

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 04120620 00000001 Folios: 2  
Fecha (AMD): 2005-05-25 17:17:06  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 538 PETICION  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDOL Y 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDAZOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6".-Clase C07D 209/30.-Expediente número 04-120.620.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente presentada el 30 de Noviembre de 2004.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **549** de 28 de Febrero de 2005, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo **II**.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 05-31.670, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04120620 00000001

Folios: 2

Fecha (AMD): 2005-05-25 17:17:05

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 31,670  
FECHA : MAYO 2 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 37737033 | 02/05/2005 | 6,290,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD | 186,000.00     |
|                           | TOTAL :                                 | \$ 186,000.00  |

SON: CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº. \_\_\_\_\_

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 04-120620

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **549** DE

FECHA **28 DE FEBRERO DE 2005** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **27 DE MAYO DEL 2005**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ \_ \_ \_ \_ \_

NO ☒ \_ \_ \_ \_ \_

(12) **United States Patent**  
**Pineiro et al.**

(10) **Patent No.:** **US 6,187,805 B1**  
(45) **Date of Patent:** **Feb. 13, 2001**

(54) **INDOLE AND INDOLINE DERIVATIVES AS 5-HT<sub>6</sub> SELECTIVE LIGANDS**

WO 98/27058 6/1998 (WO).  
WO 98/27081 6/1998 (WO).  
WO 99/47516 9/1999 (WO).

(75) **Inventors:** **Jose Luis Castro Pineiro; George Mc Allister**, both of Bishops Stortford;  
**Michael Geoffrey Neil Russel**, Welwyn Garden City, all of (GB)

**OTHER PUBLICATIONS**

(73) **Assignee:** **Merck Sharp & Dohme Ltd.**, Hoddlesdon (GB)

(\*) **Notice:** Under 35 U.S.C. 154(b), the term of this patent shall be extended for 0 days.

Fuji et al, CA118:101757, 1993.\*  
Bowman, et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1972, 1121-1123.  
Bowman, et al, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1973, 438-442.  
Cannon, et al, J. Med. Chem., 1984, 27, 386-389.  
Castro, et al, J. Mdc. Chem., 1994, 37, 3023-3032.  
Hoyer, et al, Pharmacol. Rev., 1993, 46, 157-204.  
Kozikowski, et al, J. Org. Chem., 1980, 45, 3350-3352.  
Persons, et al, Eur. J. Med. Chem., 1991, 26, 473-475.  
Sleight, et al, Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115-118.  
Sleight, et al, Drug News Perspectives, 1997, 10, 214-224.  
Sleight, et al, Br. J. Pharmacol., 1998, 124, 556-562.  
Spadoni, et al, J. Med. Chem., 1993, 36, 4069-4074.  
Chem Pharm. Bull. 40(9) 2344 (1992), Masahiro Fuji, Hideake Murtake, and Mitsutaka Natsume.

(21) **Appl. No.:** **09/392,406**

(22) **Filed:** **Sep. 9, 1999**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 15, 1998 (GB) ..... 9820113

(51) **Int. Cl.<sup>7</sup>** ..... **A61K 31/405**; A61K 31/445;  
A61K 31/495; C07D 209/04; C07D 401/00

(52) **U.S. Cl.** ..... **514/415**; 514/414; 514/323;  
514/235.2; 514/253; 548/469; 548/491;  
548/467; 546/201; 544/143; 544/373

(58) **Field of Search** ..... 548/469, 491,  
548/467; 514/415, 414, 323, 235.2, 253;  
546/201; 544/143, 373

\* cited by examiner

*Primary Examiner*—Deborah C. Lambkin

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—James L. McGinnis; David L. Rose

(56) **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,481,953 12/1969 Herbst et al. .  
3,489,429 1/1970 Herbst et al. .  
5,696,122 \* 12/1997 Gaster et al. .... 514/254

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

0 815 861 1/1998 (EP) .

(57)

**ABSTRACT**

Three classes of indole and indoline derivatives are disclosed as ligands selective for the 5-HT<sub>6</sub> receptors, and hence of value in the treatment or prevention of CNS disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, depression and anxiety. A particular class, 1-substituted-4-(ω-N,N-dialkyl-aminoalkyl)indoles, are claimed as novel compounds.

