

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**

DIN  
NCOU

**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

EXPEDIENTE N° **04-120620**

TÍTULO "DERIVADOS DE 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDOL Y 1 -(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDAZOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6"

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 209/30 ; A 61K31/40

SOLICITANTE WYETH

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

REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

BOGOTÁ, D.C. 30 NOV 2004

71  
SS

# PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
 Radicación : 04120620 00000000 Folios: 139  
 Fecha (AMD): 2004-11-30 17:06:12  
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR  
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

①

### SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

### SOLICITANTE (71)

Nombre: **WYETH**

Dirección: Five Giralda Farms, Madison NJ  
 07940, Estados Unidos de América.

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

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐  
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

### REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA 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: **BERNOTAS, Ronald, Charles; LENICEK, Steven, Edward; ANTANE,**  
**Schuyler, A.; ZHOU, Ping y LI, Yanfang.**

Dirección: 106 Wicklow Way, Bridgewater, NJ 08807; 47-08 Quail Ridge,  
 Plainsboro, NJ 08536; 56 Lillie Street, Princeton Junction, NJ 08550; 28 Marion  
 Drive, Plainsboro, NJ 08536 y 3 Woodlane Road, Lawrenceville, NJ 08648.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/17472

Fecha: 03/06/03

Publicación Internacional No. WO 03/101962 A1

Fecha: 11/12/03

⑥

Título (54) **"DERIVADOS DE 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDOL Y 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDAZOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 209/30 A61K31/40

⑧

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

04/06/02

60/385,695

⑨

Comprobante de Pago No. 04 - 90.703

Fecha: 23-11-04

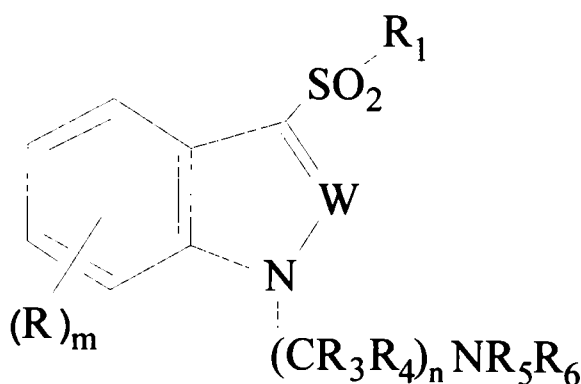
10

# ANEXOS

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

*[Handwritten signature]*

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 04120620 00000000  
Fecha (AMD): 2004-11-30 17:06:12  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 139

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 90,703  
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2004

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

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 24535985 | 23/11/2004 | 6,969,000.00 |

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

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

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

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

## **ANEXO**

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** 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

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

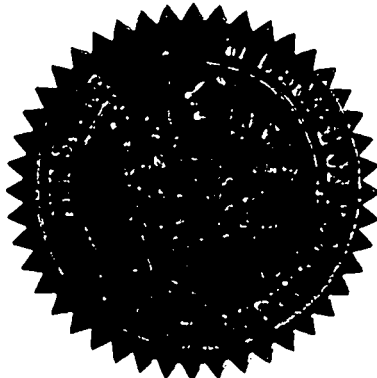
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:

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

11 NOV 2004

JUAN MANUEL SUTERO MEDINA  
NOTARIO

10. SIGNATURE



*John E McCormac*

Los abajo firmados, **WYETH**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

The undersigned, **WYETH**, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

con domicilio en **Five Giralda Farms, Madison,  
Estado de New Jersey 07940,  
Estados Unidos de América**

domiciled at **Five Giralda Farms, Madison,  
State of New Jersey 07940,  
United States of America**

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.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, 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.

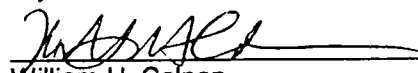
Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, 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 creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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, to file oppositions, to 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 in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

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.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this: 6th day of October 2004  
Wyeth

  
William H. Calnan  
Assistant Secretary

Dado y firmado

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció  
William H. Calnan, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
él es

de **WYETH** la compañía nombrada en el documento  
que antecede, una sociedad debidamente organizada  
y existente conforme a las leyes del Estado de  
**Delaware**, Estados Unidos de América, domiciliada  
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,  
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,  
legalmente constituida para un período de duración  
que aún no ha terminado, que es su objeto social;  
conforme a las leyes del Estado de **Delaware**,  
Estados Unidos de América, que el declarante está  
autorizado por dicha Compañía para conferir este  
poder; que el sello estampado por él al pie de tal  
poder, en nombre y en representación de la  
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que  
el objeto para el cual se confiere este instrumento  
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
incorporación firmados en Madison, Estado de New  
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, 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).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

On this 6th day of October 2004, personally  
came, William H. Calnan  
to me known, and known to me to be the person who  
signed the foregoing instrument, who being by me  
duly sworn did depose and say that he is the  
Assistant Secretary of **WYETH** the company named  
within, a Corporation organized and existing under  
the laws of State of **Delaware**, United States of  
America, domiciled at the City of Madison, County of  
Morris, State of New Jersey, United States of  
America, legally constituted for a period of tenure not  
yet expired, which exercises its corporate purposes  
according to the laws of State of **Delaware**, United  
States of America; that the deponent is authorized by  
said Company to confer this power of attorney; that  
the seal affixed 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  
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of  
February 4, 1926, 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.

*Marilyn L. Mitchell*

MARILYN L MITCHELL  
NOTARY PUBLIC STATE OF NEW JERSEY  
My Commission Expires February 6, 2005

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582  
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

**PODER**

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

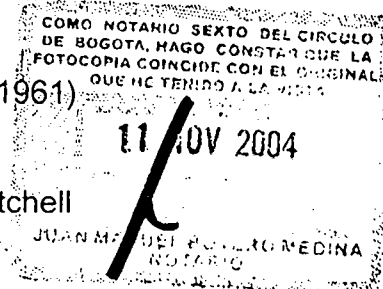
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell  
Notario Público, Estado de New Jersey  
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

**APOSTILLA**

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario



**CERTIFICADO**

5. en Trenton, New Jersey
  6. el día 7 de octubre de 2004
  7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
  8. No. A210247
  9. Sello/Estampilla
  10. Firma: (ilegible)
- Hay un sello dorado.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL  
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

283161  
Anita Escobar

2004 NOV 10 P 10:40

4003  
Jefe de Legalizaciones  
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO  
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA

11 NOV 2004

K

# TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

## PCT

### REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

|                                                                       |                                                                            |                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia de archivo del solicitante o apoderado:<br><b>AM101027</b> | <b>PARA UNA ACCION<br/>ADICIONAL</b>                                       | Véase la Notificación de transmisión del reporte de<br>búsqueda internacional (Forma PCT/ISA/220), así como,<br>cuando sea aplicable, ítem 5 abajo |
| No. de solicitud internacional:<br><b>PCT/US 03/17472</b>             | Fecha de presentación internacional<br>(día/mes/año):<br><b>03/06/2003</b> | Fecha de prioridad (la más inicial)<br>(día/mes/año):<br><b>04/06/2002</b>                                                                         |
| Solicitante:<br><b>WYETH</b>                                          |                                                                            |                                                                                                                                                    |

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

#### 1. Base del reporte

a. Con respecto al **idioma**, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique de otra forma bajo este ítem.

☐ La búsqueda internacional se llevó a cabo con base en una traducción de la solicitud internacional presentada ante esta autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** descrita en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma leíble por computadora.
- ☐ entregado posteriormente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ entregado posteriormente a esta Autoridad en forma leíble por computadora.
- ☐ la declaración de que el listado de secuencias entregado posteriormente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional según se presentó ha sido entregada.
- ☐ la declaración de que la información registrada en forma leíble por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito ha sido entregada.

2. ☒ Se encontró que ciertas reivindicaciones eran inescrutables (Véase Bloque I).

3. ☐ Se carece de unidad de la invención (Véase bloque II).

#### 4. Con respecto al título

☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:

#### 5. Con respecto al extracto

☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo a la Regla 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el bloque III. El solicitante puede, en el término de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

#### 6. La figura de los dibujos a ser publicada con el extracto es la Figura No. \_\_\_\_\_

☐ como se sugiere por el solicitante.

☒ Ninguna de las figuras.

☐ debido a que el solicitante fracaso en sugerir una figura.

☐ debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional  
PCT/US 03/17472

## A. CLASIFICACION DEL TEMA

IPC (7) C07D209/30 C07D231/56 C07D403/12 C07D409/12 C07D513/04  
A61K31/40 A61P25/00

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

## B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):

IPC 7 C07D

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados :

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados) :

EPO-Internal

## C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

| Categoría* | Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes                                                        | Relevante para la Reiv. No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Y          | US 6 187 805 B1 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 de febrero de 2001 (2001-02-13) compuesto (Iib), col. 13 reivindicación 1                      | 1-16                        |
| Y          | WO 00 12481 A (BENTLEY JONATHAN MARK; GEORGE ASHLEY ROGER (GB); HAMLYN RICHARD JO) 9 de marzo de 2000 (2000-03-09) reivindicaciones 1, 17-20 | 1-16                        |
|            | ---                                                                                                                                          |                             |
|            | ---                                                                                                                                          |                             |
|            | -/--                                                                                                                                         |                             |

☒ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☒ Véase familia de patentes anexa.

\* Categorías especiales de los documentos citados

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

"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"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 no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.

"Y" documento de particular relevancia: no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

14 de Agosto de 2003

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

22/08/2003

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

Funcionario Autorizado

Schuemacher, A

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/US 03/17472

## C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

| Categoría* | Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes                                                                                                                                                                                                                                    | Relevante para la Reiv. No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Y          | <p> RUSSELL M. G. N. ET AL:<br/> "N-Arylsulfonylindole derivatives as<br/> serotonin 5 – HT6 receptor ligands"<br/> JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br/> Vol. 44, no. 23,<br/> 8 de noviembre de 2001 (2001-11-08), páginas<br/> 3881-3895, XP002234833<br/> ISSN: 0022-2623<br/> Compuestos de la tabla 1, p. 3885 </p> | 1-16                        |
| Y          | <p> WO 99 47516 A (SLASSI ABDELMALIK ;TEHIM<br/> ASHOK (CA); XIN TAO (CA); BRIEN ZNNE O (C)<br/> 23 de septiembre de 1999 (1999-09-23)<br/> reivindicaciones 1, 17-20 </p>                                                                                                                                               | 1-16                        |
| A          | <p> D'AMBRA T. E. ET AL: "C-attached<br/> aminoalkylindoles: potent cannabinoid<br/> mimetics"<br/> BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br/> vol. 6, no. 1,<br/> 9 de enero de 1996 (1996-01-09), páginas 17-22,<br/> XP004135115<br/> ISSN: 0960-894X<br/> p. 17, compuestos 3, 4 y 5 </p>                    | 1-16                        |
| P, Y       | <p> WO 02 098857 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br/> 12 de diciembre de 2002 (2002-12-12)<br/> reivindicaciones 1, 28-30 </p>                                                                                                                                                                                                     | 1-16                        |

## REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/US 03/17472

### Bloque I Observaciones en donde ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el artículo 17(2)(a) por las razones siguientes:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se refieren a material que no se requiere ser escrutado por esta autoridad, a saber:

Aunque las reivindicaciones 10-14 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y basado en los supuestos efectos del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se refieren a partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no son redactadas de acuerdo con la segunda y tercera oraciones de la Regla 6-4(a).

### Bloque II Observaciones en donde se carece de la unidad de la invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados por la solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones escrutables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones podrían ser escrutadas sin esfuerzo que justifique un derecho adicional, esta autoridad no invita pago de ningún derecho adicional

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos adicionales requeridos fueron oportunamente pagados por la solicitante, el reporte de búsqueda internacional cubre sólo aquellas reivindicaciones para las cuales se hizo el pago de derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ Los derechos de búsqueda adicionales no fueron pagados por la solicitante. Consecuentemente, este reporte de búsqueda internacional está restringido a la invención primero mencionada en las reivindicaciones; es cubierta por las reivindicaciones Nos.:

Observación bajo protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales fueron acompañados por protesta de la solicitante.

☐ Ninguna protesta acompañó al pago de derechos de búsqueda adicionales.

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información acerca de los miembros de la familia de patentes

No. de solicitud internacional

PCT/US 03/17472

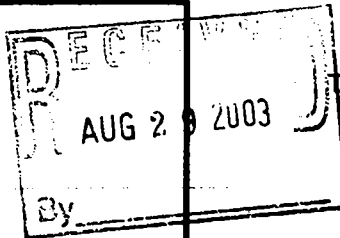
| Documento de patente citado en el reporte de búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de patentes | Fecha de publicación |
|-------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------------|
| US 6187805 B1                                         | 13-02-2001           | GB 2341549 A                         | 22-03-2000           |
| WO 0012481 A                                          | 09-03-2000           | AU 5636799 A                         | 21-03-2000           |
|                                                       |                      | CA 2341612 A1                        | 09-03-2000           |
|                                                       |                      | EP 1129078 A2                        | 05-09-2001           |
|                                                       |                      | WO 0012481 A2                        | 09-03-2000           |
|                                                       |                      | JP 2002525280 T                      | 13-08-2002           |
|                                                       |                      | US 6552062 B1                        | 22-04-2003           |
| WO 9947506 A                                          | 23-09-1999           | US 6100291 A                         | 08-08-2000           |
|                                                       |                      | AU 2821799 A                         | 11-10-1999           |
|                                                       |                      | WO 9947516 A1                        | 23-09-1999           |
| WO 02098857 A                                         | 12-12-2002           | WO 02098857 A1                       | 12-12-2002           |
|                                                       |                      | US 2003073700 A1                     | 17-04-2003           |

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:  
**WYETH**  
 Patent Law Department  
 Attn. Calnan, William H.  
 Five Giralda Farms  
 Madison, New Jersey 07940  
 UNITED STATES OF AMERICA



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
 THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
 OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing  
 (day/month/year)

22/08/2003

Applicant's or agent's file reference

AM101027

**FOR FURTHER ACTION**

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/17472

International filing date  
 (day/month/year)

03/06/2003

Applicant

WYETH

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

**Filing of amendments and statement under Article 19:**

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

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

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

DOCKETED  
 DUE DATE  
 BY:

10/22/03  
 MD/13/03

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Panayota Georgakopoulou

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                          |                                                                                                                                                         |                                                                |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>AM101027</b> | <b>FOR FURTHER ACTION</b> see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/US 03/17472</b>  | International filing date (day/month/year)<br><b>03/06/2003</b>                                                                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>04/06/2002</b> |
| Applicant<br><br><b>WYETH</b>                            |                                                                                                                                                         |                                                                |

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

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

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

**1. Basis of the report**

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

**4. With regard to the title,**

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

**5. With regard to the abstract,**

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/17472

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/30 C07D231/56 C07D403/12 C07D409/12 C07D513/04  
A61K31/40 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                              | Relevant to claim No. |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | US 6 187 805 B1 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13)<br>compound (IIb), col. 13<br>claim 1                  | 1-16                  |
| Y          | WO 00 12481 A (BENTLEY JONATHAN MARK ; GEORGE ASHLEY ROGER (GB); HAMLYN RICHARD JO) 9 March 2000 (2000-03-09)<br>claims 1,17-20 | 1-16                  |
|            | ---                                                                                                                             |                       |
|            | ---<br>-/--                                                                                                                     |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 2003

Date of mailing of the international search report

22/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemaker, A

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | RUSSELL M. G. N. ET AL:<br>"N-Arylsulfonylindole derivatives as<br>serotonin 5 - HT6 receptor ligands"<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br>vol. 44, no. 23,<br>8 November 2001 (2001-11-08), pages<br>3881-3895, XP002234833<br>ISSN: 0022-2623<br>compounds of table 1, p.3885<br>--- | 1-16                  |
| Y          | WO 99 47516 A (SLASSI ABDELMALIK ;TEHIM<br>ASHOK (CA); XIN TAO (CA); BRIEN ANNE O (C)<br>23 September 1999 (1999-09-23)<br>claims 1,17-20<br>---                                                                                                                                         | 1-16                  |
| A          | D'AMBRA T. E. ET AL: "C-attached<br>aminoalkylindoles: potent cannabinoid<br>mimetics"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS ,<br>vol. 6, no. 1,<br>9 January 1996 (1996-01-09), pages 17-22,<br>XP004135115<br>ISSN: 0960-894X<br>p.17, compounds 3, 4 and 5<br>---               | 1-16                  |
| P,Y        | WO 02 098857 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br>12 December 2002 (2002-12-12)<br>claims 1,28-30<br>-----                                                                                                                                                                                           | 1-16                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 03/17472

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

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

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 10-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

### Remark on Protest

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

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

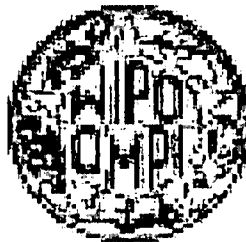
International Application No

PCT/US 03/17472

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date |    | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| US 6187805                                | B1 | 13-02-2001          | GB | 2341549 A                  | 22-03-2000          |
| WO 0012481                                | A  | 09-03-2000          | AU | 5636799 A                  | 21-03-2000          |
|                                           |    |                     | CA | 2341612 A1                 | 09-03-2000          |
|                                           |    |                     | EP | 1129078 A2                 | 05-09-2001          |
|                                           |    |                     | WO | 0012481 A2                 | 09-03-2000          |
|                                           |    |                     | JP | 2002525280 T               | 13-08-2002          |
|                                           |    |                     | US | 6552062 B1                 | 22-04-2003          |
| WO 9947516                                | A  | 23-09-1999          | US | 6100291 A                  | 08-08-2000          |
|                                           |    |                     | AU | 2821799 A                  | 11-10-1999          |
|                                           |    |                     | WO | 9947516 A1                 | 23-09-1999          |
| WO 02098857                               | A  | 12-12-2002          | WO | 02098857 A1                | 12-12-2002          |
|                                           |    |                     | US | 2003073700 A1              | 17-04-2003          |

(19) Organización Mundial De La Propiedad  
Intelectual

Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional:  
11 Diciembre 2003 (11.12.2003)

10) Número de Publicación Internacional:  
**WO 03/101962 A1**

## PCT

(51) Clasificación<sup>7</sup> de patente internacional: **C07D 209/30,**  
231/56, 403/12, 409/12, 513/04, A61K 31/40, A61P 25/00

(74) Apoderado: **CALNAN, William, H.;** Wyeth, Patent Law  
Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US03/17472

(81) Estados designados: (nacional): 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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de presentación internacional: 3 Junio 2003  
(03.06.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:  
60/385,695 4 Junio 2002 (04.06.2002) US

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

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto US):  
**WYETH** [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores; e

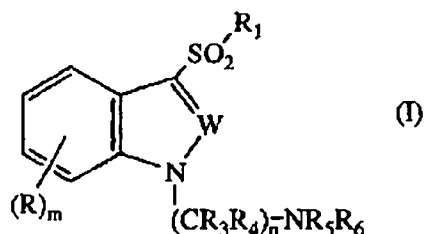
Publicada

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **BERNOTAS,**  
**Ronald, Charles** [US/US]; 106 Wicklow Way, Bridgewater, NJ 08807  
(US). **LENICEK, Steven, Edward** [US/US]; 47-08 Quail Ridge,  
Plainsboro, NJ 08536 (US). **ANTANE, Schuyler, A.** [US/US]; 56 Lillie  
Street, Princeton Junction, NJ 08550 (US). **ZHOU, Ping** [US/US]; 28  
Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). **LI, Yanfang** [CN/US]; 3  
Woodlane Road, Lawrenceville, NJ 08648 (US).

— con el reporte de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas refiérase a las  
"Notas de Guía en Códigos y Abreviaturas" que aparece al  
comienzo de cada publicación regular de la Gaceta del PCT

(54) Título: DERIVADOS DE 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDOL Y 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDAZOL COMO  
LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6



(57) Resumen.: La presente invención provee compuestos de la  
fórmula (I) y el uso de los mismos para el tratamiento de trastornos  
del sistema nervioso central relacionados con el receptor de 5-HT<sub>6</sub>  
o afectados por éste.

