

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

04-120623

54. TÍTULO "1-(AMIDALQUIL)-3-SULFONILAZATROLES COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04 A61K31/437

71. SOLICITANTE WYETH

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

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORENDA RICAURTE
T.P. 53.215

12. BOGOTÁ, D.C. 30 NOV 2004

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04120623 00000000

Folios: 161

Fecha (AMB): 2004-11-30 17:07:11

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESFORMULARIO 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,
Estado de New Jersey 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: jllico@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: jllico@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 y ANTANE,
Schuyler, A.Dirección: 106 Wicklow Way, Bridgewater, NJ 08807; 47-08 Quail Ridge,
Plainsboro, NJ 08536 y 56 Lillie Street, Princeton Junction, NJ 08550.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/17466

Fecha: 03/06/03

Publicación Internacional No. WO 03/101990 A1

Fecha: 11/12/03

⑥

Título (54)

"1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILAZAINDOLES COMO LIGANDOS DE
5-HIDROXITRIPTAMINA-6"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04 // A61K31/437

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

04/06/02

(31) Número de Solicitud

60/385,502

⑨

Comprobante de Pago No. 04-90,702

Fecha: Noviembre 23 de 2004

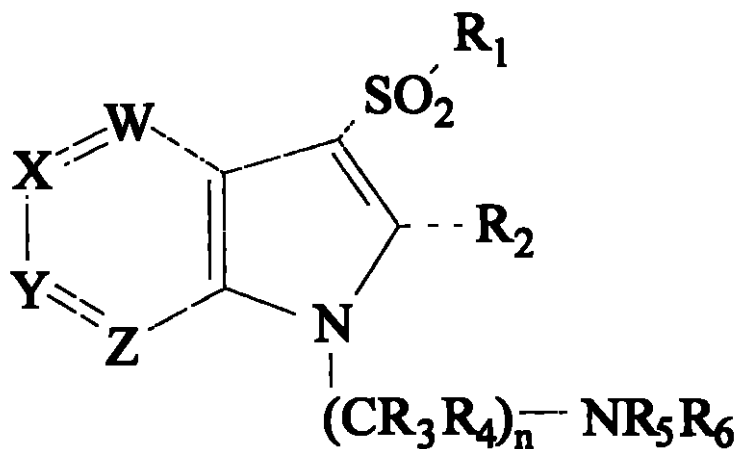
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04120623 00000000 Folios: 161
Fecha (AMD): 2004-11-30 17:07:11
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTM
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 90,702
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	24595985	23/11/2004	6,969,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONTABILISTICO	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

4

APOSTILLE

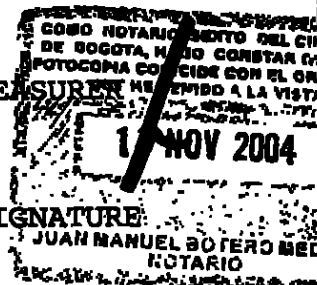
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

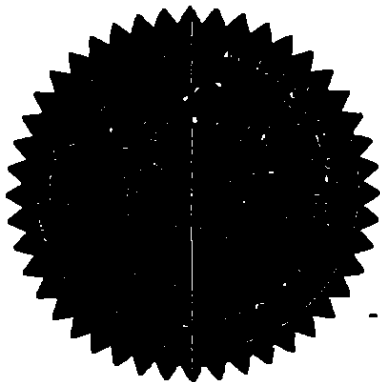
CERTIFIED

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:

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 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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, 8th 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.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

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, file oppositions; file cancellations total or partially, waive registrations, to pay all installments and taxes, to make payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which may seem fit for the protection of our interests; and, in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors 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

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 corporativa organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce 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

b

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.

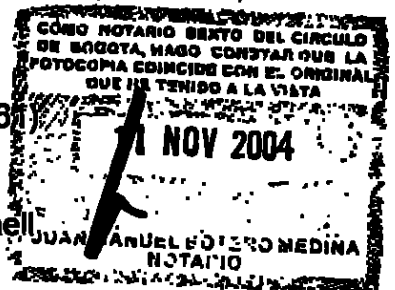
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

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

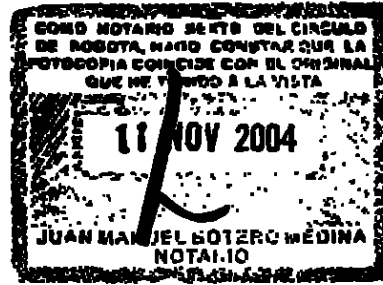
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

283161
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 NOV 10 12:40

MCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

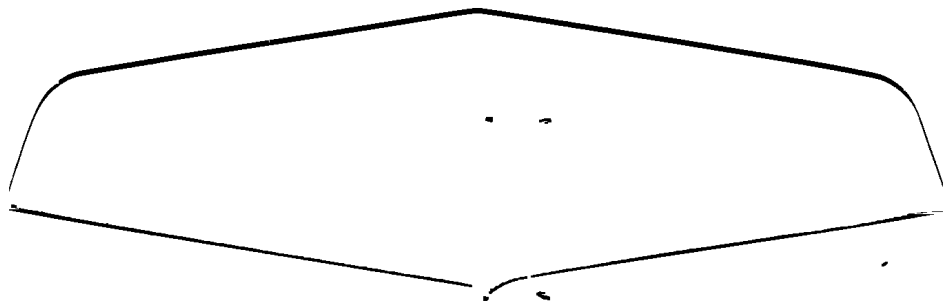


Royal
Technologies S.A.
Impresión Digital, Reprografía y más

Expediente No		04170623.	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Vacio.



folios 8, 9 y 10
torpedo y extracto
Dic/04

8

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM101026	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 03/17466	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03/06/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 04/06/2002
Solicitante WYETH		

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

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

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

1. Bases del reporte

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

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

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

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

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

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

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

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

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILAZAINDOLES COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

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

☐ como lo sugirió el solicitante.
☐ porque el solicitante no sugirió una figura.
☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 12-16 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario sobre Protesta**
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US 03/17466

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 5 444 056 A (GUBIN JEAN Y COL) 22 de Agosto de 1995 (1995-08-22) Columna 6, líneas 3-7; columnas 21-22, Ejemplos 11-13.	1-18
P,A	— WO 03 013510 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT; WITTY DAVID R (GB); THOMPSON MERVYN O) 20 de Febrero de 2003 (2003-02-20) Resumen; reivindicaciones 1-15.	1-18
P,A	— WO 02 098857 A (HOFFMANN LA ROCHE) 12 de Diciembre de 2002 (2002-12-12) Resumen; reivindicaciones 1-35.	1-18

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

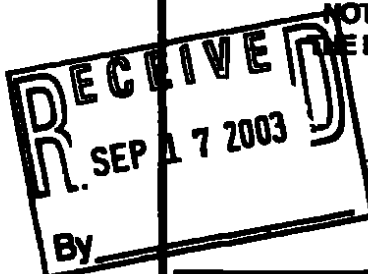
Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/17466