**19 Claims, No Drawings**

1

# INDOLE AND INDOLINE DERIVATIVES AS 5-HT<sub>6</sub> SELECTIVE LIGANDS

## FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to classes of indole derivatives which bind selectively to 5-HT<sub>6</sub> receptors, and hence are potentially useful in the treatment of a number of clinical conditions believed to be sensitive to the selective agonism or antagonism of the 5-HT<sub>6</sub> receptors. Certain of the compounds are novel.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

The actions of the neurotransmitter 5-hydroxytryptamine (5-HT) are mediated through a number of receptor families termed 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, and 5-HT<sub>7</sub>, (see D. Hoyer et al., *Pharmacol. Rev.*, 1994, 46, 157-204). Although the functions of the 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors are less well understood than the functions of the other 5-HT receptors, it is generally accepted that compounds which selectively interfere with 5-HT-mediated signal transduction are important novel drug targets. In particular, 5-HT<sub>6</sub> selective ligands have been identified as potentially useful in the treatment of certain CNS disorders such as Parkinson's disease, Huntingdon's disease, anxiety, depression, manic depression, psychosis, epilepsy, obsessive compulsive disorders, migraine, Alzheimer's disease (enhancement of cognitive memory), sleep disorders, feeding disorders such as anorexia and bulimia, panic attacks, withdrawal from drug abuse such as cocaine, ethanol, nicotine and benzodiazepines, schizophrenia, and also disorders associated with spinal trauma and/or head injury such as hydrocephalus. Such compounds are also expected to be of use in the treatment of certain GI (gastrointestinal) disorders such as IBS (Irritable Bowel Syndrome). (See WO98/27058, WO98/27081, Drug News Perspectives, 1997, 10, 214 and A. J. Sleight et al., *Serotonin ID Research Alert*, 1997, 2(3), 115-8).

A wide variety of 5-HT analogues incorporating an indole nucleus have been prepared and tested for pharmacological effects, but hitherto none has been shown to be a selective ligand for 5-HT<sub>6</sub> receptors. WO-A-98/27058 and WO-A-98/27081 disclose, respectively, sulphonamides and carboxamides which are 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists, but none of the compounds disclosed comprises an indole or indoline nucleus. Similarly, certain benzenesulphonamides of non-indole nature are disclosed as selective 5-HT<sub>6</sub> antagonists in EP-A-815861 and in *Br.J. Pharmacol.*, 1998, 124, 556-562.

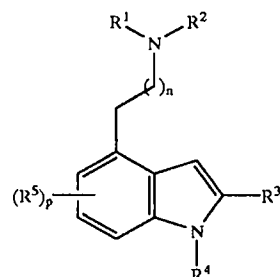
Many analogues of 5-HT are known, comprising a 1-acyl- or 1-arylsulphonyl-3-(2-aminoethyl) indole nucleus (see, for example, U.S. Pat. Nos. 3,481,953 and 3,489,429). Fused-ring analogues, such as trans-4-dimethylamino-1-(4-methylbenzenesulphonyl)-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-5-ol, are also known (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1973, 438-42). Analogues comprising a 4-(2-N,N-dialkylaminoethyl)indole nucleus, unsubstituted in the 1-position, have been shown to be dopamine agonists (*Eur. J. Med. Chem.*, 1991, 26, 473-5; *J. Med. Chem.*, 1984, 27, 386-9). However, the 1-substituted derivatives disclosed herein are believed to be novel.

## SUMMARY OF THE INVENTION

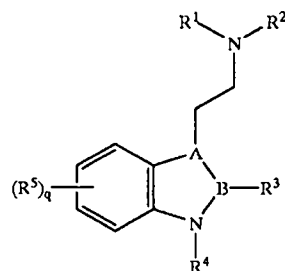
The present invention, in a first aspect, provides the use of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment and/or prevention of clinical

2

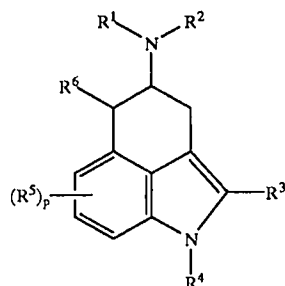
conditions for which selective agonism or antagonism of 5-HT<sub>6</sub> receptors is indicated, said compound being an indole or indoline derivative having a structure in accordance with Formula I, II or III:



(I)



(II)



(III)

wherein

n is 1 or 2;

p is 0,1,2 or 3;