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



1. WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
2. PCT  
3. INTERNATIONAL BUREAU  
4. CHAMBERLAIN STREET  
5. GENEVA  
6. SWITZERLAND

(43) International Publication Date  
11 December 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 03/101962 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **C07D 209/30**,  
231/56, 403/12, 409/12, 513/04, A61K 31/40, A61P 25/00

(74) Agent: **CALNAN, William, H.**; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(21) International Application Number: **PCT/US03/17472**

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, 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.

(22) International Filing Date: **3 June 2003 (03.06.2003)**

(25) Filing Language: **English**

(26) Publication Language: **English**

(30) Priority Data:  
**60/385,695** **4 June 2002 (04.06.2002)** **US**

(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH**  
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BERNOTAS, Ronald, Charles** [US/US]; 106 Wicklow Way, Bridgewater, NJ 08807 (US). **LENICEK, Steven, Edward** [US/US]; 47-08 Quail Ridge, Plainsboro, NJ 08536 (US). **ANTANE, Schuyler, A.** [US/US]; 56 Lillie Street, Princeton Junction, NJ 08550 (US). **ZHOU, Ping** [US/US]; 28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). **LI, Yanfang** [CN/US]; 3 Woodlane Road, Lawrenceville, NJ 08648 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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).

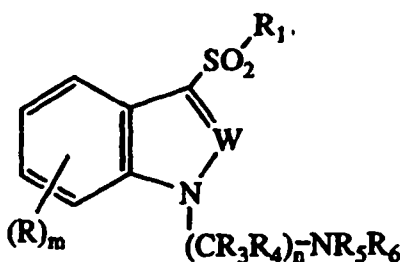
Published:

— with international search report

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

WO 03/101962 A1

(54) Title: **1-(AMINOALKYL)-3-SULFONYLINDOLE AND -INDAZOLE DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS**



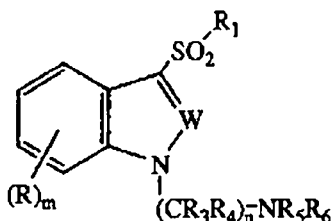
(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) and the use thereof for the treatment of central nervous system disorders related to or affected by the 5-HT6 receptor.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



(I)

caracterizado porque

W es N o CR<sub>2</sub>;

R es H, halógeno, CN, OCO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SO<sub>p</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, OR<sub>14</sub>, COR<sub>15</sub> o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cycloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>1</sub> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heteroarilo o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en la cabeza de puente y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O ó S;

R<sub>2</sub> es H, halógeno, o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cycloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>

pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, NR<sub>16</sub> o SO<sub>x</sub>;

m es 0 o un entero de 1, 2 ó 3;

n es un entero de 2, 3 4 ó 5;

p y x son cada uno independientemente 0 o un entero de 1 ó 2;

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cada uno opcionalmente sustituido o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contienen opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, NR<sub>18</sub> o S;

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene otro heteroátomo seleccionado de O, NR<sub>17</sub> o SO<sub>q</sub>;

R<sub>14</sub> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

q es 0 o un entero de 1 ó 2; y

R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,

cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o

un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $n$  es 2.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 caracterizado porque  $R_1$  es un grupo fenilo, naftilo o imidazotiazolilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque  $W$  es  $CR_2$ .

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque  $R_2$  es  $H$  o  $CH_3$ .

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente  $H$  o alquilo de  $C_1-C_4$ .

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque  $R$  es  $H$ , halógeno o alcoxi de  $C_1-C_4$ .

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque  $R_3$  y  $R_4$  son  $H$ .

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

2-[5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

6-cloro-1-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-indol;

N,N-dimetil-N-{3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-1H-indol-1-il]-propil}-amina;

N,N-dibencil-N-{2-[3-fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

5-metoksi-3-(fenilsulfonil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-1H-indol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

2-[3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

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

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

3-(fenilsulfonil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol;

3-[5-metoksi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

3-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-indol;

2-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-1H-indol-1-il]etilamina;

N,N-dimetil-N-{2-[2-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-

1-il]etil}amina;

Clorhidrato de N,N-dimetil-N-{2-[5-carbonitrilo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-(4-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[7-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[7-etil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-{N-[3-(tien-2-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

2-[3-(tien-2-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-carbonitrilo;

1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-carbonitrilo;

2-[5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;

6-cloro-1-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-indazol;

N,N-dimetil-N-{3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il]-propil}-amina;

N,N-dibencil-N-{2-(3-fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

5-metoksi-3-(fenilsulfonil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indazol;

N,N-dimetil-N-3-{2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-indazol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;

2-[3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;

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

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-indazol-1-il]propan-1-amina;

3-(fenilsulfonil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indazol;

3-[5-metoksi-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;

3-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;

6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-indazol;

2-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;

2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-1H-indazol-1-il]etilamina;

N,N-dimetil-N-{2-[2-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}-amina;

N,N-dimetil-N-{2-[2-metil-3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-

indazol-1-il]etil}-amina;

N,N-dimetil-N-{2-[5-carbonitrilo-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-{[3-(6-cloro-imidazo[1,2-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indazol-1-il}etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[7-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}-amina;

un estereoisómero de los mismos; y

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Un método para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor de 5-HT<sub>6</sub> en un paciente que necesita el mismo, que comprende proveer a ese paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el trastorno es un trastorno de ansiedad o trastorno cognitivo.

12. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el trastorno es un trastorno

neurodegenerativo.

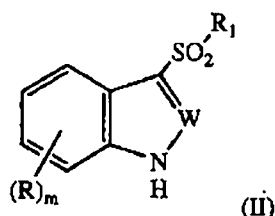
13. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el trastorno es un trastorno de déficit de atención o trastorno obsesivo-compulsivo.

14. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el trastorno es accidente vascular cerebral, o trauma cefálico.

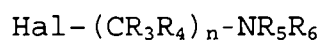
15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el procedimiento caracterizado porque comprende uno de los siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



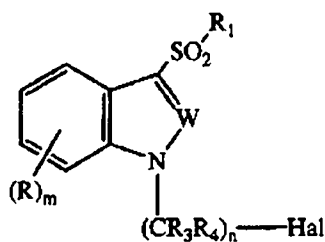
en donde W, R, R<sub>1</sub> y m son como se define en la reivindicación 1, con una halógenoalquilamina de la fórmula III



(III)

en donde Hal es Cl, Br o I y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n son como se define en la reivindicación 1 en presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula I; o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V)



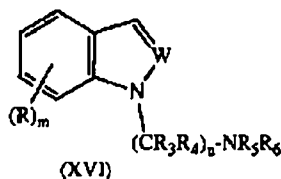
(V)

en donde  $n$ ,  $W$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $m$  son como se define en la reivindicación 1 y  $\text{Hal}$  es un halógeno, con un compuesto de la fórmula



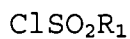
en donde  $R_5$  y  $R_6$  son como se define en la reivindicación 1, para dar un compuesto de la fórmula I; o

c) sulfonilar un compuesto de la fórmula XVI:



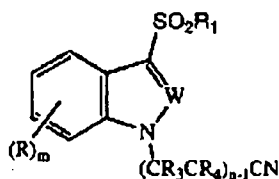
(XVI)

en donde  $n$ ,  $W$ ,  $R$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $m$  son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula:



en donde  $R_1$  es como se define en la reivindicación 1, para dar un compuesto de la fórmula I; o

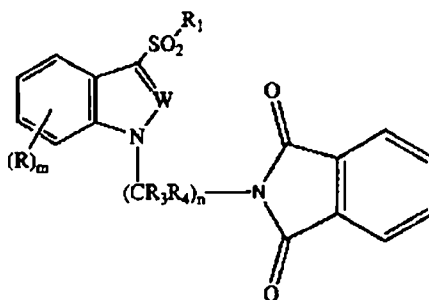
d) reducir un compuesto de la fórmula XX:



(XX)

en donde  $n$ ,  $W$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $m$  son como se define en la reivindicación 1, para dar un compuesto correspondiente de la fórmula I en donde  $R_5$  y  $R_6$  son ambos hidrógeno; o

e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

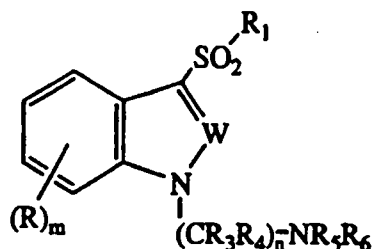


en donde W, R,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , n y m son como se define en la reivindicación 1, con hidrazina para dar un compuesto correspondiente de la fórmula I en donde  $R_5$  y  $R_6$  son ambos hidrógeno; o

f) convertir un compuesto básico de la fórmula I a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o viceversa.

## CLAIMS:

1. A compound of formula I



(I)

wherein

W is N or CR<sub>2</sub>;

R is H, halogen, CN, OCO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SO<sub>p</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, OR<sub>14</sub>, COR<sub>15</sub> or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R<sub>1</sub> is an optionally substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cycloalkyl, aryl, or heteroaryl group or an optionally substituted 8- to 13-membered bicyclic or tricyclic ring system having a N atom at the bridgehead and optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms selected from N, O or S;

R<sub>2</sub> is H, halogen, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cycloalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are each independently H or an optionally substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl group;

R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are each independently H or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted or R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> may be taken together with the atom to which they are attached to form an optionally substituted 5- to 8-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, NR<sub>16</sub> or SO<sub>x</sub>;

m is 0 or an integer of 1, 2 or 3;

n is an integer of 2, 3, 4 or 5;

p and x are each independently 0 or an integer of 1 or 2;

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{15}$  and  $R_{16}$  are each independently H or a  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_2$ - $C_6$ alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ alkynyl,  $C_3$ - $C_6$ cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

$R_9$  and  $R_{10}$  are each independently H or a  $C_1$ - $C_6$ alkyl or  $C_3$ - $C_7$ cycloalkyl group each optionally substituted or  $R_9$  and  $R_{10}$  may be taken together with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-membered ring optionally containing another heteroatom selected from O,  $NR_{18}$  or S;

$R_{12}$  and  $R_{13}$  are each independently H or an optionally substituted  $C_1$ - $C_4$ alkyl group or  $R_{12}$  and  $R_{13}$  may be taken together with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-membered ring optionally containing another heteroatom selected from O,  $NR_{17}$  or  $SO_q$ ;

$R_{14}$  is a  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_2$ - $C_6$ alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ alkynyl,  $C_3$ - $C_7$ cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

$q$  is 0 or an integer of 1 or 2; and

$R_{17}$  and  $R_{18}$  are each independently H or a  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_2$ - $C_6$ alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ alkynyl,  $C_3$ - $C_7$ cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; or

a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein  $n$  is 2.
3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein  $R_1$  is an optionally substituted phenyl, naphthyl or imidazothiazolyl group.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein  $W$  is  $CR_2$
5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein  $R_2$  is H or  $CH_3$ .
6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein  $R_5$  and  $R_6$  are each independently H or  $C_1$ - $C_4$ alkyl.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein R is H, halogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are H.

9. A compound according to claim 1 which is selected from the group consisting of:

- 2-[5-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethylamine;
- 10 6-chloro-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-indole;
- 5-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-indole;
- N,N-dimethyl-N-{3-[3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methoxy-1H-indol-1-yl]-propyl}-amine;
- N,N-dibenzyl-N-{[2-(3-phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethyl}amine;
- 15 5-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indole;
- N,N-dimethyl-N-{2-[3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methoxy-1H-indol-1-yl]-ethyl}amine;
- N,N-dimethyl-3-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]propan-1-amine;
- 2-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethylamine;
- 2-[3-(naphth-1-ylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethylamine;
- 20 2-{3-[(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-1-yl}ethylamine;
- 3-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]propan-1-amine;
- 3-[3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methoxy-1H-indol-1-yl]propan-1-amine;
- 3-(phenylsulfonyl)-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-indole;
- 3-[5-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]propan-1-amine;
- 25 3-[6-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]propan-1-amine;
- 6-chloro-1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-indole;
- 3-(phenylsulfonyl)-1-(3-piperidin-1-yl-propyl)-1H-indole;
- 2-[6-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethylamine;
- 2-[3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methoxy-1H-indol-1-yl]ethylamine;
- 30 N,N-dimethyl-N-{2-[2-methyl-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethyl}amine;
- N,N-dimethyl-N-{2-[5-carbonitrile-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethyl}amine hydrochloride;
- N,N-dimethyl-N-{2-[4-fluoro-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethyl}amine;

- N,N-dimethyl-N-{2-[7-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethyl}amine;  
N,N-dimethyl-N-{2-[4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethyl}amine;  
N,N-dimethyl-N-{2-[4-methyl-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethyl}amine;  
N,N-dimethyl-N-{2-[7-ethyl-3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethyl}amine;  
5 N,N-dimethyl-N-{3-(thien-2-ylsulfonyl)-1H-indol-1-yl}ethylamine;  
2-[3-(thien-2-ylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]ethylamine;  
1-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-(phenylsulfonyl)-1H-indole-5-carbonitrile;  
1-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-(phenylsulfonyl)-1H-indole-7-carbonitrile;  
2-[5-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethylamine;  
10 6-chloro-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazole;  
5-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-indazole;  
N,N-dimethyl-N-{3-[3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methoxy-1H-indazol-1-yl]-propyl}-  
amine;  
N,N-dibenzyl-N-[[2-(3-phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethyl]amine;  
15 5-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indazole;  
N,N-dimethyl-N-3-[2-[3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methoxy-indazol-1-yl]ethyl]amine;  
N,N-dimethyl-N-3-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]propan-1-amine;  
2-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethylamine;  
2-[3-(naphth-1-ylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethylamine;  
20 2-[3-[(6-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indazol-1-yl]ethylamine;  
3-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]propan-1-amine;  
3-[3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methoxy-indazol-1-yl]propan-1-amine;  
3-(phenylsulfonyl)-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-indazole;  
3-[5-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]propan-1-amine;  
25 3-[6-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]propan-1-amine;  
6-chloro-1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazole;  
3-(phenylsulfonyl)-1-(3-piperidin-1-yl-propyl)-1H-indazole;  
2-[6-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethylamine;  
2-[3-(4-fluorophenylsulfonyl)-5-methoxy-1H-indazol-1-yl]ethylamine;  
30 N,N-dimethyl-N-{2-[2-methyl-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethyl}-amine;  
N,N-dimethyl-N-{2-[2-methyl-3-(naphth-1-ylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethyl}-amine;  
N,N-dimethyl-N-{2-[5-carbonitrile-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethyl}amine;

N,N-dimethyl-N-{2-[4-fluoro-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethyl}amine;  
N,N-dimethyl-N-{2-[3-(naphth-1-ylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethyl}amine;  
N,N-dimethyl-N-{2-[[3-(6-chloro-imidazo[1,2-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indazol-1-yl]ethyl}amine;

- 5 N,N-dimethyl-N-{2-[7-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]-ethyl}amine;  
N,N-dimethyl-N-{2-[4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]-ethyl}amine;  
N,N-dimethyl-N-{2-[4-methyl-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl]ethyl}-amine;  
a stereoisomer thereof; and  
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

10. A method for the treatment of a disorder of the central nervous system related to or affected by the 5-HT<sub>6</sub> receptor in a patient in need thereof which comprises providing to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 9 or a stereoisomer thereof, or a  
15 pharmaceutically acceptable salt thereof

11. A method according to claim 10 wherein said disorder is an anxiety disorder or a cognitive disorder.

20

12. A method according to claim 10 wherein said disorder is a neurodegenerative disorder.

13. A method according to claim 11 wherein said disorder is attention deficit disorder or obsessive compulsive disorder.

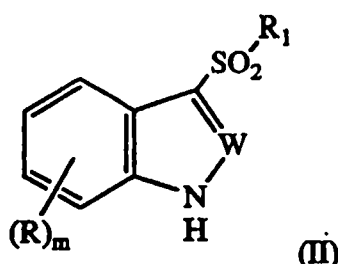
25

14. A method according to claim 12 wherein said disorder is stroke or head trauma.

15. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to  
30 9 or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in claim 1 or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises one of the following:

- 5 a) reacting a compound of formula II

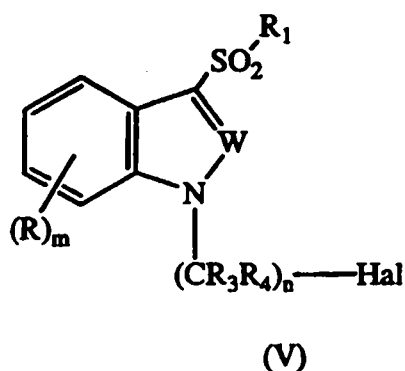


wherein W, R, R<sub>1</sub> and m are as defined in claim 1 with a haloalkylamine of formula III



wherein Hal is Cl, Br or I and R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and n are as defined in claim 1 in the presence of a base to give a compound of formula I;

- 15 or  
b) reacting a compound of formula (V)



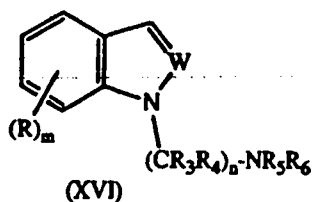
- 20 wherein n, W, R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and m are as defined in claim 1 and Hal is a halogen, with a compound of formula



wherein R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are as defined in claim 1 to give a compound of formula I;

or

c) sulphonylating a compound of formula XVI:



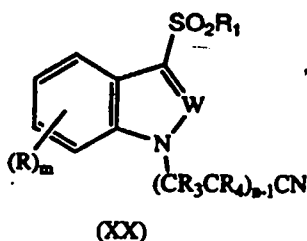
5 wherein n, W, R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and m are as defined in claim 1, with a compound of formula:



wherein R<sub>1</sub> is as defined in claim 1 to give a compound of formula I;

or

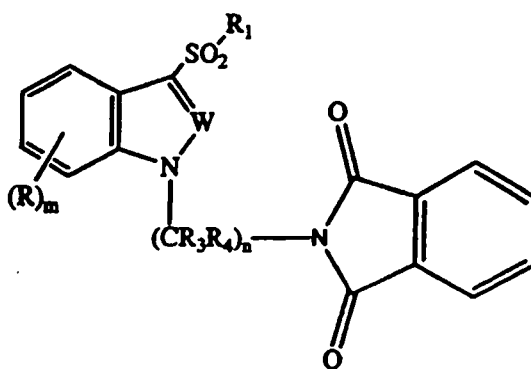
10 d) reducing a compound of formula XX:



wherein n, W, R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and m are as defined in claim 1, to give a corresponding compound of formula I wherein R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are both hydrogen;

15 or

e) reacting a compound of formula



wherein W, R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, n and m are as defined in claim 1, with hydrazine to give a corresponding compound of formula I wherein R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are both hydrogen;

or

- f) converting a basic compound of formula I to a pharmaceutically acceptable  
5 salt thereof or vice versa.

# TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

## PCT

### REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

|                                                                                                   |                                                                            |                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia de archivo del solicitante o apoderado:<br><b>AM101027</b>                             | <b>PARA UNA ACCION<br/>ADICIONAL</b>                                       | Véase la Notificación de transmisión del reporte de examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416) |
| No. de solicitud internacional:<br><b>PCT/US 03/17472</b>                                         | Fecha de presentación internacional<br>(día/mes/año):<br><b>03.06.2003</b> | Fecha de prioridad (día-mes/año):<br><b>04.06.2002</b>                                                   |
| Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC:<br><b>C07D209/30</b> |                                                                            |                                                                                                          |
| Solicitante:<br><b>WYETH et al</b>                                                                |                                                                            |                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 36.</p> <p>2. Este REPORTE consiste de un total de <u>5</u> hojas, que incluyen esta portada.</p> <p><input type="checkbox"/> Este reporte también está acompañado de ANEXOS, esto es, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido enmendados y son la base de este reporte y/u hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad. (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).</p> <p>Estos anexos consisten de un total de _____ hojas.</p>                                                                                                                                                                                              |                                                                                   |
| <p>3. Este reporte contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes ítems:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Base de la opinión</p> <p>II <input type="checkbox"/> Prioridad</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> No se establece opinión con respecto a novedad, paso o etapa inventiva y campo de aplicación industrial</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Carencia de unidad de la invención</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Declaración justificada bajo el Artículo 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, etapa o paso inventivo o campo de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración.</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Ciertos documentos citados</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Ciertos defectos en la solicitud internacional</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Ciertas observaciones en la solicitud internacional</p> |                                                                                   |
| Fecha de presentación de la demanda:<br><b>24.12.2003</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Fecha de consumación de este reporte:<br><b>08.09.2004</b>                        |
| Nombre y dirección de correspondencia de la autoridad de examen preliminar internacional<br>Oficina de Patentes Europea<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Funcionario Autorizado:<br><b>Schuemacher, A</b><br>Teléfono No. +49 89 2399-7818 |

# REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional  
PCT/US 03/17472

## I. Base del reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: *(las hojas de reemplazo que se han proporcionado a la oficina receptora en respuesta a una invitación de acuerdo con el Artículo 14 se refieren en este reporte como "se presentaron originalmente" y no se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17))*:

### Descripción, páginas:

1-46 como se presentaron originalmente

### Reivindicaciones, Números

1-16 como se presentaron originalmente

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estaban disponibles o fueron proporcionados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a no ser que se indique de otra manera en este ítem.

Estos elementos estaban disponibles o fueron proporcionados a esta Autoridad en el siguiente idioma \_\_\_\_\_ que es:

- ☐ el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (en virtud de la Regla 48.3(b)).
- ☐ el idioma de la traducción proporcionada para los propósitos de examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)

3. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos** revelada en la solicitud internacional, se ha efectuado en base al listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, en forma escrita.
- ☐ Depositado con la solicitud internacional, en forma que se puede leer por computadora.
- ☐ enviado posteriormente a esta Autoridad, en forma escrita.
- ☐ enviada posteriormente a esta Autoridad, en forma que se puede leer por computadora.
- ☐ la declaración, según la cual el listado de secuencias presentado por escrito y provisto posteriormente no va más allá de la revelación efectuada en la solicitud tal como se presentó, ha sido proporcionada.
- ☐ La declaración, según la cual las informaciones registradas en forma que se puede leer por computadora son idénticas a aquellas del listado de secuencias presentado por escrito, han sido proporcionadas.

4. Las enmiendas han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, Páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las enmiendas no se hubieran hecho, puesto que se ha considerado que van más allá de la descripción tal como se presentó. (regla 70.2(c)).

*(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas enmiendas debe ser referida bajo el ítem 1 y anexado a este reporte).*

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

# REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional  
PCT/US 03/17472

## III. No se establece opinión con respecto a novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas acerca de si la invención reclamada parece ser novedosa, si incluye un paso inventivo (que no sea obvia), o de si es aplicable industrialmente no han sido examinadas con respecto a:

☐ la solicitud internacional completa.

☒ Los números de reivindicaciones 10-14

porque:

☒ la solicitud internacional mencionada, o los Nos. de reivindicaciones 10-14 se refieren a la siguiente materia que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

**véase hoja por separado**

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar elementos particulares abajo*) o dichos Nos. de reivindicaciones son tan poco claros que no puede formarse opinión significativa alguna (*especificar*):

☐ las reivindicaciones, o dichos Nos. de reivindicaciones están tan inadecuadamente soportados por la descripción que no puede formarse opinión significativa alguna.

☐ no se ha establecido reporte de búsqueda internacional alguno para las reivindicaciones Nos.

2. Un reporte de examen preliminar internacional no puede llevarse a cabo debido a la falla de la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos en cumplir con la norma provista para esto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido elaborada o no cumple con la norma.

☐ la forma legible por computadora no ha sido elaborada o no cumple con la norma.

## V. Declaración justificada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o campo de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración

### 1. Declaración

|                                     |     |                  |            |
|-------------------------------------|-----|------------------|------------|
| Novedad (N)                         | SI: | Reivindicaciones | 1-16       |
|                                     | NO: | Reivindicaciones |            |
| Etapa Inventiva (IS)                | SI: | Reivindicaciones | 1-16       |
|                                     | NO: | Reivindicaciones |            |
| Campo de aplicación industrial (IA) | SI: | Reivindicaciones | 1-9, 15-16 |
|                                     | NO: | Reivindicaciones |            |

**véase hoja por separado**

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR  
INTERNACIONAL - HOJA POR SEPARADO**

---

No. de solicitud internacional PCT/US 03/17472

**Re Item III**

**No se establece opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicación industrial**

Las reivindicaciones 10-14 se refieren a materia considerada por esta Autoridad para que sea cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv). Consecuentemente, no se formulará opinión con respecto al campo de aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) de PCT).

**Re Item V**

**Declaración justificada de conformidad bajo el artículo 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o campo de aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración**

**1. Novedad, artículo 33(2) del PCT:**

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B1-6187805

D2: WO-A-0012481

D3: Journal Of Medicinal Chemistry (08-11-2001), 44(23), 3881-3895

D4: WO-A-9947516

D5: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (09-01-1996), 6(1), 17-22

Con respecto a la técnica previa descrita en los documentos anteriormente citados, la materia de la presente solicitud, es decir, la provisión de derivados de 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindol e -indazol parece satisfacer los requerimientos de novedad, consulte el Artículo 33(2) del PCT:

D2 y D5 describen derivados de 1-(aminoalquil)-indoles e -indazoles que tienen en lugar del sulfonilo, un sustituyente de carbonilo en la posición 3 del indol o indazol.

D1, D3 y D4 describen derivados de N-arilsulfonil-3-(aminoalquil)-ilindol que difieren de los compuestos reivindicados para explicar la inversión de posición del sulfonilo y los sustituyentes de aminoalquilo en el anillo de indol.

Por lo tanto, la materia de la presente solicitud se considera que satisface los requerimientos de novedad del Artículo 33(2) del PCT.

**2. Paso inventivo, artículo 33(3) del PCT:**

La presente solicitud se refiere a compuestos de 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindol e -indazol como ligandos de 5-Hidroxitriptamina-6 (5-HT<sub>6</sub>)(véase parte superior de la página 1) y por lo tanto útiles en el tratamiento de trastornos del SNC como Alzheimer, esquizofrenia, depresión y ansiedad (véase p. 3, I.7-16)

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR  
INTERNACIONAL - HOJA POR SEPARADO**

---

No. de solicitud internacional PCT/US 03/17472

El documento D1, considerado para representar el estado de la técnica más relevante, describe derivados de indazol como ligandos de 5-HT<sub>6</sub>, que difieren de los compuestos reivindicados para explicar la inversión de la posición del sustituyente arilsulfonilo con el sustituyente aminoalquilo en el anillo de indol.

Sin embargo, a partir de D2, que describe los derivados de N-aminoalquilindazol como inhibidores de receptor de 5-HT<sub>6</sub>, y útiles para las mismas aplicaciones terapéuticas (véase p. 9, I.19-31), es evidente que también es posible tener un sustituyente aminoalquilo en el átomo de nitrógeno del anillo de indazol sin pérdida de la actividad.

Consecuentemente, sería obvio para el experto en la técnica, buscar ligandos de 5-HT<sub>6</sub> 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 actualmente reivindicados.

Por consiguiente, el problema técnico en el que se fundamenta la presente solicitud tiene que haber visto la provisión de ligandos de 5-HT<sub>6</sub> adicionales que tienen un efecto inesperado con respecto a los ligandos de 5-HT<sub>6</sub> ya conocidos de D1.

Un paso inventivo sólo puede ser reconocido si se muestra un efecto inesperado sobre los compuestos de la técnica previa. Los datos comparativos dados en la solicitud en la p. 46 no son suficientes ya que los compuestos comparados tienen una estructura, que no es suficientemente cercana a la estructura de los compuestos reivindicados porque cuando se proveen pruebas comparativas, esas deben ser entre un conjunto representativo de compuestos de la presente solicitud y los compuestos de la técnica previa al presentar una similitud estructura máxima **para mostrar de manera convincente que el efecto inesperado de hecho tiene su origen en la característica distintiva**. En ausencia de evidencia que demuestre un efecto inesperado de un conjunto representativo de compuestos como se reivindica, el Artículo 33(3) del PCT no puede ser considerado satisfecho.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 10-14 acerca de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados de Contrato del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de ese compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

# PATENT COOPERATION TREATY

**Docketed**

10 SEP 2004

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

**PCT**

To:

TALBOTT, Dawn, Jacqueline  
Wyeth Laboratories  
Huntercombe Lane South  
Taplow  
Berkshire SL6 0PH  
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

10 SEP 2004

PATENTS DEPT.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

08.09.2004

Applicant's or agent's file reference  
AM101027

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/US 03/17472

International filing date (day/month/year)  
03.06.2003

Priority date (day/month/year)  
04.06.2002

Applicant  
WYETH et al

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4435

Authorized Officer

Siefert, A

Tel. +49 89 2399-2469

SEP 16 2004



# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                 |                                                                                                                             |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101027                                               | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16) |                                              |
| International application No.<br>PCT/US 03/17472                                                | International filing date (day/month/year)<br>03.06.2003                                                                    | Priority date (day/month/year)<br>04.06.2002 |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br>C07D209/30 |                                                                                                                             |                                              |
| Applicant<br>WYETH et al                                                                        |                                                                                                                             |                                              |

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.  
  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  
  
 These annexes consist of a total of sheets.

- This report contains indications relating to the following items:
  - I ☒ Basis of the opinion
  - II ☐ Priority
  - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
  - IV ☐ Lack of unity of invention
  - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
  - VI ☐ Certain documents cited
  - VII ☐ Certain defects in the international application
  - VIII ☐ Certain observations on the international application

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br><br>24.12.2003                                                                                                                                                                                                                                      | Date of completion of this report<br><br>08.09.2004                                                                                                                         |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br><br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Authorized Officer<br><br>Schuemacher, A<br><br>Telephone No. +49 89 2399-7818<br><br> |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/17472**

**I. Basis of the report**

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

**Description, Pages**

1-46 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-16 as originally filed

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

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

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

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/17472**

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 10-14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 10-14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

**see separate sheet**

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

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

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

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

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

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

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

1. Statement

|                               |             |            |
|-------------------------------|-------------|------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-16       |
|                               | No: Claims  |            |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |            |
|                               | No: Claims  | 1-16       |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-9, 15-16 |
|                               | No: Claims  |            |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/17472

**Re Item III**

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

Claims 10-14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

**Re Item V**

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

**1. Novelty, Article 33(2) PCT:**

Reference is made to the following documents:

D1: US-B1-6187805

D2: WO-A-0012481

D3: Journal Of Medicinal Chemistry (08-11-2001), 44(23), 3881-3895

D4: WO-A-9947516

D5: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (09-01-1996), 6(1), 17-22

With regard to the prior art disclosed in the documents cited above the subject-matter of the present application, i.e the provision of 1-(aminoalkyl)-3-sulfonylindole and -indazole derivatives appears to fulfil the requirements of novelty, cf. Article 33(2) PCT:

D2 and D5 discloses N-(aminoalkyl)-indoles and-indazoles which have instead of the sulfonyl, a carbonyl substituent in the 3-position of the indole or indazole.

D1, D3 and D4 discloses N-arylsulfonyl-3-(aminoalkyl)indole derivatives which differ from the claimed compounds on account of the inversion of position of the sulfonyl and aminoalkyl substituents on the indole ring.

Thus, the subject-matter of the present application is considered to meet the requirements for novelty of Article 33(2) PCT.

**2. Inventive step, Article 33(3) PCT:**

The present application relates to 1-(aminoalkyl)-3-sulfonylindole and -indazole compounds as 5-Hydroxytryptamine-6-ligands (5-HT<sub>6</sub>) (see top of page 1) and therefore useful in the treatment of CNS disorders like Alzheimer, schizophrenia, depression and anxiety (see p.3, I.7-16).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/17472

Document D1, considered to represent the most relevant state of the art, discloses indazole derivatives as 5-HT<sub>6</sub> ligands, which differ from the claimed compounds on account of the inversion of the position of the arylsulfonyl substituent with the aminoalkyl substituent on the indole ring.

However from D2, which discloses N-aminoalkylindazole derivatives as 5-HT<sub>2</sub> receptor inhibitors and useful for the same therapeutic applications (see p.9, l.19-31), it is apparent that it is also possible to have an aminoalkyle substituent on the nitrogen atom of the indazole ring without loss of the activity.

Consequently, it would be obvious to the skilled person, looking for further 5-HT<sub>6</sub> ligands to interchange the position of the aminoalkyle substituent with the arylsulfonyle substituent in the compounds of D1 and arriving thereby to the presently claimed compounds.

Accordingly, the technical problem underlying the present application has to be seen the provision of further 5-HT<sub>6</sub> ligands having an unexpected effect with regard to the already known 5-HT<sub>6</sub>-ligands from D1.

An inventive step can only be acknowledged if an unexpected effect over the compounds of the prior art D1 is shown. The comparative data given in the application on p.46 are not sufficient since the compared compounds have a structure, which is not close enough to the structure of the claimed compounds because when comparative tests are provided, those should be between a representative set of compounds of the present application and the compounds of the prior art presenting maximal structural similarity to **show convincingly that the unexpected effect indeed has its origin in the distinguishing feature**. In the absence of evidence demonstrating an unexpected effect of a representative set of compounds as claimed, Article 33(3) PCT cannot be considered to be satisfied.

For the assessment of the present claims 10-14 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

## **ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES**

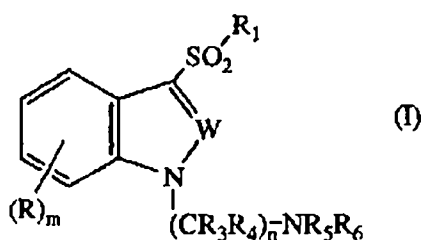
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

DERIVADOS DE 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDOL Y 1-  
(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDAZOL COMO LIGANDOS DE 5-  
HIDROXITRIPTAMINA-6

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de la fórmula  
(I)



y el uso de los mismos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central relacionados con el receptor de 5-HT6 o afectados por éste.

DERIVADOS DE 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDOL Y 1-  
(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDAZOL COMO LIGANDOS DE 5-  
HIDROXITRIPTAMINA-6

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados de 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindol y 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindazol útiles como ligandos de 5-hidroxitriptamina-6, a procedimientos para prepararlos a métodos de tratamiento que usa los mismos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) (5-HT) juegan un papel crítico en las funciones fisiológicas y conductuales en humanos y animales. Estas funciones son mediadas a través de los receptores de 5-HT distribuidas en todo el cuerpo. Actualmente, hay aproximadamente 15 diferentes subtipos de receptor de 5-HT humanos que han sido clonados, muchos con papeles bien definidos en humanos. Uno de los subtipos de receptor de 5-HT más recientemente identificado es el receptor de 5-HT<sub>6</sub>, más recientemente identificado es el receptor de 5-HT<sub>6</sub>, primero clonado de tejido de rata en 1993 (Monsma, F.J.; Shen, Y.; Ward, R.P.; Hamblin, M.W. *Molecular Pharmacology* 1993, 43, 320-327) y subsecuentemente en tejido humano (Kohen, R.; Metcalf, M.A.; Khan, N.; Drunck, T.;

Huebner, K.; Sibbly, D.R. *Journal of Neurochemistry* 1996, 66, 47-56). El receptor es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) positivamente acoplado a adenilato ciclasa (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. *Biochemical Biophysical Research Communications* 1993, 193, 268-276). El receptor se encuentra casi exclusivamente en las áreas del sistema nervioso central (SNC) tanto en rata como en humano. Estudios de hibridación *in situ* del receptor de 5-HT<sub>6</sub> en cerebro de rata en los que se utiliza ARNm indican la ubicación principal en áreas de proyección de 5-HT que incluyen el cuerpo estriado, *nucleus accumbens*, tubérculo olfatorio, y formación del hipocampo (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M. *Neuroscience* 1995, 64, 1105-1111).

Existen muchos usos terapéuticos potenciales para ligandos de 5-HT<sub>6</sub> en humanos basados en efectos directos y en indicaciones de estudios científicos disponibles. Estos estudios incluyen la localización del receptor, la afinidad de ligandos con actividad *in vivo* conocida, y varios estudios de animales conocidos hasta ahora.

Un uso terapéutico potencial de moduladores de la función de receptor de 5-HT<sub>6</sub> está en el incremento de la cognición y memoria en enfermedades humanas tales como enfermedad de Alzheimer. Los altos niveles de receptor

encontrados en estructuras importantes en el cerebro anterior, e incluyen núcleo caudado/putamen, hipocampo, *nucleus accumbens* y la corteza sugieren un papel para el receptor en la memoria y cognición ya que estas áreas se sabe que juegan un papel vital en la memoria (Gerard, C.; Martres, M.-P.; Lefevre, K.; Miquel, M. C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S. *Brain Research*, 1977, 746, 207-219). La capacidad de los ligandos de receptor de 5-HT6 conocidos para incrementar la transmisión colinérgica también soportaron el uso de cognición potencial (Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. *British Journal of Pharmacology*, 1999, 126(7), 1537-1542). Los estudios han encontrado que un antagonista selectivo de 5-HT6 conocido incrementó significativamente los niveles de glutamato y aspartato en la corteza frontal sin elevar los niveles de noradrenalina, dopamina, o 5-HT. La elevación selectiva de neuroquímicos que se sabe que están involucrados en la memoria y cognición sugieren fuertemente un papel para los ligandos de 5-HT6 en la cognición (Dawson, L.A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130(1), 23-26). Estudios realizados en animales de memoria y aprendizaje con un antagonista de 5-HT6 selectivo conocido encontraron algunos efectos positivos (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstracts* 2000, 26, 680).

Un uso terapéutico potencial relacionado para ligandos de 5-HT<sub>6</sub> es el tratamiento de trastornos de déficit de atención (ADD, por sus siglas en inglés; también conocido como trastorno de hiperactividad por déficit de atención o ADHD, por sus siglas en inglés) tanto en niños como adultos. Debido a que los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> parecen incrementar la actividad de la vía de la dopamina nigroestriada y debido a que ADHD se han relacionado con anormalidades en el núcleo caudado (Emst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. *Journal of Neuroscience* 1998, 18(15), 5901-5907), los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> pueden atenuar los trastornos de déficit de atención.

Estudios recientes que examinan la afinidad de varios ligandos del sistema nervioso central con utilidad terapéutica conocida o una fuerte semejanza estructural a fármacos conocidos sugiere un papel para ligandos de 5-HT<sub>6</sub> en el tratamiento de esquizofrenia y depresión. Por ejemplo, clozapina (un antipsicótico clínico efectivo) tiene alta afinidad para el subtipo de receptor de 5-HT<sub>6</sub>. También, algunos antidepresores clínicos tienen alta afinidad para el receptor también y actúan como antagonistas en este sitio (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology* 2000, 40, 319-334).

Además, estudios *in vivo* recientes en ratas indican que los moduladores de 5-HT<sub>6</sub> pueden ser útiles en el tratamiento

de trastornos de movimiento que incluyen epilepsia (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127 Proc. Supplement 131P y Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. *British Journal of Pharmacology* 2000, 130(7), 1606-1612).

Tomados juntos, los estudios anteriores sugieren fuertemente que los compuestos que son ligandos de receptor de 5-HT<sub>6</sub> pueden ser útiles para indicaciones terapéuticas que incluyen: el tratamiento de enfermedades asociadas con un déficit en memoria, cognición y aprendizaje tales como enfermedad de Alzheimer y trastorno de déficit de atención; el tratamiento de trastornos de personalidad tales como esquizofrenia; el tratamiento de trastornos conductuales, v.gr., ansiedad, depresión y trastornos obsesivo-compulsivos; el tratamiento de movimientos o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia; el tratamiento de enfermedades asociadas con neurodegeneración tales como accidente vascular cerebral y trauma cefálico; o abstinencia de adicción a fármacos, con la inclusión de la adicción a la nicotina, al alcohol y otras sustancias de abuso.