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0112629 A	22-02-2001	AU	6310300 A	13-03-2001
		CA	2382247 A1	22-02-2001
		EP	1204662 A1	15-05-2002
		WO	0112629 A1	22-02-2001
		JP	2003507380 T	25-02-2003
EP 0941994 A	15-09-1999	EP	0941994 A1	15-09-1999
		AT	240332 T	15-05-2003
		AU	752408 B2	19-09-2002
		AU	2038399 A	23-09-1999
		BR	9901095 A	02-05-2000
		CN	1236780 A,B	01-12-1999
		CZ	9900825 A3	15-09-1999
		DE	69907784 D1	18-06-2003
		HR	990077 A1	29-02-2000
		HU	9900589 A1	28-03-2000
		JP	3231288 B2	19-11-2001
		JP	2000186090 A	04-07-2000
		NO	991150 A	13-09-1999
		NZ	334526 A	28-07-2000
		PL	331875 A1	13-09-1999
		SG	78336 A1	20-02-2001
		TR	9900531 A2	21-10-1999
		US	6194410 B1	27-02-2001
		ZA	9901946 A	13-09-1999
US 5444056 A	22-08-1995	FR	2642755 A1	10-08-1990
		AT	97656 T	15-12-1993
		AU	621191 B2	05-03-1992
		AU	4915290 A	30-08-1990
		CA	2009416 A1	07-08-1990
		DE	69004702 D1	05-01-1994
		DE	69004702 T2	09-06-1994
		EP	0382629 A1	16-08-1990
		IE	63464 B1	19-04-1995
		JP	2240053 A	25-09-1990
		NZ	232388 A	25-09-1991
		PT	93058 A	31-08-1990
		ZA	9000864 A	30-10-1991
WO 03013510 A	20-02-2003	WO	03013510 A1	20-02-2003
WO 02098857 A	12-12-2002	WO	02098857 A1	12-12-2002
		US	2003073700 A1	17-04-2003

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) 10/09/2003Applicant's or agent's file reference
AN101026

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 03/17466International filing date
(day/month/year) 03/06/2003Applicant
WYETH

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

Filing of amendments and statement under Article 19:

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

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

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

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

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

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

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

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

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

Within 18 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 30 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 18 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. 6818 Palantien 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fac. (+31-70) 340-2313

Authorized officer

Eva Boháčová

DOCKETED

DUE DATE

BY:

11/10/13
11/09/13

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM101026	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/ 17466	International filing date (day/month/year) 03/06/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/06/2002
Applicant WYETH		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

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

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

1- (AMINOALKYL) -3-SULFONYLAZAINDOLES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS

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

ational application No.
PCT/US 03/17466

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 12-16 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 dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(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

International Application No.

PCT/US 03/17466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 C07D519/00 A61K31/437 A61P25/00 A61P25/22
A61P25/28

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) 22 February 2001 (2001-02-22) Abstract; claims 1-12.	1-18
A	EP 0 941 994 A (HOFFMANN LA ROCHE) 15 September 1999 (1999-09-15) Abstract; claims 1-15.	1-18
A	TSAI Y ET AL: "N1-(Benzenesulfonyl)tryptamines as novel 5-HT6 antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 20, 16 October 2000 (2000-10-16), pages 2295-2299, XP004224204 ISSN: 0960-894X Abstract; table 1.	1-18
-/-		

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

* Special categories of cited documents:

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

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 2003

Date of mailing of the international search report

10/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/17466

17

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 444 056 A (GUBIN JEAN ET AL) 22 August 1995 (1995-08-22) Column 6, lines 3-7; columns 21-22, examples 11-13.	1-18
P,A	WO 03 013510 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT; WITTY DAVID R (GB); THOMPSON MERVYN ()) 20 February 2003 (2003-02-20) Abstract; claims 1-15.	1-18
P,A	WO 02 098857 A (HOFFMANN LA ROCHE) 12 December 2002 (2002-12-12) Abstract; claims 1-35.	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/17466

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0112629 A	22-02-2001	AU 6310300 A	13-03-2001
		CA 2382247 A1	22-02-2001
		EP 1204662 A1	15-05-2002
		WO 0112629 A1	22-02-2001
		JP 2003507380 T	25-02-2003
EP 0941994 A	15-09-1999	EP 0941994 A1	15-09-1999
		AT 240332 T	15-05-2003
		AU 752408 B2	19-09-2002
		AU 2038399 A	23-09-1999
		BR 9901095 A	02-05-2000
		CN 1236780 A ,B	01-12-1999
		CZ 9900825 A3	15-09-1999
		DE 69907784 D1	18-06-2003
		HR 990077 A1	29-02-2000
		HU 9900589 A1	28-03-2000
		JP 3231288 B2	19-11-2001
		JP 2000186090 A	04-07-2000
		NO 991150 A	13-09-1999
		NZ 334526 A	28-07-2000
		PL 331875 A1	13-09-1999
		SG 78336 A1	20-02-2001
		TR 9900531 A2	21-10-1999
		US 6194410 B1	27-02-2001
		ZA 9901946 A	13-09-1999
US 5444056 A	22-08-1995	FR 2642755 A1	10-08-1990
		AT 97656 T	15-12-1993
		AU 621191 B2	05-03-1992
		AU 4915290 A	30-08-1990
		CA 2009416 A1	07-08-1990
		DE 69004702 D1	05-01-1994
		DE 69004702 T2	09-06-1994
		EP 0382629 A1	16-08-1990
		IE 63464 B1	19-04-1995
		JP 2240053 A	25-09-1990
		NZ 232388 A	25-09-1991
		PT 93058 A	31-08-1990
		ZA 9000864 A	30-10-1991
WO 03013510 A	20-02-2003	WO 03013510 A1	20-02-2003
WO 02098857 A	12-12-2002	WO 02098857 A1	12-12-2002
		US 2003073700 A1	17-04-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de Diciembre de 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/101990 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 471/04,
519/00, A61K 31/437, A61P 25/00, 25/22, 25/28

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/17466

(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 Registro Internacional: 3 de Junio de 2003
(03.06.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/385,502 4 de Junio de 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 Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente Europea (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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
Estados Unidos de América): WYETH [US/US]; UNA
SOCIEDAD DEL ESTADO DE DELAWARE, Five
Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

Publicada:

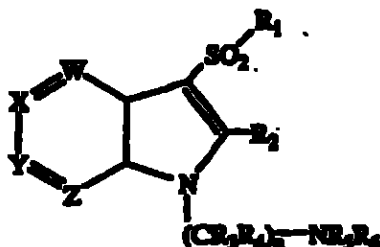
— con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
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).

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

(54) Título: 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILAZAINDOLES COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6



(57) Resumen: La presente invención proporciona un compuesto de
fórmula (I) y el uso del mismo para el tratamiento terapéutico de
desórdenes en relación o que afectan al receptor 5-HT₆.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/101990 A1

(51) International Patent Classification²: C07D 471/04,
519/00, A61K 31/437, A61P 25/00, 25/22, 25/28

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

(21) International Application Number: PCT/US03/17466

(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 Date: 4 June 2002 (04.06.2002) US
60/385,502

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Burmese 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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BERNOTAS,
Ronald, Charles [US/US]; 106 Wicklow Way, Bridge-
water, NJ 08807 (US). LENICIEK, Steven, Edward
[US/US]; 47-08 Quail Ridge, Fairboro, NJ 08536 (US).
ANTANE, Schayles, A. [US/US]; 56 Lillie Street, Prince-
ton Junction, NJ 08550 (US).

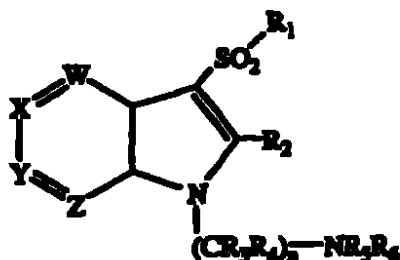
Published:

— with international search report

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

WO 03/101990 A1

(54) Title: 1-(AMINOALKYL)-3-SULFONYLAZAINDOLES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS



(I)

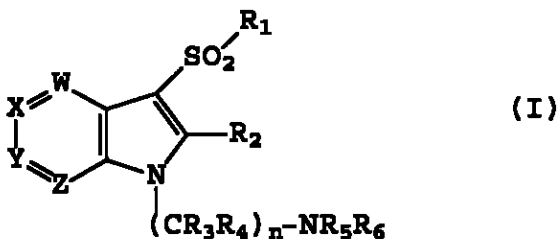
(57) Abstract: The present invention provides a
compound of formula (I) and the use thereof for
the therapeutic treatment of disorders relating to or
affected by the 5-HT₆ receptor.