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

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl or aryl (C<sub>1-6</sub>)alkyl, or together represent the atoms necessary to complete a heterocycloalkyl group comprising the nitrogen atom to which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are attached;

R<sup>3</sup> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, aryl(C<sub>1-6</sub>)alkyl, aryl, heteroaryl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl or C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl;

R<sup>4</sup> represents arylsulphonyl, heteroarylsulphonyl, C<sub>1-6</sub> alkylsulphonyl, di(C<sub>1-6</sub>)alkylaminosulphonyl, arylcarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl or C<sub>1-6</sub> alkoxy-carbonyl;

each R<sup>5</sup> independently represents hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkoxy, aryl(C<sub>1-6</sub>)alkoxy, nitrile or halogen;

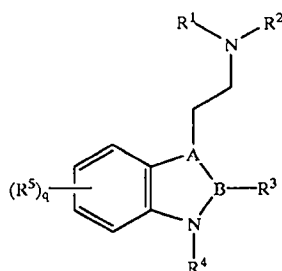
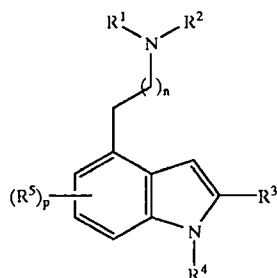
R<sup>6</sup> represents hydrogen, hydroxy or C<sub>1-6</sub> alkoxy; and

-A-B- represents —C=C— or —CH—CH—.

Also in its first aspect, the invention further provides a method for the treatment and/or prevention of clinical conditions for which selective agonism or antagonism of 5-HT<sub>6</sub> receptors is indicated comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound in accordance with Formulae I, II or III, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof.

What is claimed is:

1. A method for the treatment and/or prevention of a clinical condition for which selective agonism or antagonism of 5-HT<sub>6</sub> receptors is indicated comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, having a structure in accordance with Formula I or II:



wherein

n is 1 or 2;

p is 0,1,2 or 3;

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

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl or aryl (C<sub>1-6</sub>)alkyl, or together represent the atoms necessary to complete a heterocycloalkyl group comprising the nitrogen atom to which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are attached;

R<sup>3</sup> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, aryl(C<sub>1-6</sub>)alkyl, aryl, heteroaryl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl or C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl;

R<sup>4</sup> represents arylsulphonyl, heteroarylsulphonyl, C<sub>1-6</sub> alkylsulphonyl, di(C<sub>1-6</sub>)alkylaminosulphonyl, arylcarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl or C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonyl;

each R<sup>5</sup> independently represents hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkoxy, aryl(C<sub>1-6</sub>)alkoxy, nitrile or halogen; and

-A-B- represents —C=C— or —CH=CH—.

2. The method of claim 1 in which said compound is in accordance with said Formula I or II wherein:

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent hydrogen, methyl, ethyl, propyl or benzyl, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in combination represent pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazinyl or morpholinyl;

R<sup>3</sup> represents hydrogen, methyl, ethyl, benzyl, allyl, propargyl, benzoyl, phenyl, thienyl or furoyl;

R<sup>4</sup> represents benzenesulphonyl, naphthalene-2-sulphonyl, o-, m- or p-toluenesulphonyl, o-, m- or p-chlorobenzenesulphonyl, o-, m- or p-methoxybenzenesulphonyl, methanesulphonyl, dimethylaminosulphonyl, thienylsulphonyl, benzoyl, acetyl, furoyl or tert-butoxycarbonyl; and

R<sup>5</sup> represents hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, benzyloxy, nitrile, fluorine, chlorine or bromine.

3. The method of claim 1 in which the compound is selected from:

- (a) compounds of Formula I in which p is zero; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are identical and represent hydrogen or methyl; R<sup>3</sup> represents hydrogen or benzoyl; and R<sup>4</sup> represents arylsulphonyl or dimethylaminosulphonyl; and  
(b) compounds of Formula II in which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are identical and represent hydrogen or methyl, or together complete a pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl or 4-methylpiperazinyl ring; R<sup>3</sup> represents hydrogen or methyl; R<sup>4</sup> represents arylsulphonyl, thienylsulphonyl, benzoyl or tert-butoxycarbonyl; R<sup>5</sup> represents hydroxy, methoxy, benzyloxy or nitrile; and q is zero or 1.