Por lo tanto, un objeto de esta invención es proveer compuestos que sean útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de una variedad de trastornos del sistema nervioso central relacionados con el receptor de 5-HT<sub>6</sub> o afectados por

éste.

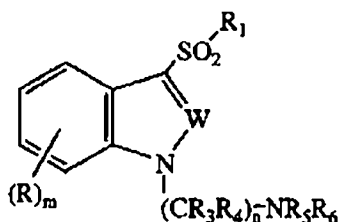
En otro aspecto de esta invención se proveen métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central relacionados con el receptor de 5-HT<sub>6</sub> o afectados por éste.

Una característica de esta invención es que los compuestos provistos también se pueden usar para estudiar adicionalmente y dilucidar el receptor de 5-HT<sub>6</sub>.

Estos y otros objetos y características de la invención se harán más evidentes mediante la descripción detallada que se expone a continuación.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención provee un 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindol o 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindazol de la fórmula I



(I)

en donde

W es N o CR<sub>2</sub>;

R es H, halógeno, CN, OCO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SO<sub>p</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, OR<sub>14</sub>, COR<sub>15</sub> o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente

sustituido;

$R_1$  es un grupo alquilo de  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , arilo o heteroarilo o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en la cabeza de puente y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O ó S;

$R_2$  es H, halógeno, o un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

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

$R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$ , alquino de  $C_2-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido o  $R_5$  y  $R_6$  pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O,  $NR_{16}$  o  $SO_x$ ;

m es 0 o un entero de 1, 2 ó 3;

n es un entero de 2, 3, 4 ó 5;

p y x son cada uno independientemente 0 o un entero de 1 ó 2;

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$ , alquino de  $C_2-$

C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cada uno opcionalmente sustituido o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contienen opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, NR<sub>18</sub> o S;

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene otro heteroátomo seleccionado de O, NR<sub>17</sub> o SO<sub>q</sub>;

R<sub>14</sub> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

q es 0 o un entero de 1 ó 2; y

R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o

un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención provee métodos y composiciones útiles para el tratamiento terapéutico de trastornos del sistema nervioso central relacionados con el receptor de 5-HT<sub>6</sub>

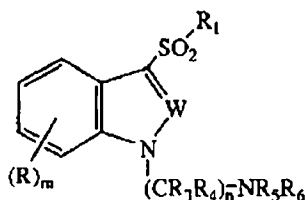
o afectados por éste.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El receptor de 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT6) es uno de los receptores más recientes por ser identificados por clonación molecular. Su capacidad para unirse a una amplia gama de compuestos terapéuticos usados en psiquiatría, acoplado con su distribución intrigante en el cerebro tiene interés importante estimulado en nuevos compuestos que son capaces de interactuar con o afectar a ese receptor. Se han hecho esfuerzos importantes para entender el posible papel del receptor de 5-HT6 en psiquiatría, disfunción cognitiva, función y control motores, memoria, humor y similares. Para este fin, los compuestos que demuestran una afinidad de unión para el receptor de 5-HT6 son intensamente buscados tanto como un auxiliar en el estudio del receptor de 5-HT6 como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo véase C. Reavill y D. C. Rogers, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1): 104-109, Pharma Press Ltd.

De manera sorprendente, ahora se ha encontrado que los derivados de 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindol y 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindazol de la fórmula I demuestran afinidad para 5-HT6. Ventajosamente, esos derivados de indol e indazol se pueden usar como agentes terapéuticos efectivos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central

(SNC) asociados con o afectados por el receptor de 5-HT<sub>6</sub>. Por consiguiente, la presente invención provee derivados de 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindol o 1-(aminoalquil)-3-sulfonilindazol de la fórmula I



(I)

en donde

W es N o CR<sub>2</sub>;

R es H, halógeno, CN, OCO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SO<sub>p</sub>R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, OR<sub>14</sub>, COR<sub>15</sub> o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>1</sub> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heteroarilo o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en la cabeza de puente y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O ó S;

R<sub>2</sub> es H, halógeno, o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H o un grupo

alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, NR<sub>16</sub> o SO<sub>x</sub>;

m es 0 o un entero de 1, 2 ó 3;

n es un entero de 2, 3, 4 ó 5;

p y x son cada uno independientemente 0 o un entero de 1 ó 2;

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cada uno opcionalmente sustituido o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contienen opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, NR<sub>18</sub> o S;

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene otro heteroátomo

seleccionado de O,  $\text{NR}_{17}$  o  $\text{SO}_q$ ;

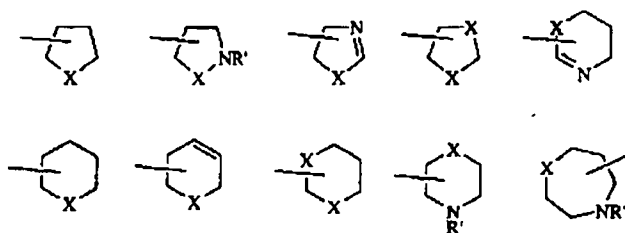
$\text{R}_{14}$  es un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquenilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , alquinilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

$q$  es 0 o un entero de 1 ó 2; y

$\text{R}_{17}$  y  $\text{R}_{18}$  son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquenilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , alquinilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o

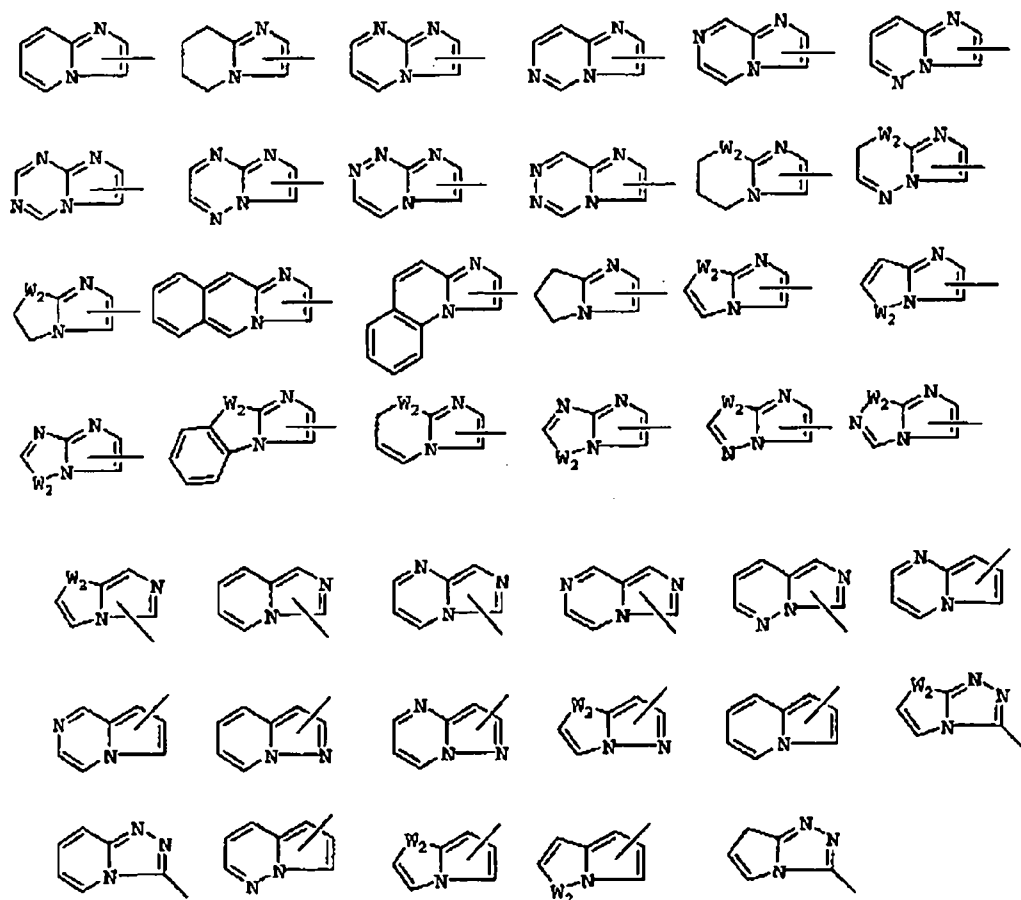
un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



De manera similar, como se usa en la especificación y en las reivindicaciones, el término heteroarilo designa un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de N, O y S. Esos sistemas de anillo de heteroarilo incluyen pirrolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo o similares. El término arilo designa un sistema de anillo aromático carbocíclico, v.gr., que tiene 6 a 14 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, antracenilo o similares. El término halogenoalquilo como se usa aquí designa un grupo  $C_nH_{2n+1}$  que tiene de 1 a  $2n+1$  átomos de halógeno que pueden ser los mismos o diferentes y el término halogenoalcoxi como se usa aquí designa un grupo  $OC_nH_{2n+1}$  que tiene de uno a  $2n+1$  átomos de halógeno que pueden ser los mismos o diferentes.

Ilustrativos de los sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos que de 8 a 13 miembros que tienen un átomo de N en la cabeza de puente y que contienen opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O ó S incluidos en el término como se designa aquí son los siguientes sistemas de anillo en donde  $W_2$  es NR, O ó S; y R es H o un sustituyente opcional como se describe a continuación:



En la especificación y en las reivindicaciones, cuando los términos tales como alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo como se designa, como opcionalmente sustituidos, los grupos sustituyentes que están presentes opcionalmente pueden ser uno o más, v.gr., 2 ó 3, de aquellos usados de manera acostumbrada en el desarrollo de compuestos farmacéuticos o la modificación de esos compuestos para influir en su estructura/actividad, persistencia, absorción, estabilidad u otra propiedad benéfica. Ejemplos específicos de

esos sustituyentes incluyen átomos de halógeno, grupos nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, formilo, alcoxycarbonilo, carboxilo, alcanilo, alquiltio, alquilsufinilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, heterociclilo (tales como heteroarilo o cicloheteroalquilo) o grupos cicloalquilo, preferiblemente átomos de halógeno o grupos alquilo inferior (v.gr.,  $C_1-C_3$ ). Típicamente, pueden estar presentes 0-3 sustituyentes. Cuando cualquiera de los sustituyentes anteriores representa o contiene un sustituyente alquilo como un grupo o parte de un grupo, este puede ser lineal o ramificado y puede contener hasta 12, preferiblemente hasta 6, muy preferiblemente hasta 4 átomos de carbono.

Las sales farmacéuticamente aceptables puede ser cualquier sal ácida de adición formada por un compuesto de la fórmula I y un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido fosfórico, sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, cítrico, maleico, malónico, mandélico, succínico, fumárico, acético, láctico, nítrico, sulfónico, p-toluensulfónico, metan sulfónico o similar.

Los compuestos de la invención incluyen ésteres, carbamatos u otras formas de profármacos convencionales, que en general, son derivados funcionales de los compuestos de la invención y que son fácilmente convertidos a la porción activa

de la invención *in vivo*. De manera correspondiente, el método de la invención abarca el tratamiento de las diversas condiciones descritas anteriormente con un compuesto de la fórmula I o con un compuesto que no se describe específicamente pero que, al administrarse, se convierte a un compuesto de la fórmula I *in vivo*. También se incluyen metabolitos de los compuestos de la presente invención definidos como especies activas producidas con la introducción de estos compuestos en un sistema biológico.

Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más esteroisómeros. Los diversos esteroisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un esteroisómero puede ser más activo o puede presentar efectos benéficos cuando es enriquecido en relación con el otro esteroisómero(s) o cuando es separado del otro esteroisómero(s). Además, el experto en la técnica sabe como separar, enriquecer o preparar selectivamente esos esteroisómeros. Por consiguiente, la presente invención comprende compuestos de la fórmula I, los esteroisómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de esteroisómeros, esteroisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa o enantioméricamente pura.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I en donde n es 2. También se prefieren aquellos compuestos de la fórmula I en donde R<sub>1</sub> es un grupo, fenilo, naftilo o imidazotiazolilo opcionalmente sustituido. Otro grupo de los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos compuestos en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H.

Los compuestos más preferidos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I en donde n es 2 y R<sub>2</sub> es H o CH<sub>3</sub>. Otro grupo de compuestos más preferidos son aquellos compuestos de la fórmula I en donde n es 2 y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los compuestos de la fórmula I aún más preferidos son aquellos compuestos en donde n es 2; R es H, halógeno o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>1</sub> es un grupo fenilo, naftilo o imidazotiazolilo opcionalmente sustituido; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H.

Ejemplos de compuestos preferidos de la invención incluyen:

2-[5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

6-cloro-1-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-indol;

N,N-dimetil-N-{3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-1-il]-propil}-amina;

N,N-dibencil-N-{[2-(3-fenilsulfonil)-1H-indol-1-

il]etil}amina;

5-metoksi-3-(fenilsulfonil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-  
1H-indol;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-  
1H-indol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-  
1-amina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

2-[3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

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

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-1H-indol-1-  
il]propan-1-amina;

3-(fenilsulfonil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol;

3-[5-metoksi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-  
amina;

3-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-  
amina;

6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(fenilsulfonil)-1H-  
indol;

3-(fenilsulfonil)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-indol;

2-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-1H-indol-1-  
il]etilamina;

N,N-dimetil-N-{2-[2-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

Clorhidrato de N,N-dimetil-N-{2-[5-carbonitrilo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-(4-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[7-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[7-etil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{N-[3-(tien-2-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

2-[3-(tien-2-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-carbonitrilo;

1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-carbonitrilo;

2-[5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il)]etilamina;

6-cloro-1-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

5-metoksi-3-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-indazol;

N,N-dimetil-N-{3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-1H-indazol-1-il]-propil}-amina;

N,N-dibencil-N-{2-(3-fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il}etil}amina;

5-metoksi-3-(fenilsulfonil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indazol;

N,N-dimetil-N-3-{2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-indazol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;

2-[3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;

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

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-indazol-1-il]propan-1-amina;

3-(fenilsulfonil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indazol;

3-[5-metoksi-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;

3-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;

6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(fenilsulfonil)-1H-

indazol;

3-(fenilsulfonil)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-

indazol;

2-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;

2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il]etilamina;

N,N-dimetil-N-{2-[2-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}-amina;

N,N-dimetil-N-{2-[2-metil-3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}-amina;

N,N-dimetil-N-{2-[5-carbonitrilo-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-{[3-(6-cloro-imidazo[1,2-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indazol-1-il}etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[7-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}-amina;

los esteroisómeros de los mismos; o las sales

Esta invención también provee procedimientos para preparar un compuesto de la fórmula I como se define aquí o un esteroisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los procedimientos comprenden uno de los siguientes:

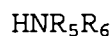
$$\text{Chemical structure (II): A benzimidazole derivative. The benzimidazole ring system is substituted with an  $\text{SO}_2\text{R}_1$  group at the 2-position and an  $\text{H}$  atom at the 1-position. The benzene ring is substituted with an  $(\text{R})_m$  group. The structure is labeled (II).$$
$$\text{Hal}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_n-\text{NR}_5\text{R}_6$$

(III)

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \\
 | \\
 \text{SO}_2 \\
 | \\
 \text{W} \\
 | \\
 \text{N} \\
 | \\
 (\text{CR}_3\text{R}_4)_n - \text{Hal}
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \text{C}_6\text{H}_4 \\
 | \\
 (\text{R})_m
 \end{array}
 \quad (\text{V})$$

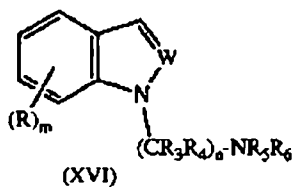
en donde  $n$ ,  $W$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $m$  son como se define aquí

y Hal es un halógeno, con un compuesto de la fórmula

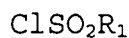


en donde  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  son como se define aquí para dar un compuesto de la fórmula I; o

c) sulfonilar un compuesto de la fórmula XVI:

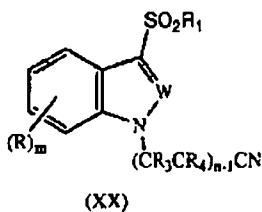


en donde  $n$ ,  $W$ ,  $R$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  y  $m$  son como se define aquí, con un compuesto de la fórmula:



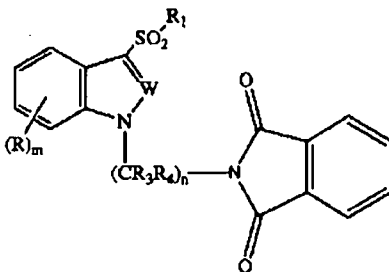
en donde  $\text{R}_1$  es como se define aquí para dar un compuesto de la fórmula I; o

d) reducir un compuesto de la fórmula XX:



en donde  $n$ ,  $W$ ,  $R$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $m$  son como se define aquí, para dar un compuesto correspondiente de la fórmula I en donde  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  son ambos hidrógeno; o

e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

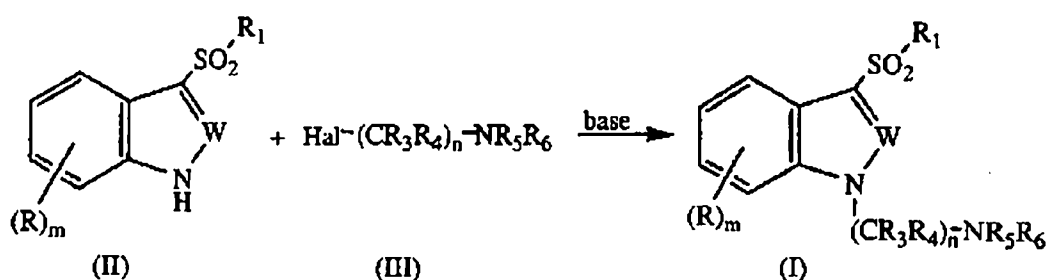


en donde W, R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, n y m son como se define aquí, con hidrazina para dar un compuesto correspondiente de la fórmula I en donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son ambos hidrógeno; o

f) convertir un compuesto básico de la fórmula I a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o viceversa.

Los compuestos de la invención se preparan convenientemente mediante procedimientos ilustrados en los siguientes esquemas de reacción en donde Hal representa Cl, Br o I.

#### ESQUEMA DE REACCION I



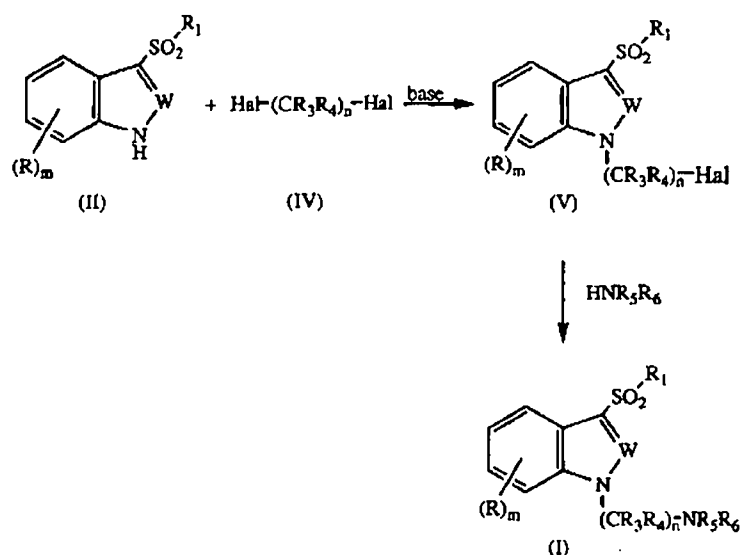
Las bases adecuadas para usarse en el procedimiento de la invención incluyen bases fuertes tales como NaH, Kot-Bu, NaOH o cualquier base convencional capaz de remover una porción de un átomo de nitrógeno de indol o indazol básico.