.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



caracterizado porque

W es N o CR₇;

X es N o CR₈;

Y es N o CR₉;

Z es N o CR₁₀, con la condición de que por lo menos uno y un máximo de dos de W, X, Y y Z debe ser N;

n es un número entero de 2, 3, 4 ó 5;

R₁ es un grupo, opcionalmente sustituido, de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, 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 opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan de N, O o S;

R₂ es H, halógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo o heteroarilo, cada uno

opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido, o R_5 y R_6 se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de O, NR_{11} o SO_m ;

R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_{12} , CO_2R_{13} , $CONR_{14}R_{15}$, SO_pR_{16} , $NR_{17}R_{18}$, OR_{19} , COR_{20} o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{16} , R_{19} y R_{20} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_{14} y R_{15} son cada uno independientemente H o un

24

grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o R_{14} y R_{15} se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo que se selecciona de O, NR_{22} o S;

R_{17} y R_{18} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o R_{17} y R_{18} se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo que se selecciona de O, NR_{21} o SO_x ;

R_{21} y R_{22} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; y

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

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

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque W o Z es N.

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

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_1 es un fenilo opcionalmente sustituido, naftilo o un grupo imidazotiazolilo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o 1-naftilo o 6-cloroimidazo[1,2-b][1,3]tiazol-5-ilo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque W es CR_7 ; X es CR_8 ; e Y es CR_9 .

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque X es CR_8 ; Y es CR_9 ; y Z es CR_{10} .

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R_5 y R_6 son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

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

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R_2 es H.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es uno de los siguientes:

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [2,3-c]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [3,2-c]piridin-1-il]etilamina;

2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [3,2-b]piridin-1-il}etilamina;

2-[3-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-(naft-1-il)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-{3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il}etilamina;

2-{3-[(2-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-c]piridin-1-il}etilamina;

2-{3-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirrol [3,2-c]piridin-1-il}etilamina;

2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [3,2-b]piridin-1-il}etilamina;

N,N-dimetil-N-(2-{3[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(naft-1-il)sulfonil]-1H-

pirrol [2,3-b]piridin-1-il}etil}amina;

N,N-dimetil-N-(2-{3-[(6-cloroimidazo[1,2-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il}etil}amina;

N,N-dimetil-N-(2-{3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il}etil}amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [2,3-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [3,2-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [3,2-b]piridin-1-il}propan-1-amina;

2-{6-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il}etilamina;

2-{7-cloro-3-[(2-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-c]piridin-1-il}etilamina;

4-{3-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirrol [3,2-c]piridin-1-il}butan-1-amina;

4-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [3,2-b]piridin-1-il}butan-1-amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [2,3-c]piridin-1-il}etil}amina;

N,N-dimetil-N-[2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [3,2-

c]piridin-1-il}etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(tien-2-il)-1H-pirrol[2,3-

b]piridin-1-il}etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(naft-1-il)-1H-pirrol[2,3-

b]piridin-1-il}etil}amina;

N,N-dimetil-N-(2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il}etil}amina;

N-metil-N-(2-{3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil}amina;

N-metil-N-(2-{3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil}amina;

N-metil-N-{2-[3-(naft-1-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil}amina;

N-metil-N-(2-{3-[(6-cloroimidazo[1,2-b][11,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil}amina;

N-metil-N-(2-{3-[(2-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il}etil}amina;

N-metil-N-(2-{3-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il}etil}amina;

N-bencil-N-(2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il}etil}amina;

N,N-dibencil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

los estereoisómeros del mismo o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Un método para el tratamiento de un desorden del sistema nervioso central relacionado o que es afectado por el receptor 5-HT₆ en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende suministrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el desorden es un desorden motor, desorden de ansiedad o desorden cognitivo.

14. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el desorden es un desorden neurodegenerativo.

15. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el desorden es un desorden de deficiencia de atención o un desorden obsesivo compulsivo.

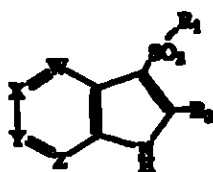
16. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el desorden es apoplejía o traumatismo a la cabeza.

17. Una composición farmacéutica caracterizada

porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento el cual está caracterizado porque comprende uno de lo siguiente:

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



(II)

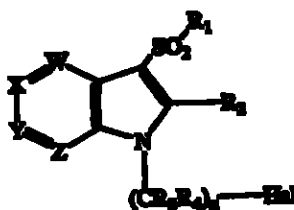
en donde W, X, Y, Z, R₁ y R₂ son como se describe en lo anterior, con una haloalquilamina de fórmula III



(III)

en donde Hal representa Cl, Br, o I y R₃, R₄, R₅, R₆ y n son como se describe en lo anterior, en presencia de una base, para proporcionar un compuesto de fórmula I; o

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



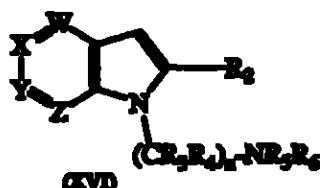
(V)

en donde W, X, Y, Z, R₁, R₃, R₄ y n son como se define en la presente y Hal es un halógeno, con un compuesto de fórmula



en donde R₅ y R₆ son como se define en la presente para proporcionar un compuesto de fórmula I; o

c) sulfonilar un compuesto de fórmula XVI:

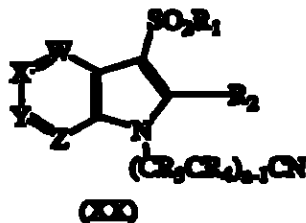


en donde W, X, Y, Z, R₃, R₄, R₅, R₆ y n son como se define en la presente, con un compuesto de fórmula:



en donde R₁ es como se define en la presente para proporcionar un compuesto de fórmula I; o

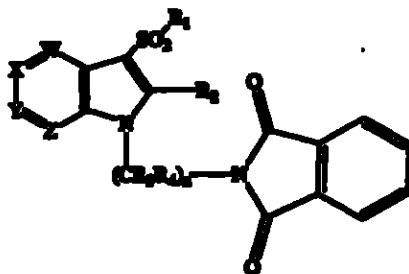
d) reducir un compuesto de fórmula XX:



en donde W, X, Y, Z, R₁, R₃, R₄ y n son como se define en la presente, para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula I, en donde R₅ y R₆ son ambos

hidrógeno; o

e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

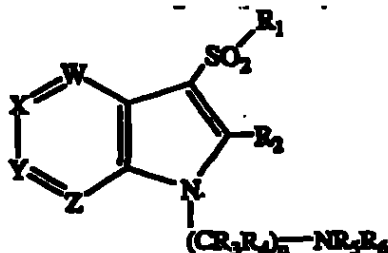


en donde W, X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, n y m son como se define en la presente, con hidrazina, para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula I, en donde R₅ y R₆ son ambos hidrógeno; o

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

CLAIMS:

1. A compound of formula I



(I)

wherein

W is N or CR₇;

X is N or CR₈;

Y is N or CR₉;

Z is N or CR₁₀ with the proviso that at least one and no more than two of W, X, Y and Z must be N;

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

R₁ is an optionally substituted C₁-C₈alkyl, C₂-C₇cycloalkyl, 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;

R₂ is H, halogen, or a C₁-C₈alkyl, C₁-C₈alkoxy, C₂-C₇cycloalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R₃ and R₄ are each independently H or an optionally substituted C₁-C₈alkyl group;

R₅ and R₆ are each independently H or a C₁-C₈alkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈alkynyl, C₂-C₇cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted, or R₅ and R₆ may be taken together with the atom to which they are attached to form an optionally substituted 5- to 8-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, NR₁₁ or SO_m;

R₇, R₈, R₉ and R₁₀ are independently H, halogen, CN, OCO₂R₁₂, CO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, SO_pR₁₆, NR₁₇R₁₈, OR₁₉, COR₂₀, or a C₁-C₈alkyl, C₂-

C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₂-C₇cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ and R₂₀ are each independently H or a C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₂-C₆cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R₁₄ and R₁₅ are each independently H or an optionally substituted C₁-C₆alkyl group or R₁₄ and R₁₅ 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, NR₂₂ or S;

R₁₇ and R₁₈ are each independently H or an optionally substituted C₁-C₆alkyl group or R₁₇ and R₁₈ 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, NR₂₁ or SO₂;

R₂₁ and R₂₂ are each independently H or a C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₇cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; and

m, p and x are each independently 0 or an integer of 1 or 2; or a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein W or Z is N.