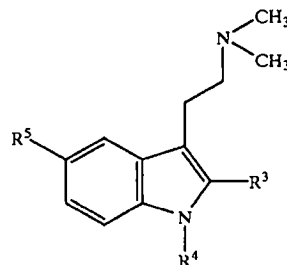
4. The method according to claim 1 in which the compound is selected from:

- 2-[1-(benzenesulphonyl)-1H-indol-4-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-[1-(benzenesulphonyl)-1H-indol-4-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-[1-(dimethylamino)sulphonyl-1H-indol-4-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 3-[1-(benzenesulphonyl)-1H-indol-4-yl]propylamine; and  
N,N-dimethyl 2-[1-(benzenesulphonyl)-2-benzoyl-1H-indol-4-yl]ethylamine;

or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof.

5. The method of claim 1 in which the compound is in accordance with Formula II(a):

(II(a))



where R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are as defined in claim 1.

6. The method of claim 5 in which said compound is selected from:

- N,N-dimethyl 2-[1-(benzenesulphonyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-[5-methoxy-1-(4-methylbenzenesulphonyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-[1-(4-chlorobenzenesulphonyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-[1-(3-chlorobenzenesulphonyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-[5-methoxy-1-(2-naphthalenesulphonyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-[5-methoxy-1-(4-methoxybenzenesulphonyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-[1-(2-chlorobenzenesulphonyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-(1-benzoyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-[5-methoxy-1-(2-thiophenesulphonyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-(1-benzenesulphonyl-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethylamine;  
N,N-dimethyl 2-(1-benzenesulphonyl-1H-indol-3-yl)ethylamine;

## 33

16. A compound according to claim 15 selected from:  
 2-[1-(benzenesulphonyl)-1H-indol-4-yl]ethylamine;  
 N,N-dimethyl 2-[1-(benzenesulphonyl)-1H-indol-4-yl]  
 ethylamine;  
 N,N-dimethyl 2-[1-(dimethylamino)sulphonyl-1H-indol-4-yl]ethylamine;  
 N,N-dimethyl 3-[1-(benzenesulphonyl)-1H-indol-4-yl]propylamine;  
 N,N-dimethyl 2-[1-(benzenesulphonyl)-2-benzoyl-1H-indol-4-yl]ethylamine;  
 and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.  
 17. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 13 in association with a pharmaceutically acceptable carrier.

## 34

18. A method for the treatment and/or prevention of a clinical condition for which selective agonism or antagonism of 5-HT<sub>6</sub> receptors is indicated comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, having a structure in accordance with Formula I as defined in claim 13.

19. The method of claim 12 in which the clinical condition is selected from anorexia, bulimia, abuse of cocaine, ethanol, nicotine, and benzodiazepines, and irritable bowel syndrome.

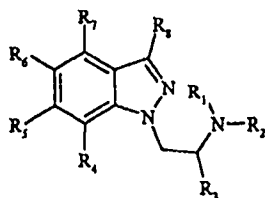
\* \* \* \* \*



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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) International Patent Classification <sup>7</sup> :<br><br><b>C07D 231/00</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>A2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | (11) International Publication Number: <b>WO 00/12481</b><br><br>(43) International Publication Date: 9 March 2000 (09.03.00) |
| (21) International Application Number: PCT/GB99/02875<br><br>(22) International Filing Date: 1 September 1999 (01.09.99)<br><br>(30) Priority Data:<br>9819032.5                      1 September 1998 (01.09.98)      GB<br><br>(71) Applicant (for all designated States except US): CEREBRUS PHARMACEUTICALS LIMITED [GB/GB]; Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh, Wokingham RG41 5UA (GB).<br><br>(72) Inventors; and<br>(75) Inventors/Applicants (for US only): ADAMS, David, Reginald [GB/GB]; Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh, Wokingham RG41 5UA (GB). BENTLEY, Jonathan, Mark [GB/GB]; Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh, Wokingham RG41 5UA (GB). ROFFEY, Jonathan, Richard, Anthony [GB/GB]; Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh, Wokingham RG41 5UA (GB). HAMLYN, Richard, John [GB/GB]; Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh, Wokingham RG41 5UA (GB). GEORGE, Ashley, Roger [GB/GB]; Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh, Wokingham RG41 5UA (GB). | (74) Agent: HOWARD, Paul, Nicholas; Carpmaels & Ransford, 43 Bloomsbury Square, London WC1A 2RA (GB).<br><br>(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br><b>Published</b><br><i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i> |                                                                                                                               |