Los solventes adecuados para usarse en el procedimiento de la invención incluyen uno o más solventes polares tales como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua o similares. Si se usan dos solventes

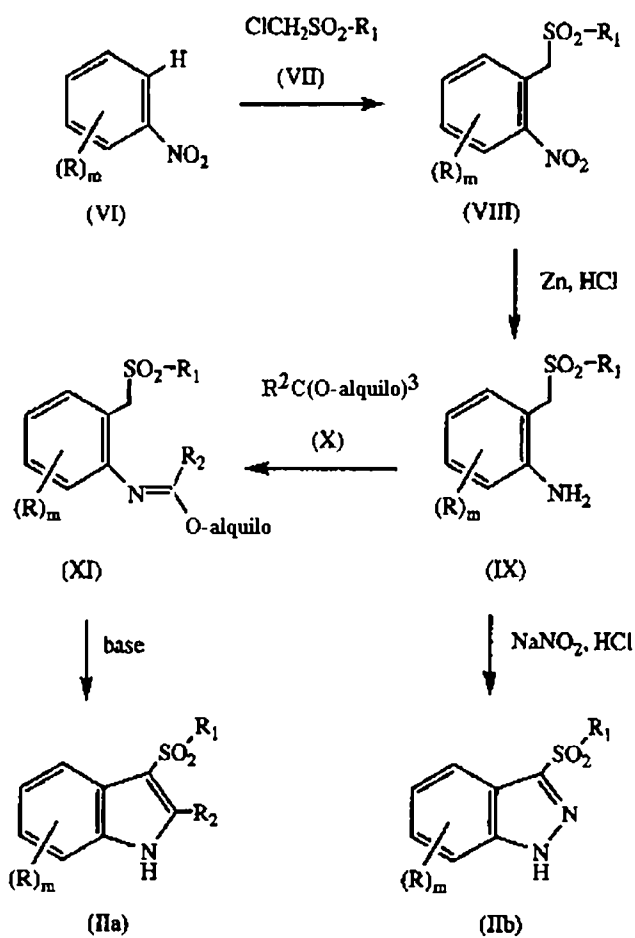
inmiscibles, puede estar presente un catalizador de transferencia de fase. Preferiblemente, para la preparación de aquellos compuestos de la fórmula I en donde  $R_5$  y  $R_6$  son H, el compuesto de la fórmula II se puede hacer reaccionar con una base como se describió anteriormente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como sulfato ácido de tetrabutilamonio, para dar el compuesto deseado de la fórmula I en donde  $R_5$  y  $R_6$  son H.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II con un compuesto de di-halogenoalquilo de la fórmula IV para dar el 1-(halogenoalquil)indol o 1-(halogenoalquil)indazol o fórmula V y al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula V con una amina,  $HNR_5R_6$ , opcionalmente en presencia de una base para dar el producto de la fórmula I deseado. La reacción se muestra en el esquema de reacción II en donde Hal es Cl, Br o I.

#### ESQUEMA DE REACCION II



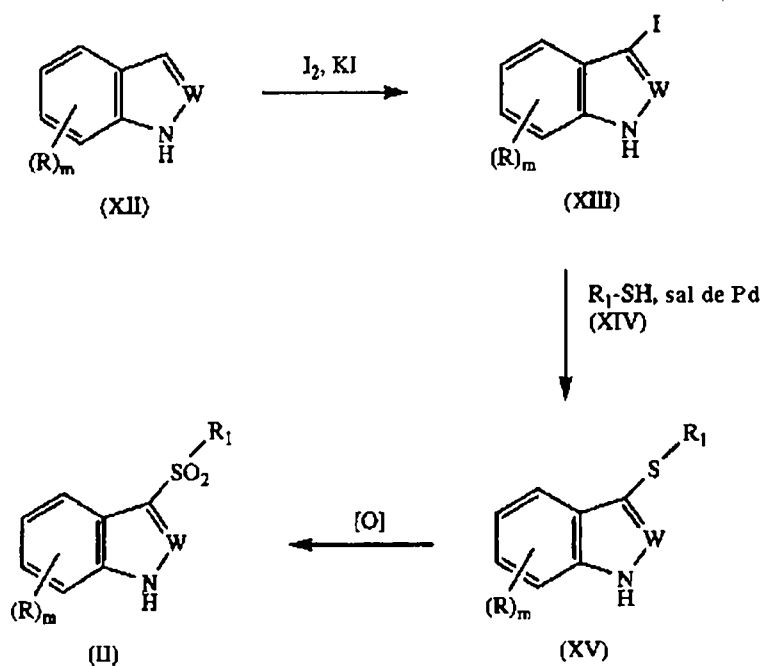
Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar mediante el uso de métodos de síntesis convencionales y, si se requiere, técnicas de separación y aislamiento estándares. Por ejemplo, para compuestos de la fórmula II en donde W es CR<sub>2</sub> (IIa), un compuesto de nitrobencono de la fórmula VI se puede hacer reaccionar con un compuesto de clorometilsulfonilo de la fórmula VII en presencia de una base fuerte para dar el intermediario de la fórmula VIII; el intermediario de la fórmula VIII entonces se puede tratar con un agente reductor tal como Fe, Zn o Sn en presencia de un ácido para dar la amina de la fórmula IX; esa amina entonces se puede hacer reaccionar con el ortoéster apropiado de la fórmula X para dar el compuesto de la fórmula XI; y el compuesto de la fórmula XI se puede ciclizar en presencia de una base para dar el 3-sulfonilindol de la fórmula IIa deseado. El método de síntesis general se describe en W. Wojciechowski y M. Makosza, *Synthesis* 1986, 651-653. De manera similar, la amina de la fórmula IX se puede hacer reaccionar con NaNO<sub>2</sub> en presencia de un ácido para dar aquellos compuestos de indazol de la fórmula II en donde W es N (IIb). Las secuencias de reacción se muestran en el esquema de reacción III.

ESQUEMA DE REACCION III

Los compuestos de la fórmula II también se pueden preparar directamente a partir de un indol o indazol de la fórmula XII al hacer reaccionar el substrato de la fórmula XII con yodo para dar el 3-yodoindol o -indazol de la fórmula XIII; acoplar el compuesto de la fórmula XIII con un tiol apropiado de la fórmula XIV para dar el 3-tioindol o -indazol de la fórmula XV y oxidar el compuesto de la fórmula XV con un agente oxidante convencional tal como  $H_2O_2$ , m-cloroperbenzoico

o similar para dar el intermediario de la fórmula II. La reacción se muestra en el esquema IV.

**ESQUEMA DE REACCION IV**

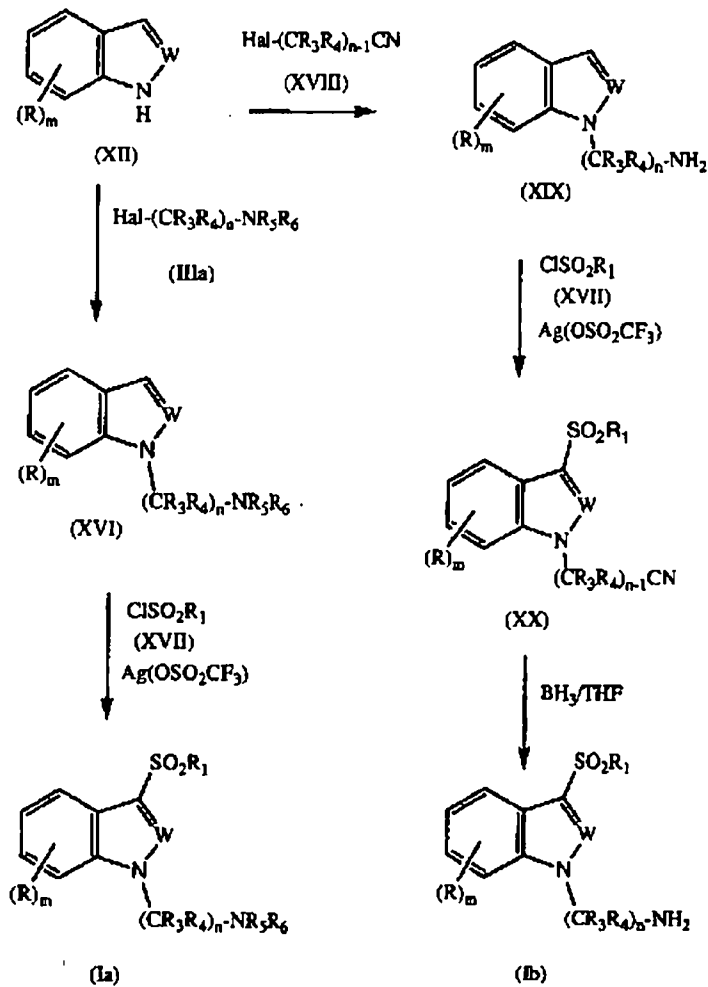


Alternativamente, el compuesto de 3-tioindol o -indazol de la fórmula XV se puede preparar en un solo paso a partir del substrato de la fórmula XII al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XII con el tior de la fórmula XIV en presencia de yodo, preferiblemente en un solvente polar tal como un alcohol acuoso. Los compuestos de la fórmula XV así obtenidos se pueden oxidar entonces como se mostró anteriormente para dar el intermediario de la fórmula II. El intermediario de la fórmula II así obtenido puede entonces llevarse a cabo para los compuestos deseados de la fórmula I a través de la alquilación del átomo de nitrógeno del indol o

indazol básico como se muestra en los esquemas de reacción I y II anteriores.

Los compuestos de la fórmula XII también se pueden convertir a los compuestos deseados de la fórmula I en donde  $R_5$  y  $R_6$  son distintos a H (Ia) al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XII con una amina de la fórmula IIIa en donde  $R_5$  y  $R_6$  son distintos al H para dar el compuesto N-alquilado de la fórmula XVI; hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XVI con un cloruro de sulfonilo de la fórmula XVII, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como  $Ag(OSO_2CF_3)$  o  $Bi(OSO_2CF_3)_3$ , para dar el compuesto deseado de la fórmula Ia.

De manera similar, los compuestos de la fórmula I en donde  $R_5$  y  $R_6$  son H (Ib) se pueden preparar directamente a partir del intermediario de la fórmula XII al hacer reaccionar el intermediario de la fórmula XII con un nitrilo de la fórmula XVII para dar el compuesto alquilado correspondiente de la fórmula XIX; sulfonilar el compuesto de la fórmula XIX para dar el compuesto de la fórmula XX; y reducir el compuesto de la fórmula XX mediante el uso de reactivos reductores convencionales tales como borano en tetrahidrofurano (THF) para dar los compuestos deseados de la fórmula Ib). Las reacciones se muestran en el esquema de reacción V en donde Hal representa Cl, Br o I.

ESQUEMA DE REACCION V

Ventajosamente, los compuestos de la fórmula I de la invención son útiles para el tratamiento de trastorno del sistema nervioso central relacionados con el receptor de 5-HT<sub>6</sub> o afectados por éste que incluyen trastornos motores, de humor, personalidad, conductuales, psiquiátricos, cognitivos, neurodegenerativos o similares, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno de déficit de atención, ansiedad, epilepsia, depresión, trastorno obsesivo-

compulsivo, trastorno del sueño, trastornos neurodegenerativos (tales como trauma cefálico o accidente vascular cerebral), trastornos de la alimentación (tales como anorexia o bulimia), esquizofrenia, pérdida de la memoria, trastornos asociados con abstinencia de abuso de fármacos o nicotina, o similares o ciertos trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable. Por consiguiente, la presente invención provee un método para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con el receptor de 5-HT<sub>6</sub> o afectado por éste en un paciente que necesita el mismo, que comprende proveer a ese paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I como se describió anteriormente. Los compuestos se pueden proveer por administración oral o parenteral o de cualquier manera común conocida para hacer una administración efectiva de un agente terapéutico a un paciente que necesita el mismo.

El término "proveer" como se usa aquí con respecto a proveer un compuesto o sustancia abarcada por la invención, designa ya sea administrar directamente ese compuesto o sustancia, o administrar un profármaco, derivado o análogo que forma una cantidad equivalente del compuesto o sustancia dentro del cuerpo.

La cantidad terapéuticamente efectiva provista en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central específico puede variar de conformidad con la condición(es)

específica(s) que se trate, el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente, la severidad del trastorno, el criterio del médico que lo atiende y similares. En general, cantidades efectivas para administración oral diaria pueden ser de aproximadamente 0.01 a 1,000 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a 500 mg/kg y cantidades efectivas para administración parenteral pueden ser de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a 50 mg/kg.

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

Los vehículos sólidos adecuados para usarse en la composición de la invención incluyen una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, llenadores, resbalantes, auxiliares de compresión, aglutinantes, agentes desintegrantes de tabletas o materiales encapsulantes. En polvos, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido que está en mezcla con un compuesto finamente dividido de la

fórmula I. En tabletas, el compuesto de la fórmula I puede mezclarse con un vehículo que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseadas. Esos polvos y tabletas pueden contener hasta 99% en peso del compuesto de la fórmula I. Los vehículos sólidos adecuados para usarse en la composición de la invención incluyen calcio, fosfato, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, ceras de punto de fusión bajo y resinas de intercambio de iones.

Cualquier vehículo líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires se pueden usar en la composición de la invención. Los compuestos de la fórmula I se pueden disolver o suspender en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos. La composición líquida puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, reguladores de pH, conservadores, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores, osmoreguladores o similares. Ejemplos de vehículos líquidos adecuados para administración oral y



parenteral incluyen agua (que contiene particularmente aditivos como se mencionó antes; v.gr., derivados de celulosa, preferiblemente solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, v.gr., glicoles) o sus derivados, o aceites (v.gr., aceite de coco fraccionado y aceite de araquís). Para administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo o miristato de isopropilo.

Las composiciones de la invención que son soluciones o suspensiones estériles son adecuados para inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. Las composiciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar ya sea en composición líquida o sólida.

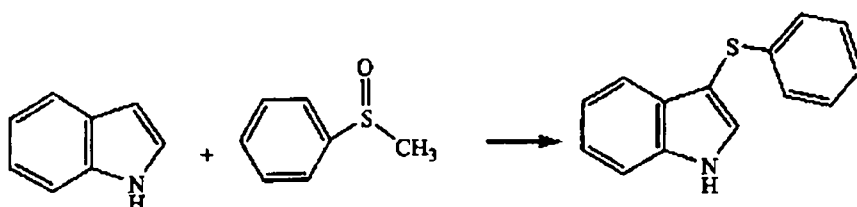
Para una comprensión más clara, y a fin de ilustrar la invención de manera más clara, a continuación se exponen ejemplos específicos de la misma. Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos y no deben entenderse como limitantes del alcance y principios fundamentales de la invención de ninguna manera.

El término <sup>1</sup>H RMN designa resonancia magnética nuclear de protones. Los términos EtOAc, THF y DMF designan acetato de etilo, tetrahidrofurano y dimetilformamida, respectivamente.

Toda la cromatografía se realiza mediante el uso de  $\text{SiO}_2$ .

### EJEMPLO 1

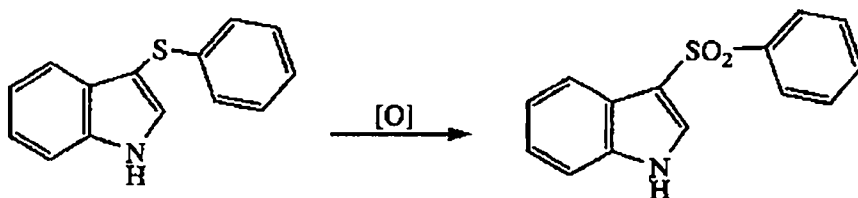
#### Preparación de 3-(feniltio)-1H-indol



Una solución de sulfóxido de metil-fenilo (4.0 g, 147 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se enfría a  $-78^\circ\text{C}$ , se trata gota a gota con anhídrido trifluoroacético (4.0 ml, 5.99 g, 28.5 mmoles), se agita durante 30 min a  $-78^\circ\text{C}$ , se trata con una solución de indol (1.82 g, 15.6 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se agita durante 30 min a  $-78^\circ\text{C}$ , se trata con trietilamina (20 ml, 145 mmoles), se agita durante 4 días a temperatura ambiente y se diluye con agua. Las fases se separan. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentra bajo vacío. El residuo resultante se cromatografía (1:99 metanol: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el producto del título como un sólido blanco, 3.08 g (88% de rendimiento), p.f.  $149-151^\circ\text{C}$ , caracterizado por análisis de espectro de masa y H RMN.

### EJEMPLO 2

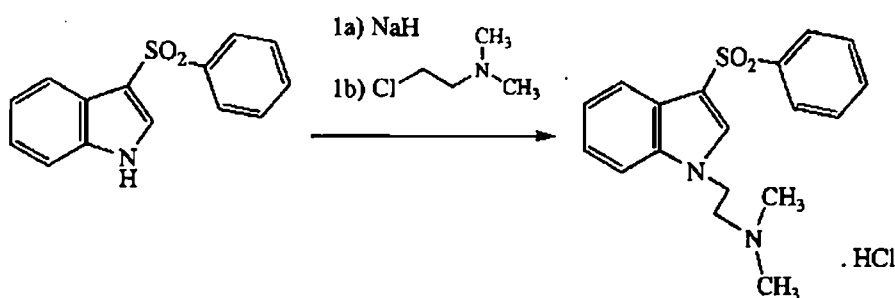
#### Preparación de 3-(fenilsulfonil)-1H-indol



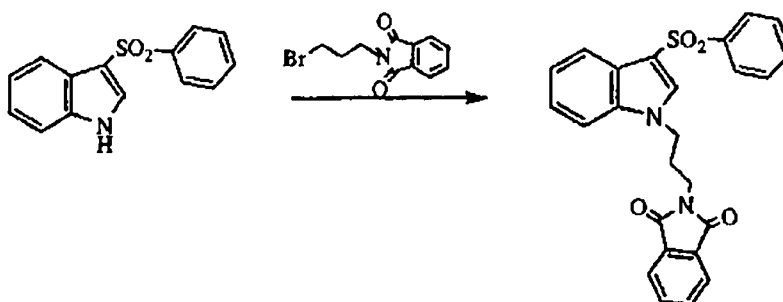
Una solución agitada de 3-(feniltio)-1H-indol (12.0 g, 53.3 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800 ml) se enfría a  $0^\circ\text{C}$ , se trata con ácido 3-cloroperbenzoico (20.2 g, 117 mmoles) y se agita durante 4 hr a temperatura ambiente. La reacción se lava secuencialmente con agua y  $\text{NaHCO}_3$ , se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentra bajo vacío. La cromatografía (1:49 metanol: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) del residuo resultante da el compuesto del título como un sólido blanco, 9.83 g (72% de rendimiento), p.f.  $149-151^\circ\text{C}$ , caracterizado por análisis de espectro de masa y H RMN.

### EJEMPLO 3

#### Preparación de clorhidrato de N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina



Una solución agitada de 3-(fenilsulfonil)-1H-indol (250 mg, 0.97 mmoles) en DMF anhidro se enfría a  $0^\circ\text{C}$ , se trata con NaH al 60% en aceite mineral (117 mg, 2.91 mmoles), se agita durante 2 hr a temperatura ambiente, se enfría a  $-20^\circ\text{C}$ , se trata con clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (210 mg, 1.46 mmoles), se agita durante 16 hr a  $60^\circ\text{C}$ , se extingue con agua y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos combinados se

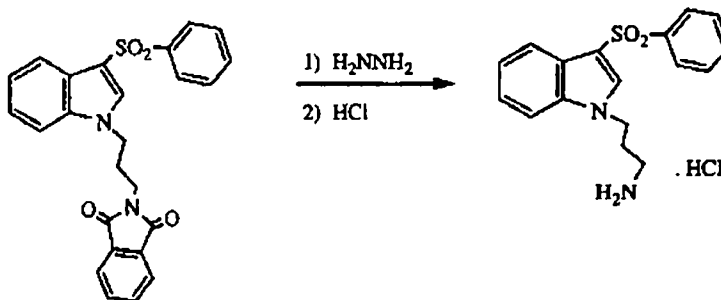


Una solución agitada de 3-(fenilsulfonil)-1H-indol (600 mg, 2.33 mmoles) en DMF anhidro se enfría a 0°C, se trata con NaH al 60% en aceite mineral (140 mg, 3.50 mmoles), se agita durante 2 hr a temperatura ambiente, se trata con N-propil)-ftalimide (751 mg, 2.80 mmoles), se agita durante 16 hr a temperatura ambiente, se extingue con agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo vacío a un semisólido. La cromatografía (1:99 de metanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) del semisólido da el compuesto del

título como un sólido blanco, 427 mg (41% de rendimiento), p.f. 205-206°C, caracterizado por análisis de espectro de masa y H RMN.