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

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R₁ is an optionally substituted phenyl, naphthyl or imidazothiazolyl group.

5. A compound according to claim 4 wherein R₁ is phenyl optionally substituted with halogen or 1-naphthyl or 6-chloroimidazo[1,2-b][1,3]thiazol-5-yl.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein W is CR₇; X is CR₈; and Y is CR₉.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein X is CR₆; Y is CR₈; and Z is CR₁₀.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein R_3 and R_4 are each independently H or C_1 - C_3 alkyl.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R_3 and R_4 are H.

10. A compound according to any one of claims 1 to 9 wherein R_2 is H.

11. A compound according to claim 1 which is one of the following:

- 10 2-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 2-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 2-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 2-[3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 2-[3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 15 2-[3-(naphth-1-yl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 2-[3-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 2-[3-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 2-[3-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 20 2-[3-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 2-[3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]ethylamine;
- N,N-dimethyl-N-(2-[3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethyl)amine;
- N,N-dimethyl-N-(2-[3-(naphth-1-yl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethyl)amine;
- 25 N,N-dimethyl-N-(2-[3-[(6-chloroimidazo[1,2-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethyl)amine;
- N,N-dimethyl-N-(2-[3-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethyl)amine;
- 3-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]propan-1-amine;
- 30 3-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl]propan-1-amine;
- 3-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]propan-1-amine;
- 3-[3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propan-1-amine;
- 2-(6-chloro-3-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethylamine;
- 2-(7-chloro-3-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl]ethylamine;

30

- 4-{3-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl}butan-1-amine;
 4-{3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}butan-1-amine;
 N,N-dimethyl-N-{2-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 N,N-dimethyl-N-{2-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 5 N,N-dimethyl-N-{2-[3-(thien-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 N,N-dimethyl-N-{2-[3-(naphth-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 N,N-dimethyl-N-{2-[3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 N-methyl-N-{2-[3-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 10 N-methyl-N-{2-[3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 N-methyl-N-{2-[3-(naphth-1-ylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 N-methyl-N-{2-[3-[(6-chloroimidazo[1,2-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 N-methyl-N-{2-[3-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 15 N-methyl-N-{2-[3-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 N-benzyl-N-{2-[3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]ethyl}amine;
 N,N-dibenzyl-3-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]propan-1-amine;
 3-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl]propan-1-amine;
 20 3-[3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]propan-1-amine;
 the stereoisomers thereof; and
 the pharmaceutically acceptable salts thereof.

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

- 30 13. A method according to claim 10 wherein said disorder is a motor disorder, anxiety disorder or cognitive disorder.

39

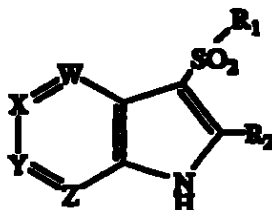
14. A method according to claim 10 wherein said disorder is a neurodegenerative disorder.

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

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

17. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 11 or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A process for the preparation of a compound of formula I as claimed in claim 1 or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises one of the following:
a) reacting a compound of formula II



(II)

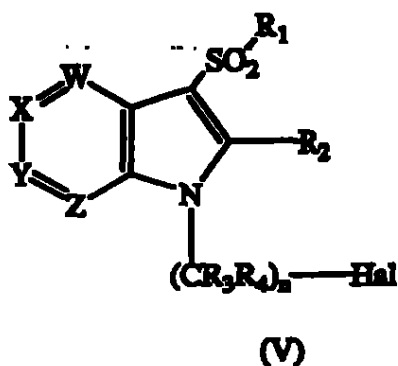
wherein W, X, Y, Z, R₁ and R₂ are as described hereinabove with a haloalkylamine of formula III



wherein Hal represents Cl, Br or I and R₃, R₄, R₅, R₆ and n are as described hereinabove in the presence of a base to give a compound of formula I;

or

b) reacting a compound of formula (V)



5 wherein W, X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ and n are as defined in claim 1 and Hal is a halogen, with a compound of formula

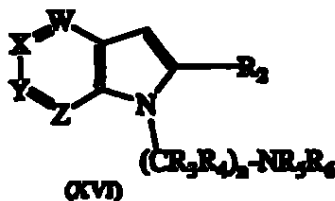


wherein R₅ and R₆ are as defined in claim 1 to give a compound of formula I;

or

10

c) sulfonylating a compound of formula XVI:



15 wherein W, X, Y, Z, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ and n are as defined in claim 1, with a compound of formula:

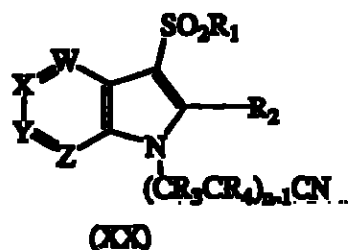


wherein R₁ is as defined in claim 1 to give a compound of formula I;

or

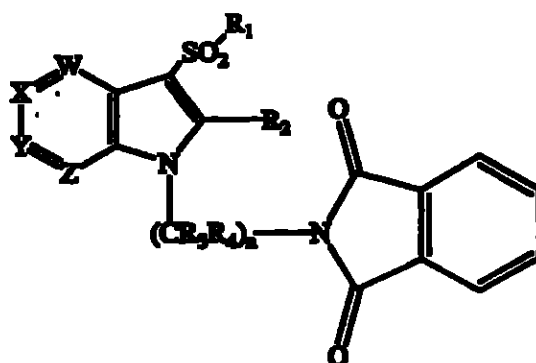
d) reducing a compound of formula XX:

20



wherein W, X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ and n are as defined in claim 1, to give a corresponding compound of formula I wherein R₅ and R₆ are both hydrogen;
or

- 5 e) reacting a compound of formula



wherein W, X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, n and m are as defined in claim 1, with hydrazine to give a corresponding compound of formula I wherein R₅ and R₆ are both hydrogen;

- 10 or

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

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT
OPINION ESCRITA
(PCT Regla 66)

Para: BRADLEY, Adrian WYETH LABORATORIES Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead BERKS SL6 OPH		Fecha de envío (día/mes/año) 20.02.2004
Registro de referencia del solicitante o agente		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la fecha anterior de envío
Solicitud Internacional No. PCT/US03/17466	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.06.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.06.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D471/04, C07D471/04		
Solicitante WYETH y col.		

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

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

I	☒	Bases de la opinión
II	☐	Prioridad
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
IV	☐	Falta de unidad de invención
V	☒	Declaración razonada según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

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

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

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

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

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

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

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

Si no se registra una respuesta, el reporte de examen preliminar internacional será establecido con base en esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el reporte de examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 05.20.2004.

Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Agente de formalidades (incluyendo prolongación de límites de tiempo) Ullrich, J Teléfono No. +49 89 2399-8048
--	--

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo las cuales han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas

1-51 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-18 como se presentaron originalmente

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

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

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

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

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

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Esta opinión ha sido establecida como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó (Regla 70.2 (c)).

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:
- ☐ toda la solicitud internacional,
 - ☒ reivindicaciones Nos. 12-16 porque:
 - ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 12-16 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada
 - ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
 - ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
 - ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
2. Una opinión escrita significativa no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:
- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.
 - ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-10, 12-18
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

43

Re Item I**Bases de la opinión**

La solicitud está dirigida a

- (i) azaindoles (I) (reivindicaciones 1-11),
- (ii) métodos terapéuticos que incluyen los compuestos (I) (reivindicaciones 12-16),
- (iii) la composición farmacéutica correspondiente (reivindicación 17), y
- (iv) un proceso para la preparación de compuestos (I) (reivindicación 18).