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS IV



(I)

## (57) Abstract

A chemical compound of formula (I) wherein R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> are independently selected from hydrogen and alkyl; R<sub>4</sub> to R<sub>7</sub> are independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy, alkyl, aryl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, arylsulfoxyl, arylsulfonyl, alkylsulfoxyl, alkylsulfonyl, nitro, cyano, carboxaldehyde, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, aminocarbonyloxy, monoalkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, monoalkylaminocarbonylamino and dialkylaminocarbonylamino; and R<sub>8</sub> is selected from alkyl and alkoxy, and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, and the use thereof in therapy, particularly for the treatment of disorders of the central nervous system; damage to the central nervous system; cardiovascular disorders; gastrointestinal disorders; diabetes insipidus, and sleep apnea, and particularly for the treatment of obesity.

150  
further preferred embodiment, the term "substantially free of its (*R*)-enantiomer" means that the composition contains at least 99 % by weight of the (*S*)-enantiomer and 1 % or less of the (*R*)-enantiomer. In another preferred embodiment, the term "substantially free of its (*R*)-enantiomer" means that the composition contains 100 % by weight of the  
5 (*S*)-enantiomer. The above percentages are based on the total amount of a compound of formula (I) present in the composition.

According to a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I) for use in therapy.

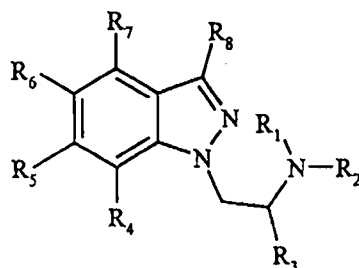
10

The compounds of formula (I) may be used in the treatment (including prophylactic treatment) of disorders associated with 5-HT<sub>2</sub> receptor function. The compounds may act as receptor agonists or antagonists. Preferably, the compounds may be used in the treatment (including prophylactic treatment) of disorders associated with  
15 5-HT<sub>2B</sub> and/or 5-HT<sub>2C</sub> receptor function. Preferably, the compounds may be used in the treatment (including prophylactic treatment) of disorders where a 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist is required.

The compounds of formula (I) may be used in the treatment or prevention of  
20 central nervous disorders such as depression, atypical depression, bipolar disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, social phobias or panic states, sleep disorders, sexual dysfunction, psychoses, schizophrenia, migraine and other conditions associated with cephalic pain or other pain, raised intracranial pressure, epilepsy, personality disorders, age-related behavioural disorders, behavioural disorders  
25 associated with dementia, organic mental disorders, mental disorders in childhood, aggressivity, age-related memory disorders, chronic fatigue syndrome, drug and alcohol addiction, obesity, bulimia, anorexia nervosa or premenstrual tension; damage of the central nervous system such as by trauma, stroke, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases such as encephalitis or meningitis; cardiovascular disorders such  
30 as thrombosis; gastrointestinal disorders such as dysfunction of gastrointestinal motility; diabetes insipidus; and sleep apnea.

CLAIMS

1. A chemical compound of formula (I):



(I)

wherein:

R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> are independently selected from hydrogen and alkyl;

R<sub>4</sub> to R<sub>7</sub> are independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy, alkyl, aryl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, arylsulfoxyl, arylsulfonyl, alkylsulfoxyl, alkylsulfonyl, nitro, cyano, carboxaldehyde, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, aminocarbonyloxy, monoalkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, monoalkylaminocarbonylamino and dialkylaminocarbonylamino; and R<sub>8</sub> is selected from alkyl and alkoxy, and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are hydrogen.

3. A compound according to claim 1 wherein R<sub>1</sub> is hydrogen and R<sub>2</sub> is alkyl.

4. A compound according to claim 1 wherein R<sub>1</sub> is hydrogen and R<sub>2</sub> is arylalkyl.

5. A compound according to claim 1, 2, 3 or 4 wherein R<sub>3</sub> is alkyl.

6. A compound according to claim 1, 2, 3 or 4 wherein R<sub>3</sub> is methyl.

26. A method of preparing a compound of formula (I) as set out in any one of claims 1 to 15.
- 5 27. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as set out in any one of claims 1 to 15 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
- 10 28. A method of making a composition according to claim 27 comprising combining a compound of formula (I) as set out in any one of claims 1 to 15 with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogada  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

