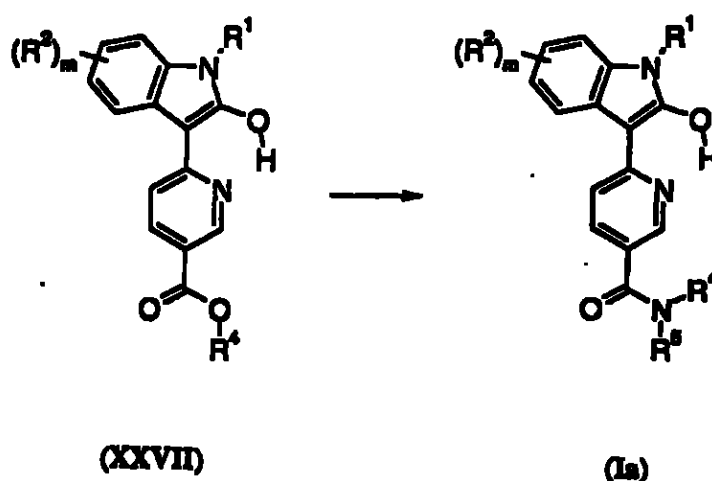
en un solvente apropiado, a una temperatura entre +10 °C y +150 °C.

b) reacción de un compuesto de formula XXV, en donde halo es halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo, con un compuesto de formula C (e.g., compuestos de formula III, V, IX, XII, XIII); en donde R^1 , R^2 y m son como se definió en la reivindicación 1, para formar un compuesto de formula Ia;



en un solvente apropiado, a una temperatura entre +10 °C y +150 °C.

c) reacción de un compuesto de formula XXVII, en donde R^4 es alquilo C_{1-6} , con la amina HNR^4R^5 apropiada, para formar un compuesto de formula Ia;

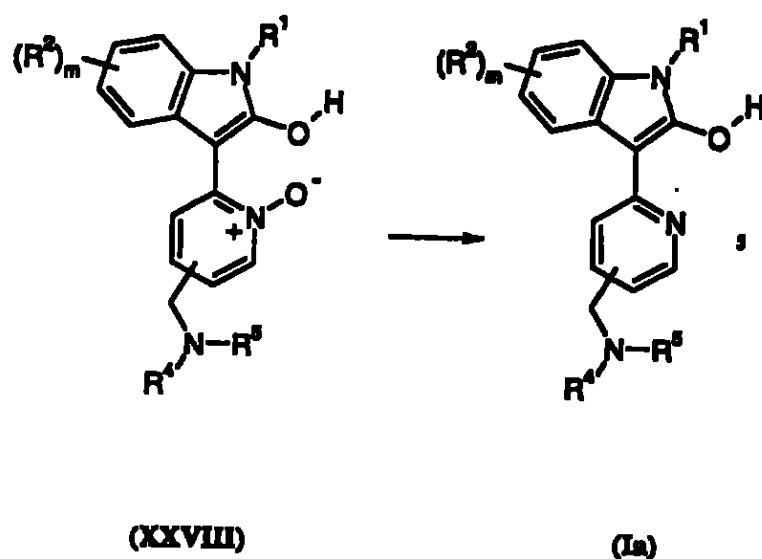


Llevada a cabo mediante:

i) la reacción de un compuesto de formula XXVII con la amina apropiada R^4R^5NH en un solvente apropiado, en presencia de un reactivo adecuado, a una temperatura de reacción entre 0°C y reflujo, o

ii) la reacción de un compuesto de formula XXVII con la amina apropiada R^4R^5NH pura, con o sin una base adecuada, a una temperatura entre -20°C y +150°C.

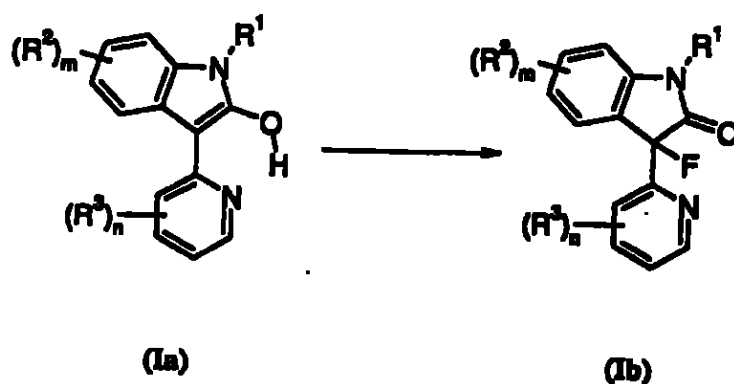
d) reducción del óxido de N en el compuesto de formula XXVIII para formar un compuesto de formula Ia;



usando un reactivo adecuado en un solvente adecuado a una temperatura entre 0°C y +100°C.

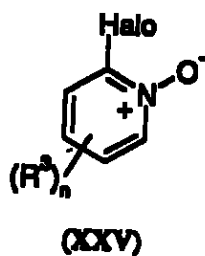
19. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula Ib según la reivindicación 1, que comprende:

fluoración de un compuesto de formula Ia para formar un compuesto de formula Ib;



en un solvente apropiado en presencia de un reactivo de fluoración adecuado, y una base adecuada a una temperatura entre -40°C y +80°C.

20. Un compuesto según la formula XXV



en donde:

halo es halógeno; R^3 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

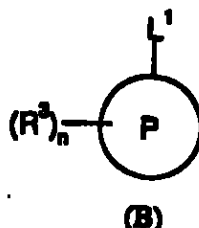
21. Un compuesto según la reivindicación 20, en donde R^3 es alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$; y n es 1.