Re Item III**No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

1. Las reivindicaciones 12-16 relacionan la materia-objeto tenida en cuenta por esta Autoridad para ser cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia-objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (i) PCT).

Re Item V**Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

1. Se hace referencia a los siguientes documentos

D1: WO-A-0112629, 21.02.2001.
D2: EP-A-094 1994, 15.09.1999.
D3: Tsai, Y. *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2295-2299.
D4: US-A-5444056, 22.08.1995.
D5: WO-A-03013510, 20.02.2003.
D6: WO-A-02098857, 12.12.2002.

Los documentos D5 y D6 fueron publicados después de la fecha de prioridad. Bajo la presunción que la prioridad es válida para el objeto reivindicado, estos documentos no se tienen en cuenta como una técnica anterior bajo la Regla 64.1 PCT.

46

2. Novedad

- 2.1. D1 relaciona azaindoles como ligandos del receptor 5-HT₆. Los compuestos presentes (I) difieren de aquellos del D1 a través de la posición del sustituyente -SO₂R₁ (correspondiente al grupo 1(R¹) SO₂Ar de acuerdo al D1) y la naturaleza del sustituyente 1-(CR³R⁴)_n-NR⁵R⁶ (correspondiente al sustituyente 3(R) de acuerdo al D1). Por lo tanto el asunto actualmente reivindicado es nuevo según el D1.

D2 relaciona inter alia a los pirazolopirimidinas como ligandos del receptor 5-HT₆. Los compuestos presentes (I) difieren de aquellos del D2 a través de la posición de átomos de nitrógeno de un anillo de seis miembros y la presencia de un sustituyente de 1-(CR³R⁴)_n-NR⁵R⁶. Por lo tanto el asunto actualmente reivindicado es novedoso según el D2.

D3 relaciona a 1-bencenosulfoniltriptaminas como ligandos del receptor 5-HT₆. Los compuestos presentes (I) difieren de aquellos del D3 por tener al menos un anillo de nitrógeno, así como a través de las posiciones inversas de los sustituyentes 1 y 3 (el sustituyente-1 correspondiente al sustituyente-3 conforme al D3 y sustituyente-3 correspondiente al sustituyente-1 conforme al D3). Por lo tanto, el presente objeto reivindicado es nuevo, según el D3.

D4 revela inter alia 1-aminoalquil-3-arilsulfonilíndoles como inhibidores de transporte de calcio. Los compuestos presentes (I) difieren de aquellos del D4 por tener al menos un anillo de nitrógeno. Por lo tanto, el asunto actualmente reivindicado es nuevo según el D4.

- 2.2. D5 y D6 relacionan inter alia a 1-alquil-3-aryl sulfonilíndoles como ligandos del receptor 5-HT₆. Los compuestos presentes (I) difieren de aquellos del D5 y D6 a través del grupo adicional amino NR⁵R⁶ en el sustituyente-1 y en el/los átomo(s) de nitrógeno en el anillo de seis miembros. Por lo tanto los documentos mencionados no son importantes para la novedad del presente asunto reivindicado.

- 2.3. Teniendo en cuenta los documentos mencionados, la solicitud cumple con el criterio de novedad conforme al Artículo 33(2) PCT.

3. Nivel Inventivo

- 3.1. La solicitud describe la síntesis de ciertos compuestos (I) y muestra que dichos compuestos (I) representan los ligandos del receptor 5-HT₆ (ver páginas 49-51, tabla VI).

3.2. Los documentos D1 y D3 ya describen los ligandos del receptor 5-HT₆, que están estructuralmente relacionados con los compuestos presentes (I). Sin embargo, en los compuestos presentes (I) el amino alquil $-(CR^3R^4)_n-NR^5R^6$ y sulfonil $(-SO_2R^1)$ están anexos a las posiciones 1 y 3 respectivamente, en donde los grupos correspondientes de los compuestos de la técnica anterior están ligados a las posiciones 3 y 1 respectivamente. Adicionalmente, la naturaleza del presente grupo amino alquil $-(CR^3R^4)_n-NR^5R^6$ es diferente a la del grupo correspondiente (II) de los compuestos del D1. Aún más, los compuestos presentes (I) poseen al menos un átomo más de nitrógeno comparándolo con los compuestos de D3.

Teniendo en cuenta el D1 o D3 como el estado de la técnica más relevante, se observa el problema que sustenta la presente solicitud en cuanto a que suministra además ligandos del receptor 5-HT₆.

Dadas varias diferencias estructurales entre los presentes compuestos y los compuestos de los documentos D1 y/o D3, no parece obvio que la persona versada en la materia que desee otros compuestos de la actividad deseada, considerara los compuestos presentes como alternativas de los compuestos de la técnica anterior deseada. En consecuencia en principio puede ser reconocido un nivel inventivo para los compuestos (I) tal como los compuestos individuales de la reivindicación 11, generalizaciones convincentes del mismo, y la materia objeto que hace referencia a dichos compuestos (I), basados en un efecto técnico inesperado de los ejemplos probados.

Sin embargo, los términos como "aril", "heteroaril", "cicloheteroalquilo", grupos sustituidos opcionalmente", etc, como los usados en las reivindicaciones 1-10 son indefinidos y por lo tanto similares para comprender estructuras que no resolverán ningún problema técnico relevante. Por lo tanto, ningún nivel inventivo sería reconocido para dichos compuestos indefinidos (I) y para la materia objeto que hace referencia a dichos compuestos (I).

En consecuencia las reivindicaciones 1-10 y 12-18 actualmente no cumplen con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

4. Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 12-16 sobre el asunto de si son o no industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia-objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, sin embargo, puede permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

5. Otras Deficiencias de la Solicitud

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, los antecedentes relevantes del arte revelado en D1 y D3 no son mencionados en la descripción, como tampoco estos documentos son identificados allí.

Modificaciones

Se llama la atención del solicitante al hecho que la solicitud no puede ser modificada de manera que ésta contenga la materia-objeto que va más allá del contenido de la solicitud según se presentó (Artículo 19(2) y 34(2)(b) PCT). Cuando se presentan nuevas reivindicaciones, el grupo completo de éstas deben ser presentadas en vez de solo hojas modificadas. Adicionalmente, debe suministrarse un grupo que indique las modificaciones hechas en manuscrito. El solicitante, además, debe indicar claramente el lugar donde dichas modificaciones tuvieron lugar lo cual apoya cada una de las modificaciones específicas.

PATENT COOPERATION TREATY

844
DOCKETED
24. 2. 04 LB

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

BRADLEY, Adrian
WYETH LABORATORIES
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead
BERKS SL6 0PH

RECEIVED

24 FEB 2004

PATENTS DEPT.

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

PH010216

Date of mailing
(day/month/year)

20.02.2004

Applicant's or agent's file reference

REPLY DUE

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

International application No.
PCT/US 03/17486

International filing date (day/month/year)
03.06.2003

Priority date (day/month/year)
04.06.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D471D4, C07D471D4

Applicant
WYETH et al.

FEB 26 2004

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

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

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.5 and 66.6.

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

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is:

DOCKETED
DUE DATE 5/20/04
STAT DATE
BY: 2102-11108

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523655 epmu d
Fax +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Ulrich, J
Telephone No. +49 89 2369-8048



I. Basis of the opinion

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

Description, Pages

1-51 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

6. Additional observations, if necessary:

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 and will not be examined in respect of:

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/US 03/17466**

- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 12-16
- because:
- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 12-16 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 written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	
Inventive step (IS)	Claims	1-10,12-18
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item I

Basis of the opinion

The application is directed to

- (i) azaindoles (I) (claims 1-11),
- (ii) therapeutic methods involving compounds (I) (claims 12-16),
- (iii) the corresponding pharmaceutical composition (claim 17), and
- (iv) a process for preparing compounds (I) (claim 18).