### EJEMPLO 5

#### Preparación de clorhidrato de 3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-amina



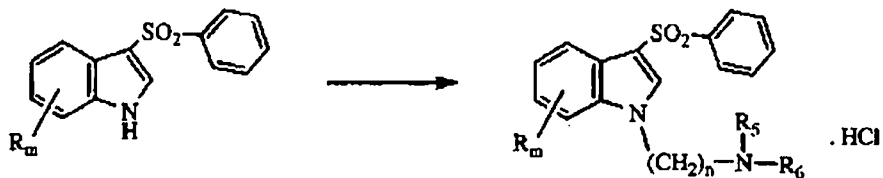
Una solución agitada de 2-{3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-propil}-isoindolo-1,3-diona (350 mg, 0.79 mmoles) e hidrazina anhidra (0.30 ml, 330 mg, 10.3 mmoles) en etanol se calienta a temperatura de reflujo durante 16 hr y se concentra bajo vacío. El residuo resultante se trata con NaOH 1N y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se lavan secuencialmente con agua y NaCl saturado, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo vacío. La cromatografía (3:97 de metanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) del residuo da un sólido blanco (135 mg, 54%). El sólido se disuelve en etanol, se trata con HCl 4N en dioxano y se concentra bajo vacío. Este residuo se cristaliza en etanol/éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 134 mg, p.f. 135-137°C, caracterizado por análisis de

espectro de masa y H RMN.

### EJEMPLO 6-15

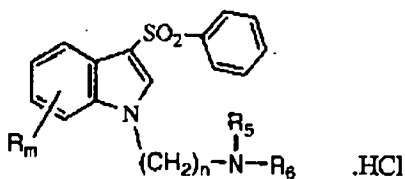
#### Preparación de derivados de 1-(aminoalquil)-3-(fenilsulfonil)-

#### 1H-indol



Al usar esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 1-5 anteriores y al usar el sustrato de indol apropiadamente sustituido y la amina deseada, los compuestos mostrados en la tabla I se obtienen e identifican por análisis de espectro de masa y H RMN.

TABLA I

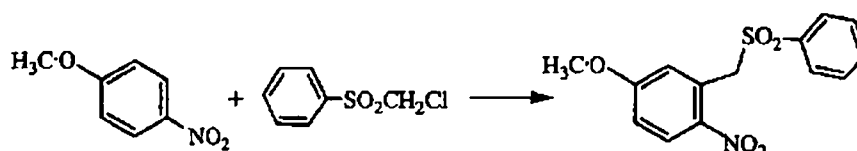


| No. de ejem. | Rm                              | n | R5                                            | R6                                            | Pf °C     | % de rendimiento |
|--------------|---------------------------------|---|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------|------------------|
| 6            | H                               | 2 | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 222-225   | 78 <sup>a</sup>  |
| 7            | H                               | 4 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                               | 184-187   | 72 <sup>a</sup>  |
| 8            | 5-CN                            | 2 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                               | 280 (dec) | 89 <sup>a</sup>  |
| 9            | 4-F                             | 2 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                               | 201-203   | 74               |
| 10           | 7-Cl                            | 2 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                               | 240-242   | 81               |
| 11           | 4-Cl                            | 2 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                               | 209-211   | 62               |
| 12           | 4-CH <sub>3</sub>               | 2 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                               | 220-221   | 42               |
| 13           | 7-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                               | 213-216   | 59               |
| 14           | 7-CN                            | 2 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                               | 134-136   | 30               |
| 15           | H                               | 3 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                               | 207-209   | 64 <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup> Amina libre

### EJEMPLO 16

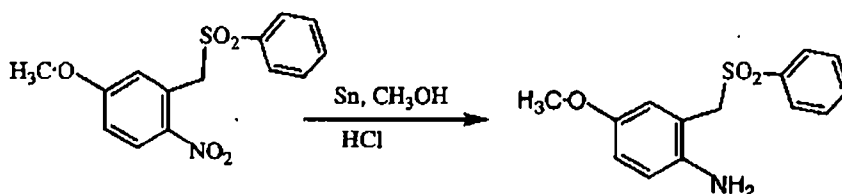
#### Preparación de 4-Metoxi-1-nitro-2- [(fenilsulfonil)metil]benceno



Una solución de 4-nitroanisol (3.83 g, 25.0 mmoles) y clorometil-fenilsulfona (4.76 g, 25.0 mmoles) en THF seco se enfría a -60°C, se trata con KOt-Bu 1.0M en THF (55.0 ml, 55.0 mmoles), se deja calentar a -20°C durante 1 hr, se trata con ácido acético glacial, se calienta a 20°C, se trata con agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo vacío. El sólido resultante se tritura con 25:75 de acetato de etilo:hexanos y se filtra. La torta de filtro se seca bajo vacío para dar el producto del título como un sólido color canela claro, 7.05 g (92% de rendimiento), p.f. 167-169°C, caracterizado por análisis de espectro de masa y H RMN.

### EJEMPLO 17

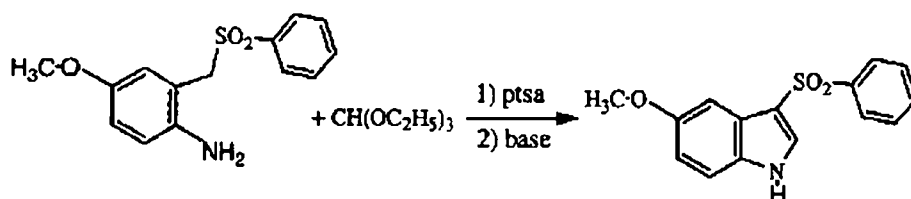
#### Preparación de 4-metoxi-2-[(fenilsulfonil)metil]anilina



Una mezcla agitada de 4-metoxi-1-nitro-2-[fenilsulfonil)metil]benceno (6.14 g, 20.0 mmoles), y estaño granulado (10.4 g, 88 mmoles) en metanol y ácido clorhídrico concentrado (60 ml) se calienta bajo nitrógeno a 45°C durante 6 hr. La mezcla de reacción se vacía en NaHCO<sub>3</sub> mientras se agita, se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo vacío para dar el producto del título como un sólido blanquecino, 5.39 g (97% de rendimiento), p.f. 110-111°C, caracterizado por análisis de espectro de masa y H RMN.

#### EJEMPLO 18

##### Preparación de 5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol

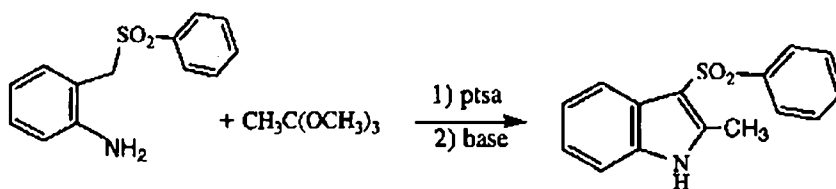


Una mezcla agitada de 4-metoxi-2-[fenilsulfonil)metil]anilina (5.33 g, 19.2 mmoles) y ácido para-toluensulfónico (ptsa) monohidratado (0.13 g) en ortoformiato de trietilo (70 ml) se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 2.5 hr, se enfría a temperatura ambiente, y se concentra bajo vacío. El residuo resultante se trata con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra bajo vacío a un aceite. Este aceite se agita en THF seco bajo

nitrógeno, se trata con KOt-Bu 1.0M en THF (21.0 ml, 21.0 mmoles), se agita durante 1.25 hr, se trata con agua y ácido clorhídrico acuoso 1.0M y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo vacío, después se vuelven a concentrar a partir de hexanos para dar un sólido café. La cromatografía (acetato de etilo) del sólido da el compuesto del título como un sólido color canela, 4.85 g (88% de rendimiento), p.f. 151-155°C, caracterizado por análisis de espectro de masa y H RMN.

### EJEMPLO 19

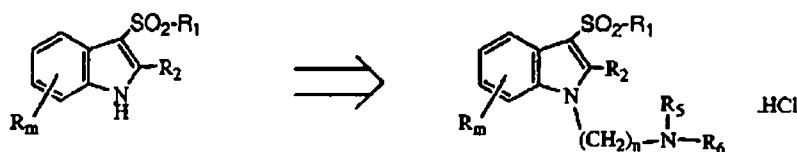
#### Preparación de 2-metil-3-(fenilsulfonyl)1H-indol



Al usar esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 18 anterior y al usar 2-[(fenilsulfonyl)metil]anilina y ortoacetato de trimetilo como reactivos, se obtiene el producto del título como un sólido blanquecino, caracterizado por análisis de espectro de masa y H RMN.

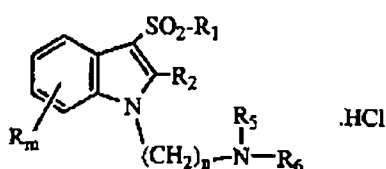
### EJEMPLOS 20-27

#### Preparación de derivados de 1-(aminoalquil)-3-(arilsulfonyl)-1H-indol



Al usar esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 3 a 19 anteriores y al usar el sustrato de arilsulfonilindol apropiadamente sustituido y la amina deseada, los compuestos mostrados en la tabla II se obtienen e identifican por análisis de espectro de masa y H RMN.

**TABLA II**

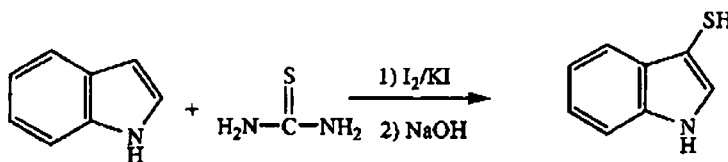


| No. de<br>ejem | Rm                              | R1                                | R2              | n | R5                                                                              | R6              | Pf °C   | % de rendi-<br>miento |
|----------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------|---|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------|-----------------------|
| 20             | 5-OCH <sub>3</sub>              | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | H               | 2 | CH <sub>3</sub>                                                                 | CH <sub>3</sub> | 214-216 | 69 <sup>a</sup>       |
| 21             | 5-OCH <sub>3</sub>              | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | H               | 2 | H                                                                               | H               | 198-201 | --                    |
| 22             | 5-OCH <sub>3</sub>              | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | H               | 2 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 | 136-137 | 88 <sup>a</sup>       |
| 23             | 7-OCH <sub>3</sub>              | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | H               | 2 | CH <sub>3</sub>                                                                 | CH <sub>3</sub> | 236-238 | 86                    |
| 24             | H                               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | CH <sub>3</sub> | 2 | CH <sub>3</sub>                                                                 | CH <sub>3</sub> | 258-260 | 80                    |
| 25             | H                               | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H               | 2 | CH <sub>3</sub>                                                                 | CH <sub>3</sub> | 210-211 | --                    |
| 26             | H                               | 1-naftilo                         | H               | 2 | CH <sub>3</sub>                                                                 | CH <sub>3</sub> | 239-241 | --                    |
| 27             | 6-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | H               | 2 | CH <sub>3</sub>                                                                 | CH <sub>3</sub> | 253-254 | --                    |

<sup>a</sup> Amina libre

**EJEMPLO 28**

**Preparación de indol-3-iltiol**

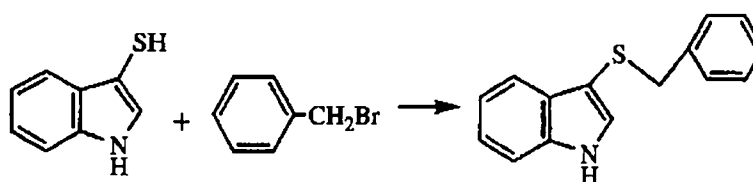


Una solución agitada de indol (5.86 g, 50.0 mmoles) y

tiourea (3.81 g, 50.0 mmoles) en metanol se trata con una mezcla de yodo (12.70 g, 50.0 mmoles) y KI (8.35 g, 50.0 mmoles) en agua, se agita durante 1 hr, se filtra a través de un tapón de algodón, se concentra bajo vacío para remover metanol y 1/3 de agua, y se filtra nuevamente la solución concentrada. La torta de filtro sólida se calienta con NaOH 2M a 85°C durante 30 min, se enfría y se filtra. El filtrado se acidifica con HCl concentrado a pH1 y se filtra. Esta torta de filtro se seca bajo una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título como un sólido de color crema, 4.30 g (58% de rendimiento), identificado por análisis de H RMN.

#### EJEMPLO 29

##### Preparación de 3-(benciltio)-1H-indol

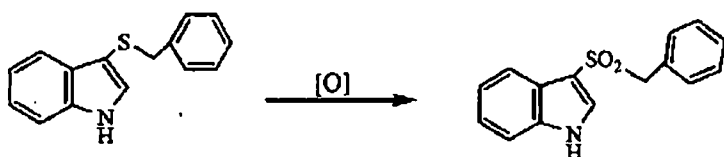


Una solución de 3-tio-1H-indol (3.72 g, 25.0 mmoles) en dioxano seco bajo nitrógeno se trata con una porción de 1/3 del NaH total (1.00 g, 25.0 mmoles, 60% en aceite) seguido por bromuro de bencilo (2.97 ml, 25.0 mmoles), sostenido durante 3 min, se trata con el NaH restante, se agita durante 2.5 hr, se trata con agua y se extrae con éter. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo vacío. La cromatografía (1:4 de etilacetate:hexano) del residuo resultante da el producto del título como un sólido

amarillo pálido, 4.75 g (80% de rendimiento), p.f. 84-86 °C, identificado por análisis de espectro de masa y H RMN.

### EJEMPLO 30

#### Preparación de 3-(bencilsulfonil)-1H-indol



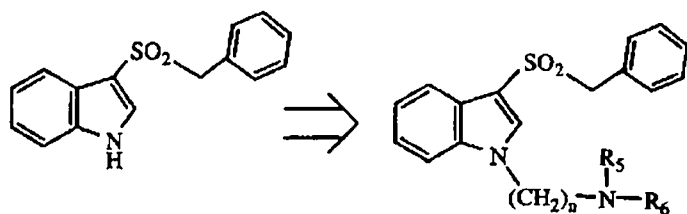
Una solución agitada de 3-(benciltio)-1H-indol (4.62 g, 19.3 mmoles) en acetona y  $\text{NaHCO}_3$  0.2M se trata con OXONE<sup>®1</sup> (29.7 g, 48.3 mmoles) durante 5 minutos, se agita durante 5 hr, se concentra bajo vacío para remover la acetona y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentran bajo vacío. El aceite resultante se cromatografía (1:1 acetato de etilo:hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido color canela, 5.11 g (98% de rendimiento), p.f. 153-155°C, identificado por análisis de espectro de masa y H RMN.

---

<sup>1</sup>2KHSO<sub>5</sub> • KHSO<sub>4</sub> • K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, fabricado por DuPont, Wilmington, DE.

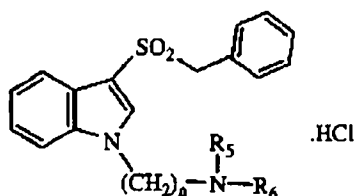
### EJEMPLOS 31-33

#### Preparación de derivados de N-{2-[3-(bencilsulfonil)-1H-indol-1-il]alquil}amina



Al usar esencialmente el mismo procedimiento descrito en los ejemplos 3 a 5 anteriores y al usar 3-(bencilsulfonil)-1H-indol como un sustrato y el reactivo de amina deseado, los compuestos mostrados en la tabla III se obtienen e identifican por análisis de espectro de masa y H RMN.

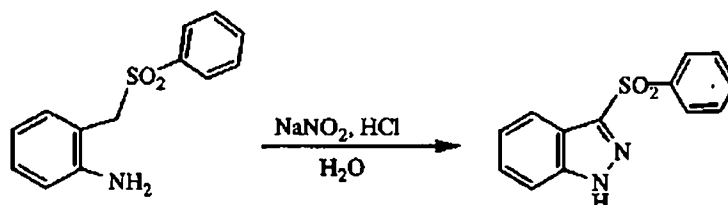
**TABLA III**



| No. de<br>ejem. | n | R5                                                                                  | R5              | Pf °C   | % de rendimiento |
|-----------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------|------------------|
| 31              | 2 | CH <sub>3</sub>                                                                     | CH <sub>3</sub> | 219-220 | 77               |
| 32              | 2 | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> |                 | 223-225 | 90               |
| 33              | 3 | H                                                                                   | H               | 167-170 | 81               |

**EJEMPLO 34**

**Preparación de 3-(fenilsulfonil]-1H-indazol**

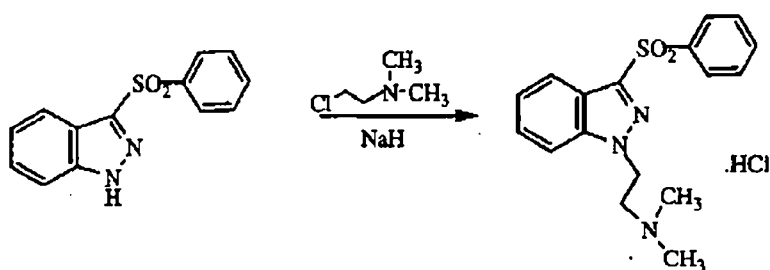


Una solución agitada de 2-[(fenilsulfonil)-metil]anilina (247 mg, 1.00 mmoles) en HCl 4N (50 ml) se trata con una solución de NaNO<sub>2</sub> (100 mg, 1.5 mmoles) en agua a temperaturas de baño de hielo, se agita durante 30 minutos, se

neutraliza con NaOH al 10% y se filtra. La torta de filtro se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentra bajo vacío para dar el producto del título como un sólido color canela, 240 mg (93% de rendimiento), p.f.  $118^\circ\text{C}$ , identificado por análisis de espectro de masa y H RMN.

### EJEMPLO 35

#### Preparación de clorhidrato de N,N-dimetil-N-[2-[3-fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil]amina

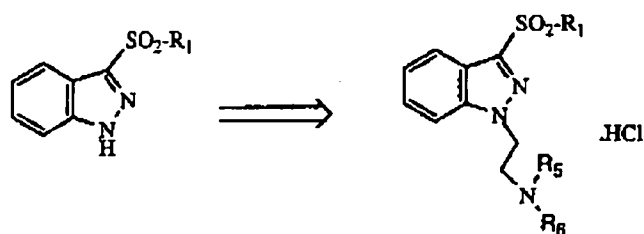


Una solución agitada de 3-(fenilsulfonil)-1H-indazol (210 mg, 0.81 mmoles) en DMF anhidro se trata con NaH al 60% en aceite mineral (97 mg, 2.44 mmoles), se agita durante 0.3 hr a  $20^\circ\text{C}$ , se trata con clorhidrato de N-(2-cloroetil)-N,N-dimetilamina (175 mg, 1.21 mmoles), se calienta a  $60^\circ\text{C}$  durante 2 hr, se extingue con LiCl acuoso al 10% y se extrae con éter. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentran bajo vacío. El residuo resultante se cromatografía (1:1 de etanol:acetato de etilo) para dar la amina libre como un aceite amarillo claro. Este aceite se disuelve en etanol, se trata con HCl 1N en éter y se concentra bajo vacío para dar un residuo sólido blanco. Este

residuo se tritura en éter y se filtra. La torta de filtro se seca bajo vacío para dar el producto del título como un sólido blanco, 180 mg (60% de rendimiento) p.f. 215 °C, identificado por análisis de espectro de masa y H RMN.