22. Un compuesto que es:

- 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-metilpiperazina;
- 2-cloro-5-(morfolin-4-ilmetil)piridin 1-óxido;
- 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin 1-óxido;
- 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-metil-1,4-diazepan;
- 2-cloro-5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido;
- 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 2-cloro-5-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido;
- 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-fenilpiperazina;
- 1-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
- 3-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil](etil)amino]propanonitrilo;
- N-(4-clorobencil)-N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-metilamina;
- N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-(2-furilmetil)-N-metilamina;
- N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-metil-N-fenilamina;
- 5-(azetidin-1-ilmetil)-2-cloropiridina 1-óxido;
- 2-cloro-5-[(3-metilpiperidin-1-il)metil]piridin 1-óxido;
- N-[(6-cloro-1-oxipiridin-3-il)metil]-N-ciclohexil-N-metilamina;

2-cloro-5-(piperidin-1-ilmetil)piridin 1-óxido;

23. Un compuesto según la formula B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII)



en donde P representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S de los cuales, al menos un átomo es seleccionado de nitrógeno, y L^1 es un grupo saliente como un halógeno, e.g., flúor, cloro o bromo; en donde R^3 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-8} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-8}NR^4R^5$, alquilo C_{0-8} ciano, alquilo $C_{0-8}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-8}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-8}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

24. Un compuesto según la reivindicación 23, en donde P es un anillo de piridina o pirimidina y L^1 es un grupo saliente como un halógeno, e.g., cloro; en donde R^3 es seleccionado de alquilo $C_{0-8}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-8}(SO_2)NR^4R^5$ y alquilo $C_{0-8}NR^4R^5$, n es 1;

25. Un compuesto que es:

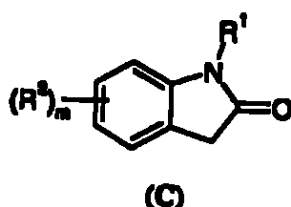
2-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]isonicotinamida;

1-(2-cloroisonicotinoil)-4-metilpiperazina;

194

6-cloro-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-isonicotinamida;
 4-{2-[(6-cloropirimidin-4-il)oxo]etil}morfolina;
 1-bencil-4-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]piperazina;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-(3-metilbutil)piperazina;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-isopropilpiperazina;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-etilpiperazina;
 1-[(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metilpiperazina;
 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida;
 6-cloro-*N*-[2-(dimetilamino)etil]piridin-3-sulfonamida;
 6-cloro-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-etilpiridin-3-sulfonamida;
 6-cloro-*N*-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piridin-3-sulfonamida;
 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan;
 4-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]morfolina;

26. Un compuesto según la formula C (III, V, IX, XII, XIII)



en donde:

R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

195

195

27. Un compuesto según la reivindicación 26, en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo; R^6 es un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S; m es 1 o 2.

28. Un compuesto que es:

5,6-dibromo-1,3-dihidroindol-2-ona;

5-piridin-3-il-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

5-tien-2-il-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

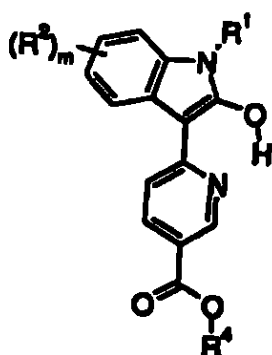
5-(2-furil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

5-(1,3-oxazol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

5-(1,3-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-one;

29. Un compuesto según la formula XXVII



(XXVII)

en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo $C_{1-6}NR^4R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo $C_{0-6}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N,

196

O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

30. Un compuesto según la reivindicación 29, R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de nitro y ciano; m es 1.

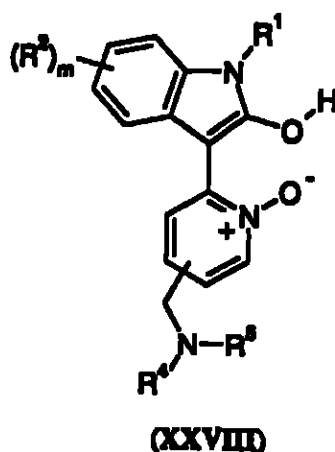
31. Un compuesto que es:

etil 6-(2-hidroxi-5-nitro-1H-indol-3-il)nicotinato;

etil 6-(2-hidroxi-5-ciano-1H-indol-3-il)nicotinato;

como una base libre o una sal de estos.

32. Un compuesto según la formula XXVIII



en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Oalquilo $C_{1-8}NR^4R^5$, alquilo C_{0-8} ciano, alquilo $C_{0-8}CONR^4R^5$, alquilo $C_{0-8}(SO_2)NR^4R^5$, alquilo $C_{0-8}NR^4R^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo, O, $CONR^7R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} o $NR^{12}R^{13}$; R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son alquilo C_{0-4} ; R^6 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico puede ser saturado o insaturado, o dicho fenilo o grupo heterocíclico de 5-, 6- o 7- miembros puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de 5- o 6- miembros saturado o insaturado que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O y S, y cuyo fenilo o grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de W; y R^6 está enlazado a R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13} .

33. Un compuesto según la reivindicación 32, en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo; R^6 es un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S; m es 1.

34. Un compuesto que es:

3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-5-piridin-3-il-1*H*-indol-2-ol;

3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-5-tien-2-il-1*H*-indol-2-ol;

5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

como una base libre o una sal de estos.

35. Un compuesto que es:

5-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona;

2-oxoindolín-5-carbaldehído;

5-(cloroacetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona;

como una base libre o una sal de estos.

36. El uso de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 35 para la preparación de un compuesto de fórmula Ia o Ib como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

198

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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] 87
- ◆ 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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 3332

ASUNTO:

Radicación N°	04-94987
Solicitud internacional	PCT/SE03/00508
Fecha inicio fase nacional	2004-1028
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 el documento en que consta la cesión del derecho de 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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

09 OCT. 2004
202063