142

ASUNTO

Radicación 02-120620  
Trámite 011  
Evento 379  
Actuación 411  
Oficio 8358  
Folios 13

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐  
Vía Nacional ☐  
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap.I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional: PCT/US03/17472  
Fecha de Presentación Internal.: 03/06/2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

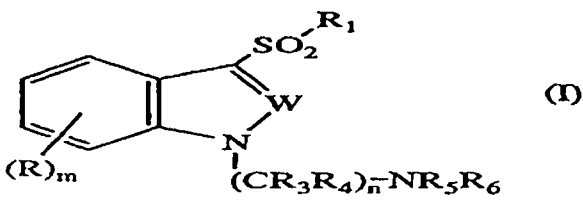
- 1.1. Descripción: Folios: 56 a 114 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 – 16. como se radicaron inicialmente. 1 – 11, Folios 115 a 125 modificadas en fase internacional.
- 1.3. Prioridad: US 60/385.695 del 04/06/2002.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: DERIVADOS DE 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDOL Y 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDAZOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6.

El **objeto de la presente solicitud** de patente de invención es proporcionar compuestos derivados de 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindol y 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindazol como ligandos de 5-hidroxitriptamina-6, procedimientos para su para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Reivindicación 1: Compuesto de fórmula I.



Reivindicaciones 2 – 9: Modalidades especiales del compuesto de fórmula I.

Reivindicación 10: Composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicaciones 11: Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I.

El **problema planteado** es la necesidad de agentes farmacéuticos útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central relacionados con el receptor 5-HT6 o afectados por este.

Para **resolver este problema** técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos tipo 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindol y 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindazol como ligandos del receptor 5HT-6, composiciones que los comprenden y procedimientos para su obtención.

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): C07D209/30; C07D231/56; C07D403/12; C07D409/12; C07D513/04; A61K31/40; A61P25/00.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 04/06/2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

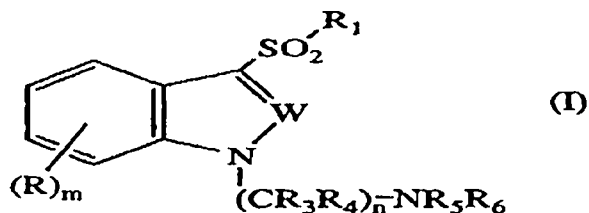
| Nº | Documento | Título                                                     | Fecha de publicación* |
|----|-----------|------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1 | US6187805 | Indole and indoline derivatives as 5-HT6 selective ligands | 13/02/2001            |
| D2 | WO0012481 | Chemical compounds IV                                      | 09/03/2000            |

Documento D1 folios 145 a 148, D2 folios 149 a 151.

## 5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

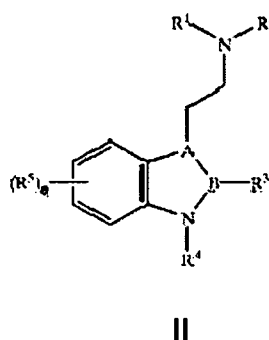
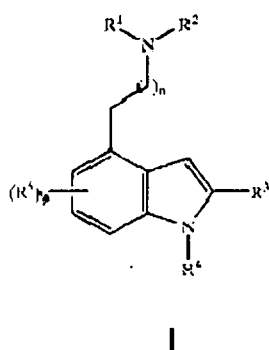
### 3.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula I.



El nivel inventivo de dicho **compuesto de fórmula I** se ve afectado por el siguiente documento encontrado en el Estado de la Técnica:

**D1** que es el estado de la técnica más cercano, enseña derivados de indol e indolina de fórmulas I y II como ligandos de los receptores 5-HT6 y su uso en el tratamiento o prevención de desordenes del SNC (Folios 145 - 148).



Donde:

- $R^1$  y  $R^2$  independientemente representan H, C1-C6 alquil, aril-(C1-C6) alquil, o juntos con el carbono al cual están unido y con los átomos de carbono necesarios forman un grupo heterocicloalquil con un átomo de N.
- $R^3$  representa H, C1-C6 alquil, aril, heteroaril.
- $R^4$  representa arilsulfonil, heteroarilsulfonil, (C1-C6) arilsulfonil, naftalen-2-sulfonil;
- $R^5$  representa (C1-C6)-alcoxi, nitrilo o halógeno;
- $R^6$  es independientemente seleccionado del grupo de H, (C1-C6) alquil o fenil;
- $A-B$  representa  $-C=C-$ ,  $-CH-CH-$ ;
- $n$  es 1 o 2.
- $p$  es 0,1,2,3.