Re Item III

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

- 1 Claims 12-16 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 Reference is made to the following documents.

D1: WO-A-0112629, 21.02.2001.

D2: EP-A-0941994, 15.09.1999.

D3: Tsai, Y. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2295-2299.

D4: US-A-5444056, 22.08.1995.

D5: WO-A-03013510, 20.02.2003.

D6: WO-A-02098857, 12.12.2002.

Documents D5 and D6 were published after the priority date. Under the presumption that the priority is valid for the claimed matter these documents are not considered as prior art under Rule 64.1 PCT.

- 2 Novelty

2.1 D1 relates to azaindoles as 5-HT₂ receptor ligands. The present compounds (I) differ from those of D1 through the position of the -SO₂R₁ substituent (corresponding with the 1(R¹)SO₂Ar group according to D1) and the nature of the 1-(CR³R⁴)_n-NR⁵R⁶ substituent (corresponding with the 3(R) substituent according to D1). The present claimed matter is thus novel in view of D1.

D2 relates inter alia to pyrazolopyrimidines as 5-HT₂ receptor ligands. The present compounds (I) differ from those of D2 through the position of the nitrogen atoms of the six-membered ring and the presence of the 1-(CR³R⁴)_n-NR⁵R⁶ substituent. The present claimed matter is thus novel in view of D2.

D3 relates to 1-benzenesulfonyltryptamines as 5-HT₂ receptor ligands. The present compounds (I) differ from those of D3 in having at least one more ring nitrogen as well as through the reversed positions of the 1 and 3 substituents (the 1-substituent corresponding with the 3-substituent according to D3 and the 3-substituent corresponding with the 1-substituent according to D3). The present claimed matter is thus novel in view of D3.

D4 discloses inter alia 1-aminoalkyl-3-arylsulfonylindoles as calcium transport inhibitors. The present compounds (I) differ from those of D4 in having at least one more ring nitrogen. The present claimed matter is thus novel in view of D4.

2.2 D5 and D6 relate inter alia to 1-alkyl-3-arylsulfonylindoles as 5-HT₂ receptor ligands. The present compounds (I) differ from those of D5 and D6 through the additional amino group NR⁵R⁶ at the 1-substituent and the addition nitrogen atom(s) in the six-membered ring. The said documents are thus not relevant to the question of novelty of the present claimed matter.

2.3 In view of the cited documents the application complies with the criterion of novelty according to Article 33(2) PCT.

3 Inventive Step

3.1 The application describes the synthesis of certain compounds (I) and shows that

52

such compounds (I) represent 5-HT₆ receptor ligands (cf. pages 49-51, table VI).

3.2 The documents D1 and D3 describe already 5-HT₆ receptor ligands, which are structurally related to the present compounds (I). However, in the present compounds (I) the aminoalkyl $-(CR^aR^b)_n-NR^cR^d$ and sulfonyl $-(SO_2R^1)$ substituents are attached to the positions 1 respectively 3, whereas the corresponding groups of the prior art compounds are bound at the positions 3 and 1, respectively. In addition, the nature of the present aminoalkyl group $-(CR^aR^b)_n-NR^cR^d$ is different from the corresponding group (II) of the compounds of D1. Furthermore, the present compounds (I) possess at least one more ring nitrogen atom in comparison with the compounds of D3.

In view of D1 or D3 as most relevant state of the art, the problem underlying the present application is seen in the provision of further 5-HT₆ receptor ligands.

Due to the various structural differences between the present compounds and the compounds of the documents D1 and/or D3, it does not appear obvious that the skilled person wishing to provide further compounds of the desired activity would consider the present compounds as alternatives of the compounds of the said prior art. Consequently an inventive step in principle may be acknowledged for compounds (I) such as the individual compounds of claim 11, plausible generalizations thereof, and subject matter referring to such compounds (I), based on the unexpected technical effect of the tested examples.

However, the terms such as "aryl", "heteroaryl", "cycloheteroalkyl", "optionally substituted groups", etc. as used in the claims 1-10 are open-ended and thus likely to comprise structures which will not solve any relevant technical problem. No inventive step would thus be acknowledged for such open-ended compounds (I) and subject matter referring to such compounds (I).

Consequently the claims 1-10 and 12-18 do, at present, not meet the requirements of Article 33(3) PCT.

55

4 Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 12-16 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.

5 Further Deficiencies of the Application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(II) PCT, the relevant background art disclosed in D1 and D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Amendments

The applicant's attention is drawn to the fact that the application may not be amended in such a way that it contains subject-matter which extends beyond the content of the application as filed (Article 19(2) and 34(2)(b) PCT). When filing new claims, the complete set of claims should be filed rather than single amended sheets. Additionally, one set indicating the amendments in hand-writing should be provided. The applicant, furthermore, should clearly indicate the location of those places in the original application which would support each of the specific amendments.

SA

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM101026	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No. PCT/US 03/17466	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.06.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.06.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D471/04		
Solicitante WYETH y col.		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>7</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de hojas.	
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 24.12.2003	Fecha de terminación de este reporte 18.06.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Weisbrod, T Teléfono No. +49 89 2399-8931

I. Bases del reporte

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

Descripción, Páginas

1-51 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-18 como se presentaron originalmente

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

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

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

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

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

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

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

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

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

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

56

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 12-16 porque:
- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 12-16 se relacionan con el siguiente asunto materia el cual no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):
- ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

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

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

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-18
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	11
	No:	Reivindicaciones	1-10, 12-18
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

51

Re Item I

Bases de la opinión

La solicitud está dirigida a

- (i) azaindoles (I) (reivindicaciones 1-11),
- (ii) métodos terapéuticos que incluyen los compuestos (I) (reivindicaciones 12-16),
- (iii) la composición farmacéutica correspondiente (reivindicación 17), y
- (iv) un proceso para la preparación de compuestos (I) (reivindicación 18).

Re Item III

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

Las reivindicaciones 12-16 se relacionan a la materia-objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión relacionada con la aplicabilidad industrial de la materia-objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (i) PCT).

Re Item V

Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Se hace referencia a los siguientes documentos.

- D1: WO-A-0112629, 21 02.2001.
- D2: EP-A-094 1994, 15.09.1999.
- D3: Tsai, Y *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2295-2299.
- D4: US-A-5444056, 22.08.1995.
- D5: WO-A-03013510, 20.02.2003.
- D6: WO-A-02098857, 12.12.2002.

Los documentos D5 y D6 fueron publicados después de la fecha de prioridad. Bajo la presunción que la prioridad es válida para el objeto reivindicado estos documentos no se tienen en cuenta como una técnica anterior bajo el Regla 64.1 PCT.

2. Novedad

- 2.1. D1 relaciona azaindoles como ligandos del receptor 5-HT₆. Los compuestos presentes (I) difieren de aquellos del D1 a través de la posición del sustituyente -SO₂R₁ (correspondiente al grupo 1(R¹) SO₂Ar de acuerdo al D1) y la naturaleza del sustituyente 1-(CR³R⁴)_n-NR⁵R⁶ (correspondiente al sustituyente 3(R) de acuerdo al D1). Por lo tanto el asunto actualmente reivindicado es nuevo según el D1.

D2 relaciona inter alia a los pirazolopirimidinas como ligandos del receptor 5-HT₆. Los presentes compuestos (I) difieren de aquellos del D2 a través de la posición de átomos de nitrógeno de un anillo de seis miembros y la presencia de un sustituyente de 1-(CR³R⁴)_n-NR⁵R⁶. Por lo tanto el asunto actualmente reivindicado es novedoso según el D2.

D3 relaciona a 1-benceno sulfoniltriptaminas como ligandos del receptor 5-HT₆. Los compuestos presentes (I) difieren de aquellos del D3 por tener al menos un anillo de nitrógeno, así como a través de las posiciones inversas de los sustituyentes 1 y 3 (el sustituyente 1-correspondiente al sustituyente 3 conforme al D3 y sustituyente-3 correspondiente al sustituyente-1 conforme al D3). Por lo tanto, el presente objeto reivindicado es nuevo, según el D3.