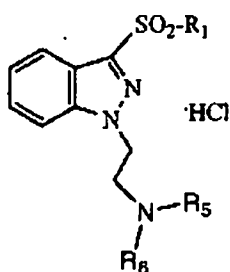
### EJEMPLOS 36 y 37

#### Preparación de derivados de 1-(aminoetil)-3-(arilsulfonil)-1H-indazol

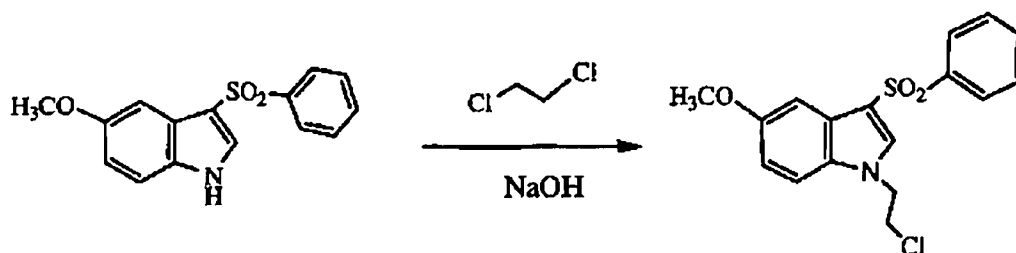


Al usar esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 16, 17, 34 y 35 anteriores y al usar el sustrato de sulfonilindazol apropiadamente sustituido y el reactivo de halogenoalquilamina deseado, los compuestos mostrados en la tabla IV se obtienen e identifican por análisis de espectro de masa y H RMN.

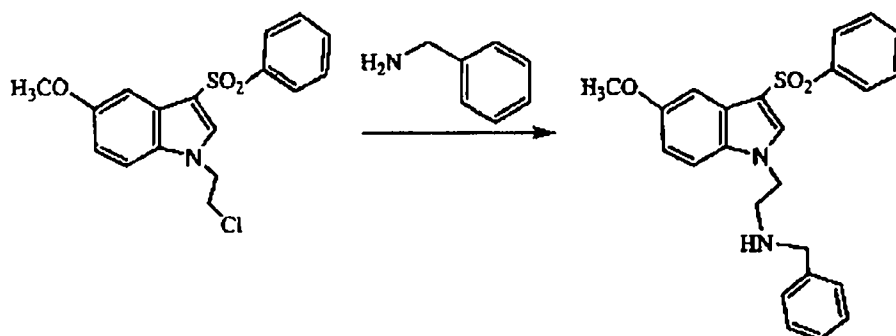
TABLA IV



| No. de ejem | R1                                | R5              | R6              | Pf °C   |
|-------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| 36          | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | H               | H               | 208-209 |
| 37          | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 192-194 |

EJEMPLO 38Preparación de 1-(2-cloroetil)-5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol

Una mezcla de 5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (200 mg, 0.70 mmoles), 1,2-dicloroetano (1.3 ml, 16 mmoles), NaOH acuoso al 50% (84 mg, 1.09 mmoles de NaOH) y cloruro de tricaprililmetilamonio (283 mg, 0.70 mmoles) se agita durante 3 hr a 55° C y se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra bajo vacío. El residuo resultante se cromatografía (80/20 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos como eluyente) para dar el producto del título como un sólido blanco, 153 mg (63% de rendimiento), p.f. 148-150°C, identificado por análisis de H RMN.

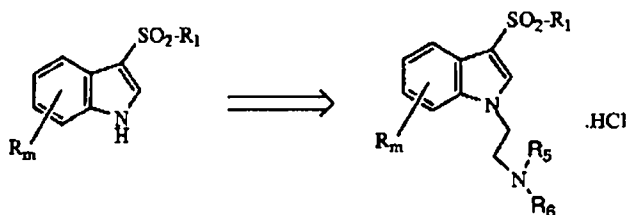
EJEMPLO 39Preparación de N-bencil-N-{2-[5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina

Una mezcla de 1-(2-cloroetil)-5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (180 mg, 0.51 mmoles) y bencilamina (0.89 ml, 8.1 mmoles) se calienta en forma neta, bajo  $N_2$  a  $90^\circ C$  durante 16 hr y se seca bajo vacío. El residuo resultante se divide entre  $CH_2Cl_2$  y  $NaHCO_3$  saturado. La fase orgánica se seca sobre  $MgSO_4$  y se concentra bajo vacío para dar a residuo semisólido. Este residuo se cromatografía (2% de trietilamina en EtOAc como eluyente) para dar un sólido amarillo. Este sólido se recrystaliza a partir de éter para dar el producto del título como un sólido blanco, 163 mg (76% de rendimiento), p.f.  $98-99^\circ C$ , identificado por análisis de H RMN.

#### EJEMPLOS 40-55

##### Preparación de derivados de 1-aminoetil-3-arilsulfonil-1H-

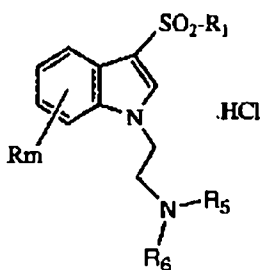
##### indol



Al usar esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 5, 35, 38 y 39 anteriores y al usar el sustrato de sulfonilindol apropiadamente sustituido y el reactivo de alquilamina o ftalimida deseado, los compuestos mostrados en la tabla V se obtienen e identifican por análisis de espectro de masa y H RMN. Los compuestos en la tabla V, en donde el punto de fusión se marca con un asterisco,

representan el compuesto de amina libre.

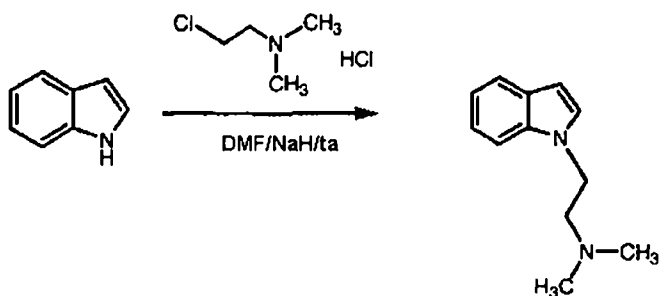
**TABLA V**



| No. de<br>ejem | Rm                 | R1                                               | R5              | R6              | Pf °C    |
|----------------|--------------------|--------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| 40             | H                  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H               | H               | 220-221  |
| 41             | 6-OCH <sub>3</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H               | H               | 236-238  |
| 42             | 5-F                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H               | H               | 230-231  |
| 43             | 6-CH <sub>3</sub>  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H               | H               | 181-184  |
| 44             | 6-Cl               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H               | H               | 200-206  |
| 45             | H                  | 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H               | H               | 178-183  |
| 46             | H                  | 1-CH <sub>3</sub> -imidazo-2-ilo                 | H               | H               | 158-160  |
| 47             | 5-F                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 103-104* |
| 48             | 6-OCH <sub>3</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 121-122* |
| 49             | 6-CH <sub>3</sub>  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 131-132* |
| 50             | 6-F                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 100-102* |
| 51             | 6-Cl               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 104-106* |
| 52             | H                  | 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | >250     |
| 53             | 4-OCH <sub>3</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 238-240  |
| 54             | 4-CN               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 260-263  |
| 55             | 6-CN               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 254-257  |

**EJEMPLO 56**

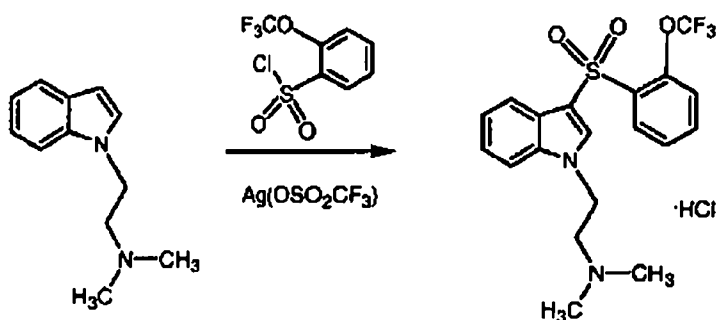
**Preparación de N,N-dimetil-N-[2-(1H-indol-1-il)etil]amina**



Una solución agitada de 1H-indol (1.40 g, 11.95 mmoles) en DMF a temperatura ambiente se trata con NaH al 95% en aceite (0.900 g, 35.6 mmoles). Después de que la evolución de gas cesa, la mezcla de reacción se trata con clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (1.82 g, 12.6 mmoles), se agita durante 16 hr y se concentra bajo vacío. El residuo resultante se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentra bajo vacío para dar el compuesto del título as un aceite, 1.61 g (72% de rendimiento), identificado por análisis de H RMN y espectro de masa.

#### EJEMPLO 57

##### Preparación de clorhidrato de N,N-dimetil-N-[2-(3-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-1H-indol-1-il)etil]amina

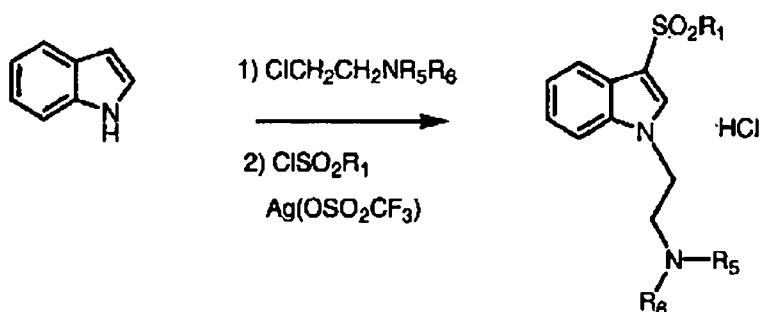


Una solución agitada de N,N-dimetil-N-[2-(1H-indol-1-il)etil]amina (1.88 g, 10.0 mmoles) en nitrobenceno se trata con cloruro de 2-(trifluorometoxi)fenilsulfonilo (2.87 g, 11.0 mmoles) bajo nitrógeno seguido por trifluorometansulfonato de

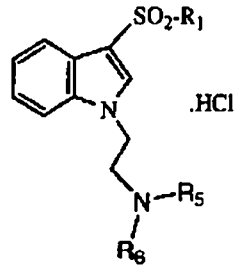
plata (3.35 g, 13.0 mmoles), se calienta a 125°C durante 16 hr, se enfría y se trata con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo vacío. El residuo resultante se cromatografía mediante elusión con etanol para dar la amina libre del producto del título. La amina se disuelve en etanol, se trata con HCl 4M en dioxano, se agita durante 16 hr y se filtra. La torta de filtro se lava con éter y se seca para dar el compuesto del título como un sólido rosa, m.p. 198-201°C, identificado por análisis de espectro de masa y H RMN.

#### EJEMPLOS 58 y 59

#### Preparación de derivados de 1-aminoetil-3-arilsulfonil-1H-indol



Al usar esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 56 y 57 anteriores y al usar la 2-cloroetilamina apropiadamente sustituida y el reactivo de cloruro de arilsulfonilo deseado, los compuestos mostrados en la tabla VI se obtienen e identifican por análisis de espectro de masa y H RMN.

TABLA VI

| No. de<br>ejem | R1                                      | R5              | R6              | Pf °C   |
|----------------|-----------------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| 58             | 6-Cl-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 138-140 |
| 59             | 3-CH <sub>3</sub> -5-Cl-benzotien-2-ilo | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 232-234 |

EJEMPLO 60

Evaluación comparativa de afinidad de unión a 5-HT6 de los  
compuestos de prueba

La afinidad de estos compuestos para el receptor de serotonina 5-HT6 se evalúa de la siguiente manera. Células Hela cultivadas que expresan receptores de 5-HT6 clonados humanos se cosecharon y centrifugaron a baja velocidad (1,000 x g) durante 10.0 minutos para remover el medio de cultivo. Las células cosechadas se suspendieron en un volumen medio de solución salina fisiológica fresca regulada en su pH con fosfato y se volvió a centrifugar a la misma velocidad. Esta operación se repitió. Las células recolectadas después se homogenizan en diez volúmenes de 50 mM de tris.HCl (pH 7.4) y 0.5 mM de EDTA. El homogenado se centrifuga a 40,000 x g durante 30.0 minutos y el precipitado se recolecta. La

pastilla obtenida se vuelve a suspender en 10 volúmenes de regulador de pH de Tris.HCl y se vuelve a centrifugar a la misma velocidad. La pastilla final se suspende en un volumen pequeño de regulador de pH Tris.HCl y el contenido de proteína de tejido se determina en alícuotas de volúmenes de 10-25  $\mu$ l. La albúmina de suero de bovino se usa como el estándar en la determinación de proteína de conformidad con el método descrito en Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265 (1951). El volumen de las membranas de células suspendidas se ajusta para dar una concentración de proteína de tejido de 1.0 mg/ml de suspensión. La suspensión de membrana preparada (10 veces concentrada) se utiliza para hacer alícuotas en volúmenes de 1.0 ml y se almacena a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta usarse en experimentos de unión subsecuentes.

Los experimentos de unión se realizan en un formato de placa de microtitulación de 96 pozos, en un volumen total de 200  $\mu$ l. A cada pozo se añade la siguiente mezcla 80.0  $\mu$ l de regulador de pH de incubación hecho en 50 mM de regulador de pH Tris.HCl (pH 7.4) que contiene 10.0 mM  $\text{MgCl}_2$  y 0.5 mM EDTA y 20  $\mu$ l de [ $^3\text{H}$ ]-LlSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, disponible de Amersham Life Science), 3.0 nM. La constante disociación  $K_D$  del [ $^3\text{H}$ ]LSD en el receptor de serotonina 5-HT<sub>6</sub> humano es 2.9 nM, como se determina por unión de saturación con concentraciones cada vez mayores de [ $^3\text{H}$ ]LSD. La reacción se inicia mediante la adición final de 100.0  $\mu$ l de suspensión de

tejido. La unión no específica se mide en presencia de 10.0  $\mu\text{M}$  de metiotepina. Los compuestos de prueba se añaden en un volumen de 20.0  $\mu\text{l}$ .

La reacción se deja proceder en la oscuridad durante 120 minutos a temperatura ambiente, tiempo al cual el complejo de ligando unido-receptor se filtra en un unifiltro de 96 pozos con un cosechador Packard Filtermate® 196 Harvester. El complejo unido atrapado en el disco del filtro se deja secar al aire y la radioactividad se mide en un aparato Packard TopCount® equipado con seis detectores fotomultiplicadores, después de la adición de 40.0  $\mu\text{l}$  de desintilador -20 Microscint® a cada pozo poco profundo. La placa de unifiltro se sella con calor y se cuenta en PackardTopCount® con una eficiencia de tritio de 31.0%.

La unión específica al receptor de 5-HT<sub>6</sub> se define como la unión por radioactividad total menos la cantidad unida en presencia de 10.0  $\mu\text{l}$  metiotepina no marcada. La unión en presencia de concentraciones variables de compuesto de prueba se expresa como un porcentaje de unión específica en ausencia de compuesto de prueba. Los resultados se grafican como log % unido versus log de la concentración del compuesto de prueba. El análisis de regresión no lineal de los puntos de datos con un programa Prism® asistido por computadora dio los valores de  $\text{Cl}_{50}$  y  $K_i$  de los compuestos de prueba con límites de confianza de 95%.

///

La cantidad de desplazamiento por el compuesto de prueba se da en por ciento (%) de inhibición y se deriva de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = \left(1 - \frac{B_0 - \text{NSB}}{\text{TB} - \text{NSB}}\right) 100$$

en donde  $B_0$  es la cantidad de CPM unido en presencia del agente de prueba. NSB representa el CPM unido en presencia de una concentración de saturación de un desplazador y TB representa la cantidad total de CPM unido a concentración cero (0) del compuesto de prueba.

Alternativamente, la línea de disminución por regresión lineal de puntos de datos se grafica, a partir de la cual el valor de  $Cl_{50}$  se puede leer y el valor de  $K_i$  se puede determinar al resolver la siguiente ecuación:

$$K_i = \frac{Cl_{50}}{1 + L/K_0}$$

en donde L es la concentración del ligando radiactivo usado y  $K_0$  es la constante disociación del ligando para el receptor, ambas expresadas en nM. Al usar esta prueba, se obtiene el concepto de inhibición y los valores de  $K_i$  mostrados en la table VII.

TABLA VII

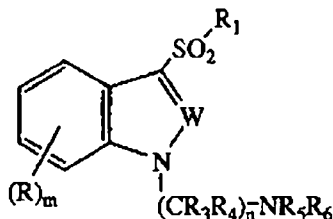
| Compuesto de prueba (No.<br>de ejem.) | Ki de unión a 5-HT6<br>(nM) | % de inhibición a 1 µM |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| 3                                     | 20                          | --                     |
| 5                                     | 92                          | --                     |
| 6                                     | --                          | --                     |
| 7                                     | 160                         | --                     |
| 8                                     | 45                          | --                     |
| 9                                     | 98                          | --                     |
| 10                                    | 98                          | --                     |
| 11                                    | 134                         | --                     |
| 12                                    | 183                         | --                     |
| 13                                    | 65                          | --                     |
| 14                                    | 755                         | 35                     |
| 15                                    | 169                         | --                     |
| 20                                    | 23                          | 88                     |
| 21                                    | --                          | 86                     |
| 22                                    | --                          | 66                     |
| 23                                    | 25                          | --                     |
| 24                                    | 18                          | --                     |
| 25                                    | 13                          | --                     |
| 26                                    | 4                           | --                     |
| 27                                    | 23                          | --                     |
| 31                                    | 1011                        | --                     |
| 32                                    | 644                         | --                     |
| 33                                    | --                          | --                     |
| 35                                    | 74                          | --                     |
| 36                                    | 44                          | --                     |
| 37                                    | 55                          | --                     |
| 39                                    | 59                          | --                     |
| 40                                    | 25                          | --                     |
| 41                                    | --                          | 78                     |
| 42                                    | 27                          | --                     |
| 43                                    | --                          | 87                     |
| 44                                    | 141                         | --                     |
| 45                                    | 25                          | --                     |

| Compuesto de prueba (No. de ejem.) | Ki de unión a 5-HT6 (nM) | % de inhibición a 1 µM |
|------------------------------------|--------------------------|------------------------|
| 46                                 | 573                      | --                     |
| 47                                 | 44                       | --                     |
| 48                                 | 23                       | --                     |
| 49                                 | 51                       | --                     |
| 50                                 | 46                       | --                     |
| 51                                 | 42                       | --                     |
| 52                                 | 57                       | --                     |
| 53                                 | 152                      | --                     |
| 54                                 | --                       | 21                     |
| 55                                 | --                       | 42                     |
| 57                                 | 16                       | --                     |
| 58                                 | 6                        | --                     |
| 59                                 | --                       | 75                     |

| Ejemplos comparativos | Ki de unión a 5-HT6 (nM) |
|-----------------------|--------------------------|
| Clozapina             | 6.0                      |
| Loxapina              | 41.4                     |
| Bromocriptina         | 23.0                     |
| Metiotepina           | 8.3                      |
| Mianserina            | 44.2                     |
| Olanzepina            | 19.5                     |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



(I)

caracterizado porque

W es N o  $\text{CR}_2$ ;

R es H, halógeno, CN,  $\text{OCO}_2\text{R}_7$ ,  $\text{CO}_2\text{R}_8$ ,  $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ ,  $\text{SO}_p\text{R}_{11}$ ,  $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ,  $\text{OR}_{14}$ ,  $\text{COR}_{15}$  o un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquénilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , alquinilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

$\text{R}_1$  es un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , arilo o heteroarilo o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en la cabeza de puente y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O ó S;

$\text{R}_2$  es H, halógeno, o un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

$\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son cada uno independientemente H o un grupo

alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, NR<sub>16</sub> o SO<sub>x</sub>;

m es 0 o un entero de 1, 2 ó 3;

n es un entero de 2, 3, 4 ó 5;

p y x son cada uno independientemente 0 o un entero de 1 ó 2;

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cada uno opcionalmente sustituido o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contienen opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, NR<sub>18</sub> o S;