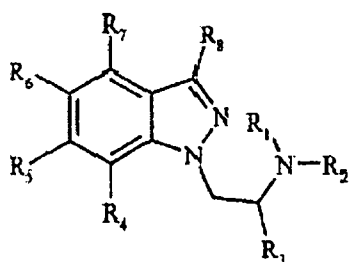
El compuesto de la reivindicación 1, se diferencia de **D1** en la posición del sustituyente arilsulfonilo, ya que este se encuentra en la posición 3, mientras que en **D1** en la 1.

Sin embargo, el efecto técnico conseguido por esta diferencia no puede apreciarse claramente, ya que ya que los datos comparativos presentes en la solicitud (folio 59) nos son suficientes, debido a que los compuestos del estado de la técnica con los que se comparó, poseen una estructura que no es suficientemente cercana a la estructura de los compuestos reivindicados. Por lo tanto, teniendo en cuenta que en el estudio comparativo realizado, el conjunto de

compuestos de prueba de la presente solicitud no es representativo, y que los compuestos de la técnica previa no presentan una similitud máxima en la estructura; no se evidencia de manera convincente que el efecto inesperado de hecho tiene su origen en la característica distintiva que se desea proteger, lo cual deja ver la ausencia de nivel inventivo en los compuestos reivindicados.

El problema técnico objetivo de la solicitud es la necesidad de compuestos adicionales ligandos del receptor 5-HT6 con un efecto inesperado con respecto a los demás compuestos ligandos del receptor 5-HT6 ya conocidos en el estado de la técnica.

**D2** enseña derivados de indazol de fórmula I como inhibidores del receptor 5-HT2, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en el tratamiento o prevención de desordenes del SNC (Folios 149 - 152).



(I)

Donde:

- **R<sub>1</sub>** a **R<sub>3</sub>** son independientemente H y alquilo;
- **R<sub>4</sub>** a **R<sub>7</sub>** son independientemente H, halógeno, ciano, carboxaldehido, alquil, aril, amino, monoalquilamino, dialquilamino, arilsulfonil, alquilsulfonil, alquilcarbnil, arilcarbnil, aminocarbonil, monoalquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil;
- **R<sub>8</sub>** es seleccionado de alquil y alcoxi.

Teniendo en cuenta que en **D1** se describe una forma para solucionar el problema técnico, a saber, proporcionar compuestos ligandos del receptor 5-HT6 y que en **D2** se evidencia que también es posible tener un sustituyente aminoalquilo en el átomo de Nitrógeno del anillo indazol sin pérdida de la actividad; sería obvio para el experto en la materia buscar ligandos de 5-HT6 adicionales para intercambiar la posición del sustituyente aminoalquilo con el sustituyente arilsulfonilo en los compuestos de **D1** y por lo tanto llegar a los compuestos reivindicados.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio el diseño de fármacos ligandos del receptor 5-HT6 de la reivindicación 1 y sus dependientes 2 - 9.

- **La reivindicación 10** se refiere a una composición que contiene el compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición ve afectado su nivel inventivo por **D1** y **D2**, ya que estos enseñan composiciones que comprenden compuestos que afectan nivel inventivo de los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, la composición de la reivindicación

10, al contener los mencionados compuestos; también carece de nivel inventivo (Folios 148, 152).

- **La reivindicación 11** se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1.

Dichos procedimientos alternativos carecen de nivel inventivo, puesto que los compuestos obtenidos a través de los mismos no poseen nivel inventivo. Adicionalmente, no se observa la ventaja comparativa de estos frente a otros conocidos en el estado de la técnica, ya que as reacciones empleadas son ampliamente conocidas en la técnica y no se evidencia tampoco el efecto inesperado de los compuestos obtenidos mediante dicho procedimiento. Por lo tanto, debido a que no se observa el salto inventivo pretendido por el solicitante, la citada reivindicación carece de nivel inventivo.

**6. Conclusión:**

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento N° | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | US6187805    | 1 - 11                     | Nivel inventivo      |
| D2 | WO0012481    | 1 - 11                     | Nivel inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 JUN. 2008

|                                  |                                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b> No. 1490 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No. 202071 |
|----------------------------------|------------------------------------------------|