D4 revela inter alia 1-aminoalquil-3-aril sulfonil indoles como inhibidores de transporte de calcio. Los compuestos presentes (I) difieren de aquellos del D4 por tener al menos un anillo de nitrógeno. Por lo tanto, el asunto actualmente reivindicado es nuevo según el D4.

- 2.2. D5 y D6 relacionan inter alia a 1-alquil-3-arilsulfonilindoles como ligandos del receptor 5-HT₆. Los compuestos presentes (I) difieren de aquellos del D5 y D6 a través del grupo adicional amino NR⁵R⁶ en el sustituyente-1 y en el/los átomo(s) de nitrógeno en el anillo de seis miembros. Por lo tanto los mencionados documentos no son importantes para la novedad del presente asunto reivindicado.

- 2.3. Teniendo en cuenta los documentos mencionados, la solicitud cumple con el criterio de novedad conforme al Artículo 33 (2) PCT.

3. Nivel Inventivo

- 3.1. La solicitud describe la síntesis de ciertos compuestos (I) y muestra que dichos compuestos (I) representan los ligandos del receptor 5-HT₆ (ver páginas 49-51, tabla VI).

- 3.2. Los documentos D1 y D3 ya describen los ligandos del receptor 5-HT₆, que están estructuralmente relacionados con los compuestos presentes (I). Sin embargo, en los compuestos presentes (I) el amino alquil $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-\text{NR}^5\text{R}^6$ y sulfonil $(-\text{SO}_2\text{R}^1)$ está anexos a las posiciones 1 y 3 respectivamente, en donde los grupos correspondientes de los compuestos de la técnica anterior están ligados a las posiciones 3 y 1 respectivamente. Adicionalmente, la naturaleza del presente grupo amino alquil $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-\text{NR}^5\text{R}^6$ es diferente a la del grupo correspondiente (II) de los compuestos del D1. Aún más, los presentes compuestos (I) poseen al menos un átomo más de nitrógeno comparándolo con los compuestos de D3.

Teniendo en cuenta el D1 o D3 como el estado de la técnica más relevante, se observa el problema que sustenta la presente solicitud en cuanto a que suministra además ligandos del receptor 5-HT₆.

Dada varias diferencias estructurales entre los presentes compuestos y los compuestos de los documentos D1 y/o D3, no parece obvio que la persona versada en la materia que desee otros compuestos de la actividad deseada considerara los compuestos presentes como alternativas de los compuestos de la técnica anterior deseada. En consecuencia en principio puede ser reconocido un nivel inventivo para los compuestos (I) tal como los compuestos individuales de la reivindicación 11, generalizaciones convincentes del mismo, y el objeto que hace referencia a dichos compuestos (I), basados en un efecto técnico inesperado de los ejemplos probados.

Sin embargo, los términos como "aril", "heteroaril", "cicloheteroalquilo", grupos sustituidos opcionalmente", etc, como los usados en las reivindicaciones 1-10 son indefinidos y por lo tanto similares para comprender estructuras que no resolverán ningún problema técnico relevante. Por lo tanto, ningún nivel inventivo sería reconocido para dichos compuestos indefinidos (I) y para la materia objeto que hace referencia a dichos compuestos (I).

En consecuencia las reivindicaciones 1-10 y 12-18 actualmente no cumplen con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

4. Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 12-16 sobre el asunto de si son o no industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia-objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, sin embargo, puede permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

5. Otras Deficiencias de la Solicitud

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, la técnica anterior importante revelada en D1 y D3 no se menciona en la descripción, como tampoco se describen allí los documentos.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

BRADLEY, Adrian
WYETH LABORATORIES
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead
BERKS SL6 0PH

RECEIVED

21 JUN 2004

PATENTS DEPT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing

(day/month/year)

18.06.2004

Applicant's or agent's file reference

AM101026

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/AUS 03/17466

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.

RECEIVED
JUN 24 2004

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80299 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 apmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Ulrich, J

Tel. +49 89 2369-8048

By



PCT

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

Applicant's or agent's file reference AM101026	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)
International application No. PCT/US 03/17466	International filing date (day/month/year) 03.06.2003	Priority date (day/month/year) 04.06.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D471/04		
Applicant WYETH et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 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 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) 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 24.12.2003	Date of completion of this report 18.06.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx. 523658 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Weisbrod, T Telephone No. +49 89 2369-8931 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/17466**

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

1-51 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/17466**

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. 12-16
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 12-16 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	1-18
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	11
	No: Claims	1-10,12-18
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item I

Basis of the opinion

The application is directed to

- (i) azaindoles (I) (claims 1-11),
- (ii) therapeutic methods involving compounds (I) (claims 12-16),
- (iii) the corresponding pharmaceutical composition (claim 17), and
- (iv) a process for preparing compounds (I) (claim 18).

Re Item III

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

Claims 12-16 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion has been 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 Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents.

- D1: WO-A-0112629, 21.02.2001.
- D2: EP-A-0941994, 15.09.1999.
- D3: Tsai, Y. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2295-2299.
- D4: US-A-5444056, 22.08.1995.
- D5: WO-A-03013510, 20.02.2003.
- D6: WO-A-02098857, 12.12.2002.

Documents D5 and D6 were published after the priority date. Under the presumption that the priority is valid for the claimed matter these documents are not considered as prior art under Rule 64.1 PCT.

2 Novelty

66

2.1 D1 relates to azaindoles as 5-HT₆ receptor ligands. The present compounds (I) differ from those of D1 through the position of the -SO₂R₁ substituent (corresponding with the 1(R')SO₂Ar group according to D1) and the nature of the 1-(CR³R⁴)_n-NR⁵R⁶ substituent (corresponding with the 3(R) substituent according to D1). The present claimed matter is thus novel in view of D1.

D2 relates inter alia to pyrazolopyrimidines as 5-HT₆ receptor ligands. The present compounds (I) differ from those of D2 through the position of the nitrogen atoms of the six-membered ring and the presence of the 1-(CR³R⁴)_n-NR⁵R⁶ substituent. The present claimed matter is thus novel in view of D2.

D3 relates to 1-benzenesulfonyltryptamines as 5-HT₆ receptor ligands. The present compounds (I) differ from those of D3 in having at least one more ring nitrogen as well as through the reversed positions of the 1 and 3 substituents (the 1-substituent corresponding with the 3-substituent according to D3 and the 3-substituent corresponding with the 1-substituent according to D3). The present claimed matter is thus novel in view of D3.

D4 discloses inter alia 1-aminoalkyl-3-arylsulfonylindoles as calcium transport inhibitors. The present compounds (I) differ from those of D4 in having at least one more ring nitrogen. The present claimed matter is thus novel in view of D4.

2.2 D5 and D6 relate inter alia to 1-alkyl-3-arylsulfonylindoles as 5-HT₆ receptor ligands. The present compounds (I) differ from those of D5 and D6 through the additional amino group NR⁵R⁶ at the 1-substituent and the addition nitrogen atom(s) in the six-membered ring. The said documents are thus not relevant to the question of novelty of the present claimed matter.

2.3 In view of the cited documents the application complies with the criterion of novelty according to Article 33(2) PCT.

3 Inventive Step

3.1 The application describes the synthesis of certain compounds (I) and shows that such compounds (I) represent 5-HT₆ receptor ligands (cf. pages 49-51, table VI).

3.2 The documents D1 and D3 describe already 5-HT₆ receptor ligands, which are structurally related to the present compounds (I). However, in the present

compounds (I) the aminoalkyl $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n\text{-NR}^5\text{R}^6$ and sulfonyl $(\text{-SO}_2\text{R}^1)$ substituents are attached to the positions 1 respectively 3, whereas the corresponding groups of the prior art compounds are bound at the positions 3 and 1, respectively. In addition, the nature of the present aminoalkyl group $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n\text{-NR}^5\text{R}^6$ is different from the corresponding group (II) of the compounds of D1. Furthermore, the present compounds (I) possess at least one more ring nitrogen atom in comparison with the compounds of D3.