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene otro heteroátomo

seleccionado de O, NR<sub>17</sub> o SO<sub>q</sub>;

R<sub>14</sub> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

q es 0 o un entero de 1 ó 2; y

R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o

un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 2.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 caracterizado porque R<sub>1</sub> es un grupo fenilo, naftilo o imidazotiazolilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque W es CR<sub>2</sub>.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R<sub>2</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R es H, halógeno

o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

2-[5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

6-cloro-1-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-indol;

N,N-dimetil-N-{3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-1-il]-propil}-amina;

N,N-dibencil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

2-[3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

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

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

3-(fenilsulfonil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol;

3-[5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

3-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]propan-1-amina;

6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-indol;

2-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-1-il]etilamina;

N,N-dimetil-N-{2-[2-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

Clorhidrato de N,N-dimetil-N-{2-[5-carbonitrilo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-(4-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[7-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[7-etil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{N-[3-(tien-2-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]etil}amina;

2-[3-(tien-2-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]etilamina;

1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-carbonitrilo;

1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-carbonitrilo;

2-[5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;

6-cloro-1-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-indazol;

N,N-dimetil-N-{3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il]-propil}-amina;

N,N-dibencil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

5-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indazol;

N,N-dimetil-N-3-{2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoxi-indazol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;  
 2-[3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;  
 2-{3-[(6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indazol-1-il}etilamina;  
 3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;  
 3-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-indazol-1-il]propan-1-amina;  
 3-(fenilsulfonil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indazol;  
 3-[5-metoksi-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;  
 3-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]propan-1-amina;  
 6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;  
 3-(fenilsulfonil)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-indazol;  
 2-[6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etilamina;  
 2-[3-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metoksi-1H-indazol-1-il]etilamina;  
 N,N-dimetil-N-{2-[2-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}-amina;  
 N,N-dimetil-N-{2-[2-metil-3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}-amina;  
 N,N-dimetil-N-{2-[5-carbonitrilo-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(naft-1-ilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-{[3-(6-cloro-imidazo[1,2-b][1,3]tiazoi-5-il)sulfonil]-1H-indazol-1-il}etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[7-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]-etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[4-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol-1-il]etil}-amina;

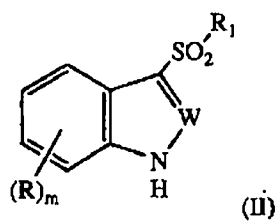
un estereoisómero de los mismos; y

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

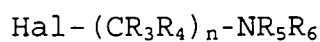
10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el procedimiento caracterizado porque comprende uno de los siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



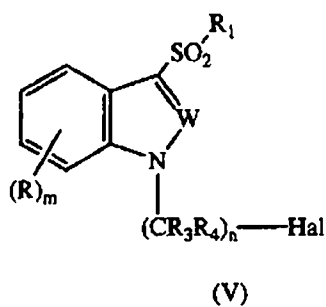
en donde W, R, R<sub>1</sub> y m son como se define en la reivindicación 1, con una halógenoalquilamina de la fórmula III



(III)

en donde Hal es Cl, Br o I y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n son como se define en la reivindicación 1 en presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula I; o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V)

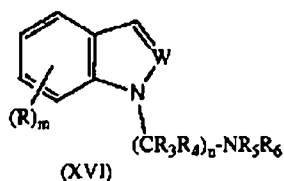


en donde n, W, R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y m son como se define en la reivindicación 1 y Hal es un halógeno, con un compuesto de la fórmula

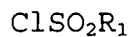


en donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como se define en la reivindicación 1, para dar un compuesto de la fórmula I; o

c) sulfonilar un compuesto de la fórmula XVI:

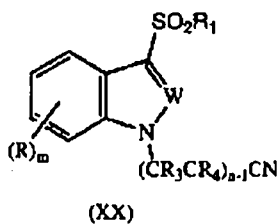


en donde n, W, R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y m son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula:



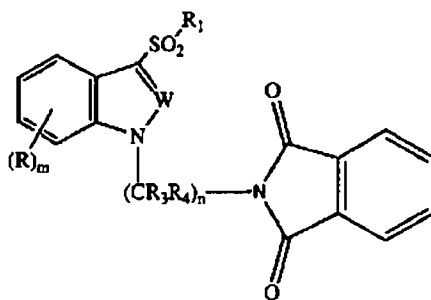
en donde R<sub>1</sub> es como se define en la reivindicación 1, para dar un compuesto de la fórmula I; o

d) reducir un compuesto de la fórmula XX:



en donde n, W, R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y m son como se define en la reivindicación 1, para dar un compuesto correspondiente de la fórmula I en donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son ambos hidrógeno; o

e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde W, R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, n y m son como se define en la reivindicación 1, con hidrazina para dar un compuesto

correspondiente de la fórmula I en donde  $R_5$  y  $R_6$  son ambos hidrógeno; o

f) convertir un compuesto básico de la fórmula I a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o viceversa.

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9627 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, realizada por María Mercedes Uricoechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 26 de noviembre de 2004.

TRASPASO DE INVENCIÓN DE PATENTE: **DERIVADOS DE 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDOL E INDAZOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6** (1-(AMINOALKYL)-3-SULFONYLINDOLE AND -INDAZOLE DERIVATIVES AS 5-HIDROXITRYPTAMINE-5 LIGANDS) a **WYETH**.  
Legalizaciones subsiguientes.

Para ☒ EE.UU. y/o ☒ Derechos Extranjeros

Para ☒ Solicitud EE.UU.

### TRASPASO DE INVENCIÓN

Por el pago de la CESIONARIA a los CEDENTES de un precio bueno y oneroso, cuyo recibo se adjunta aquí, los CEDENTES:

(1) Nombre completo del Inventor: BERNOTAS, Ronald Charles  
Residencia: 106 Wicklow Way, Bridgewater, New Jersey 08807  
Nacionalidad: Estadounidense

(2) Nombre completo del Inventor: LENICEK, Steven Edward  
Residencia: 47-08 Quail Ridge Drive, Plainsboro, New Jersey 08536  
Nacionalidad: Estadounidense

(3) Nombre completo del Inventor: ANTANE, Schuyler A.  
Residencia: 56 Lillie Street, Princeton Junction, New Jersey 08550  
Nacionalidad: Estadounidense

(4) Nombre completo del Inventor: ZHOU, Ping  
Residencia: 28 Mario Drive, Plainsboro, New Jersey 08536  
Nacionalidad: Estadounidense

(5) Nombre completo del Inventor: LI, Yanfang  
Residencia: 3 Woodlane Road, Lawrenceville, New Jersey 08648  
Nacionalidad: China

 **María Mercedes Uricoechea T.**  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 Minjusticia

Por el presente venden, ceden y traspasan a la CESIONARIA:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940-0874

Y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todos los derechos, títulos e interese en Estados Unidos y en sus posesiones territoriales y en todos los países en el extranjero, incluidos todos los derechos de reclamar prioridad en la invención titulada:

**DERIVADOS DE 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILINDOL E INDAZOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6 (1-(AMINOALKYL)-3-SULFONYLINDOLE AND -INDAZOLE DERIVATIVES AS 5-HIDROXITRYPTAMINE-5 LIGANDS)**

e inventada por los CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si los hubiere y la cual se encuentra en (NOTA: se anota únicamente lo marcado)

(d) ☒ Solicitud U.S. Serie No. 60/385695 radicada el 4 de junio de 2002.

(f) ☒ y en cualquier equivalente legal de la misma en cualquier país

incluido el derecho de reclamar prioridad, junto con todas las mejoras que se contienen allí, y en todas las Certificaciones de patente que se obtengan para dicha invención por la mencionada solicitud o cualquier solicitud provisional, no provisional, continuación, división, renovación o sustitución de la misma y en cuanto a Certificaciones de Patente, cualquier re-expedición o re-examen de las mismas.

Los CEDENTES acuerdan que no se ha hecho ni se hará ni se celebrará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pueda entrar en conflicto con este traspaso.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA para que presente solicitudes y reciba Certificaciones de Patente para dicha invención en cualquiera de dichos países en su nombre o en el nombre de los CEDENTES, según escoja.

 **María Mercedes Uricechea T.**  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 Minjusticia

Los CEDENTES convienen y acuerdan celebrar u obtener la garantía necesaria del título en dicha invención y en cualquier Certificación de Patente que se expida para ella y, en cualquier momento, a solicitud y cargo de la CESIONARIA, rendir cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con o mismo y de celebrar los demás documentos que sean necesarios o aconsejables con el fin de perfeccionar el título e dicha invención o de cualquier Certificación de Patente que se pueda otorgar para ella en nombre de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales y para, en cualquier momento, a solicitud y cargo de la CESIONARIA, hacer cualquier continuación, continuación en parte, división, renovación o sustitución de lo mismo y en cuanto a Certificaciones de Patente, y re-expedir o re-examinar lo mismo, o cualquier otras solicitud adicional de certificación de Patente para dicha invención o cualquier parte de la misma, todas cuyas solicitudes y Certificaciones de patente que se expida sobre las misas, quedan traspasadas a la CESIONARIA y hacer todos los juramentos o declaraciones a que haya lugar, y hacer todos los actos legales requeridos para obtener lo mismo, sin más compensación, pero a cargo de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales.

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir a la CESIONARIA las Certificaciones de Patente de Estados Unidos para dicha invención, que resulten de cualquiera de las mencionadas solicitudes.

(FIRMA) Ronald Charles Bernotas      Fecha: 6/28/2002

-----  
RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

Juramentado y Suscrito: Monmouth Junction

El 28 de junio de 2002, **Ronald Charles Bernotas** compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la misma persona descrita y que firmó el documento anterior y reconoció ante mi que ella misma lo suscribió como su acto libre y voluntario y para los propósitos que allí se indican.

**María Mercedes Uricechea T<sup>ra</sup>**  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 Minjusticia

(Firma) Elizabeth Backer Melick. Notaria Pública de New Jersey. Mi Comisión  
vence el 4 de abril de 1996 (Sello seco)

(Firmado) Steven Edward Lenicek

Fecha: 6-28-02

-----  
RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

Juramentado y Suscrito: Monmouth Junction

El 28 de junio de 2002, **Steven Edward Lenicek** compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la misma persona descrita y que firmó el documento anterior y reconoció ante mí que ella misma lo suscribió como su acto libre y voluntario y para los propósitos que allí se indican.

(Firma) Elizabeth Backer Melick. Notaria Pública de New Jersey. Mi Comisión  
vence el 4 de abril de 1996 (Sello seco)

(Firmado) Schuyler A. Antane

Fecha: 28 de junio de 2002

-----  
RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

Juramentado y Suscrito: Monmouth Junction

El 28 de junio de 2002, **Schuyler A. Antane** compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la misma persona descrita y que firmó el documento anterior y reconoció ante mí que ella misma lo suscribió como su acto libre y voluntario y para los propósitos que allí se indican.

(Firma) Elizabeth Backer Melick. Notaria Pública de New Jersey. Mi Comisión  
vence el 4 de abril de 1996 (Sello seco).

  
María Mercedes Uricechea T.  
Traductora Juramentada 4  
Resolución 10607/81 Miniusticia

(Firmado) Ping Zhou

Fecha: 6-28-02

-----  
RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

Juramentado y Suscrito: Monmouth Junction

El 28 de junio de 2002, **Ping Zhou** compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la misma persona descrita y que firmó el documento anterior y reconoció ante mí que ella misma lo suscribió como su acto libre y voluntario y para los propósitos que allí se indican.

(Firma) Elizabeth Backer Melick. Notaria Pública de New Jersey. Mi Comisión vence el 4 de abril de 1996 (Sello seco).

(Firmado) Yanfang Li

Fecha: 16 de julio de 2002

-----  
RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

Juramentado y Suscrito: Monmouth Junction

El 16 de julio de 2002, **Yanfang Li** compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la misma persona descrita y que firmó el documento anterior y reconoció ante mí que ella misma lo suscribió como su acto libre y voluntario y para los propósitos que allí se indican.

(Firma) Elizabeth Backer Melick. Notaria Pública de New Jersey. Mi Comisión vence el 4 de abril de 1996 (Sello seco)

 **María Mercedes Uricechea T.**  
Traductora Juramentada 5  
Resolución 10697/81. Minjusticia

## **DECLARACIÓN**

Yo, William H. Calnan, Secretario Asistente de Wyeth, por la presente certifico que he comparado la copia adjunta con el Traspaso original (U.S.S.N. 60/385,695) de fecha 28 de junio de 2002, de Ronald Charles Bernotas, Steven Edward Lenicek, Schuyler A. Antane y Ping Zhou y de fecha 16 de julio de 2002 de Yangfang Li a Wyeth, y que dicha copia es una copia fiel del original.

Para uso en Colombia

Dada hoy 21 de octubre de 2004 en Madison, New Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth,

(Firmado) William H. Calnan

Secretario Asistente

## **RECONOCIMIENTO**

Estado de New Jersey

Condado de Morris

Hoy 21 de octubre de 2004 compareció personalmente ante mí William H. Calnan, Secretario Asistente de Wyeth, a quien conozco y quien sé que es la persona descrita y que firmó el documento adjunto y reconoció ante mí que el mismo lo firmó.

(Firma y sello seco) ILENE M. HURWITZ. Notaria pública de New Jersey, Mi comisión vence el 21 de abril de 2009. (SELLO EN RELIEVE)

|                     |
|---------------------|
| <b>LEGALIZACION</b> |
|---------------------|

 **María Mercedes Uricechea T.**  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81. Minjusticia 6

**APOSTILLE**

*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Este documento público

2. fue suscrito por **ILENE M. HURTWITZ**  
3. quien actúa en capacidad de : Notaria Pública de NEW JERSEY  
4. lleva el sello de: **ILENE M HURTWITZ, NOTARIA**

**Certificado**

5. en TRENTON, NEW JERSEY 6. hoy **15 de noviembre de 2004.**  
7. por John E McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY.  
8. No. **A213036**  
9. SELLO DORADO OBLEA 10. Firma: (Ilegible)

---

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (OF. 201) PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 218 1007 - 623 3301

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.  
C.C. 41.319.274 BOGOTA  
TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL  
RES. 10607 DEL 31 DE DBRE/81, MINJUSTICIA

**FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9627**

  
María Mercedes Uricoechea T.  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 Minjusticia 7

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

290274  
*Marta Urcochea*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPERA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 20 A H: 22

SECRETARÍA DE RELACIONES  
EXTERIORES

APOSTILLE

9627

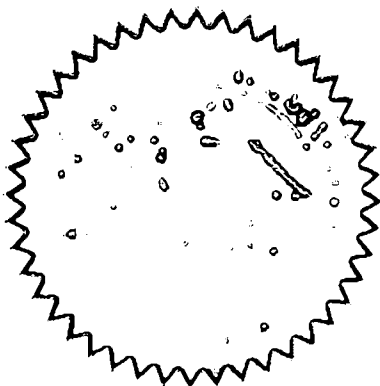
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 15TH DAY OF NOVEMBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A213036
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*John E McCormac*



## AFFIDAVIT

I, William H. Calnan, Assistant Secretary, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (U.S.S.N. 60/385,695) dated 28 June 2002 from Ronald Charles Bernotas, Steven Edward Lenicek, Schuyler A. Antane and Ping Zhou and dated 16 July 2002 from Yanfang Li to Wyeth, and that the said copy is a true copy of the original.

To be used in Colombia.

Dated this 21<sup>st</sup> day of October 2004 at Madison, New Jersey, United States of America.

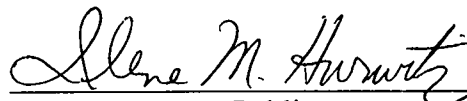
Wyeth

  
William H. Calnan  
Assistant Secretary

## ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey    )  
                                  ) SS:  
County of Morris        )

On this 21<sup>st</sup> day of October 2004 before me personally appeared William H. Calnan, Assistant Secretary, Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and he acknowledged to me that he executed the same.

  
Notary Public  
**ILENE M. HURWITZ**  
**NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY**  
My Commission Expires April 21, 2009



For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights  
For: ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,  
ASSIGNOR:

- 
- (1) Full Name of Inventor: BERNOTAS, Ronald Charles  
Residence: 106 Wicklow Way, Bridgewater, New Jersey 08807  
Citizenship: United States of America
- 
- (2) Full Name of Inventor: LENICEK, Steven Edward  
Residence: 47-08 Quail Ridge Drive, Plainsboro, New Jersey 08536  
Citizenship: United States of America
- 
- (3) Full Name of Inventor: ANTANE, Schuyler A.  
Residence: 56 Lillie Street, Princeton Junction, New Jersey 08550  
Citizenship: United States of America
- 
- (4) Full Name of Inventor: ZHOU, Ping  
Residence: 28 Marion Drive, Plainsboro, New Jersey 08536  
Citizenship: United States of America
- 
- (5) Full Name of Inventor: LI, Yanfang  
Residence: 3 Woodlane Road, Lawrenceville, New Jersey 08648  
Citizenship: China
- 

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940-0874

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

**1-(AMINOALKYL)-3-SULFONYLINDOLE AND -INDAZOLE DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS**

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in

[check and complete (a), (b), (c), (d) or (e)]

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith.  
(b) ☐ U.S. patent application executed on:  
(c) ☐ U.S. provisional application, not yet filed, naming the above inventor(s) for the above-entitled invention  
☐ Express mail label no.:  
(d) ☒ U.S. application Serial No. 60/385695 filed on: June 4, 2002  
(e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

- (f) ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Ronald Charles Bernotas  
Ronald Charles Bernotas L.S.

6/28/2002  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }  
County of Middlesex } ss: Monmouth Junction

On the 28<sup>th</sup> day of June 2002, Ronald Charles Bernotas personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ELIZABETH BACKER MELICK  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY  
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 4, 2006

Elizabeth Backer Melick  
Notary Public

Steven Edward Lenicek  
Steven Edward Lenicek L.S.

6-28-02  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }  
County of Middlesex } ss: Monmouth Junction

On the 28<sup>th</sup> day of June 2002, Steven Edward Lenicek personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ELIZABETH BACKER MELICK  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY  
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 4, 2006

Elizabeth Backer Melick  
Notary Public

Schuyler A. Antane  
Schuyler A. Antane

L.S.

June 28, 2002  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }

ss: Monmouth Junction

County of Middlesex }

On the 28<sup>th</sup> day of June 2002, Schuyler A. Antane personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ELIZABETH BACKER MELICK  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY  
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 4, 2006

Elizabeth Backer Melick  
Notary Public

Ping Zhou  
Ping Zhou

L.S.

June 28, 2002  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }

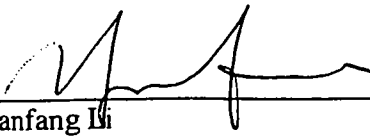
ss: Monmouth Junction

County of Middlesex }

On the 28<sup>th</sup> day of June 2002, Ping Zhou personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ELIZABETH BACKER MELICK  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY  
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 4, 2006

Elizabeth Backer Melick  
Notary Public

  
Yanfang Li

L.S.

July 16 2002  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }

ss: Monmouth Junction

County of Middlesex }

On the 16<sup>th</sup> day of July 2002, Yanfang Li personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ELIZABETH BACKER MELICK  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY  
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 4, 2006

  
Notary Public



**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] 55
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

Fecha \_\_\_\_\_

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

141

2020  
Bogotá D C

Doctor(a)  
**ALICIA LLOREDA RICAURTE**  
Apoderado(a)  
WYETH

|                    |                            |                |
|--------------------|----------------------------|----------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | Radicación N°              | 04-120620      |
|                    | Solicitud internacional    | PCT/US03/17472 |
|                    | Fecha inicio fase nacional | 04/01/2005     |
|                    | Trámite                    | 011            |
|                    | Evento                     | 379            |
|                    | Actuación                  | 416            |
|                    | Oficio N°                  | 1780           |
|                    | Folios                     | 001            |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

**Cúmplase**  
Dado en Bogotá D C, 05 DIC. 2004

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe División de Nuevas Creaciones.