In view of D1 or D3 as most relevant state of the art, the problem underlying the present application is seen in the provision of further 5-HT₆ receptor ligands.

Due to the various structural differences between the present compounds and the compounds of the documents D1 and/or D3, it does not appear obvious that the skilled person wishing to provide further compounds of the desired activity would consider the present compounds as alternatives of the compounds of the said prior art. Consequently an inventive step in principle may be acknowledged for compounds (I) such as the individual compounds of claim 11, plausible generalizations thereof, and subject matter referring to such compounds (I), based on the unexpected technical effect of the tested examples.

However, the terms such as "aryl", "heteroaryl", "cycloheteroalkyl", "optionally substituted groups", etc. as used in the claims 1-10 are open-ended and thus likely to comprise structures which will not solve any relevant technical problem. No inventive step would thus be acknowledged for such open-ended compounds (I) and subject matter referring to such compounds (I).

Consequently the claims 1-10 and 12-18 do, at present, not meet the requirements of Article 33(3) PCT.

4 Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 12-16 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.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/17466

5 Further Deficiencies of the Application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1 and D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

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.

1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILAZAINDOLES COMO LIGANDOS DE 5-
HIDROXITRIPTAMINA-6

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y el uso del mismo para el tratamiento terapéutico de desórdenes en relación o que afectan al receptor 5-HT₆.

**1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILAZAINDOLES COMO LIGANDOS DE 5-
HIDROXITRIPTAMINA-6**

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con 1-(aminoalquil)-3-sulfonilazaindoles útiles como ligandos de 5-hidroxitriptamina-6, con procedimientos para su preparación, con métodos para tratamiento utilizando y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) (5-HT) juegan un papel crítico en muchas funciones fisiológicas y del comportamiento en humanos y animales. Estas funciones están mediadas a través de diversos receptores 5-HT distribuidos a través del cuerpo. Existen ahora aproximadamente 15 subtipos diferentes de receptor 5-HT humano que se han clonado, muchos con papeles bien definidos en los humanos. Uno de los subtipos de receptor 5-HT identificados más recientemente es el receptor 5-HT6, clonado por primera vez de tejido de rata en 1993 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W. *Molecular Pharmacology* 1993, 43, 320-327) y posteriormente de tejido humano (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R. *Journal of Neurochemistry* 1996, 66, 47-56). El receptor es un receptor acoplado a proteína G (GPCR, por sus siglas en

inglés), acoplado de manera positiva a adenilato ciclasa (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. *Biochemical Biophysical Research Communication* 1993, 193, 268-276). El receptor se encuentra casi exclusivamente en las áreas del sistema nervioso central (SNC) tanto en rata como en humano. Los estudios de hibridación in situ del receptor 5-HT₆ en el cerebro de rata utilizando ARNm indican localización principal en las áreas de proyección de 5-HT que incluyen el cuerpo estriado, el núcleo acumbente, el bulbo olfatorio y la 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 los ligandos 5-HT₆ en humanos en base en los efectos directos y en indicaciones de los estudios científicos disponibles. Estos estudios incluyen la localización del receptor, la afinidad de los ligandos con la actividad conocida in vivo y diversos estudios en animales realizados hasta ahora.

Un uso terapéutico potencial de los moduladores de la función del receptor de 5-HT₆ es en el mejoramiento en el conocimiento y la memoria en enfermedades humanas tales como la enfermedad de Alzheimer. Las concentraciones elevadas de receptor que se encuentran en estructuras importantes en el cerebro anterior, que incluyen la parte caudal/putamen, el

72

75

hipocampo, el núcleo acumbente y la corteza sugieren un papel del receptor en la memoria y el conocimiento dado 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*, 1997, 746, 207-219). La capacidad de los ligandos receptores de 5-HT₆ para mejorar la transmisión colinérgica también fundamenta el uso potencial en el conocimiento (Bentley, J.C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C.A.; Petit, N.; Sleight, A. J. *Brittish Journal of Pharmacology*, 1999, 126(7), 1537-1542). Se han encontrado estudios en donde un antagonista selectivo conocido de 5-HT₆ incrementa de manera significativa las concentraciones de glutamato y aspartato en la corteza frontal sin incrementar las concentraciones de noradrenalina, dopamina o de 5-HT. Esta elevación selectiva de sustancias neuroquímicas se sabe que están involucrados en la memoria y en el conocimiento de que sugiere fuertemente un papel para los ligandos 5-HT₆ en el conocimiento (Dawson, L.A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *Brittish Journal of Pharmacology*, 2000, 130(1), 23-26). Los estudios animales de memoria y aprendizaje con un antagonista conocido selectivo para 5-HT₆ encuentran ciertos efectos positivos (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J.J. *Society of Neuroscience, Abstracts* 2000, 26, 680).

Un uso terapéutico potencial relacionado para los

ligandos 5-HT6 es el tratamiento de desórdenes de deficiencia en la atención (ADD, por sus siglas en inglés, también conocido como desorden de hiperactividad con deficiencia en la atención o ADHD, por sus siglas en inglés), tanto en niños como en adultos. Debido a que los antagonistas de 5-HT6 parecen incrementar la actividad de la vía nigroestriatal de dopamina y debido a que ADHD se ha relacionado con anomalías 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-HT6 pueden disminuir los desórdenes de atención deficiente.

Los primeros estudios que examinan la afinidad de diversos ligandos del SNC con utilidad terapéutica conocida o una similitud estructural fuerte con medicamentos conocidos sugiere un papel para los ligandos de 5-HT6 en el tratamiento de esquizofrenia y depresión. Por ejemplo, la clozapina (un antipsicótico clínico eficaz) tiene alta afinidad por el subtipo de receptor 5-HT6. Además, varios antidepresores clínicos tienen alta afinidad por 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 recientes *in vivo* indican que los moduladores de 5-HT6 pueden ser útiles en el tratamiento de desórdenes del movimiento que incluyen epilepsia. (Stean, T.;

Routledge, C.; Upton, N. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127 Proc. Supplement 131P and 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. *Brittish Journal of Pharmacology* 2000, 130(7), 1606-1612.

Tomados juntos, los estudios anteriores sugieren fuertemente que los compuestos los cuales son ligandos receptores de 5-HT₆ pueden ser útiles para indicaciones terapéuticas que incluyen: el tratamiento de enfermedades relacionadas con deficiencia en la memoria, conocimiento y aprendizaje tales como la enfermedad de Alzheimer y desorden de atención deficiente; el tratamiento de desórdenes de la personalidad tales como esquizofrenia; el tratamiento de desórdenes en el comportamiento, por ejemplo ansiedad, depresión y trastornos obsesivos compulsivos; el tratamiento de desórdenes en el movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia; el tratamiento de enfermedades relacionadas con la neurodegeneración tal como apoplejía y traumatismo a la cabeza; o el síndrome de abstinencia en la adicción a drogas que incluye la adicción a nicotina, alcohol y otras sustancias de abuso.

Por lo tanto, un objetivo de esta invención es proporcionar compuestos los cuales son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de una diversidad de desórdenes del sistema nervioso central relacionados o que son afectados

por el receptor 5-HT6.

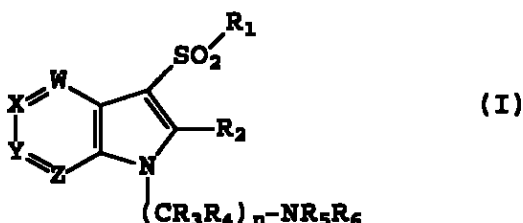
Otro objetivo de esta invención es proporcionar métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de desórdenes en el sistema nervioso central relacionadas o afectados por el receptor 5-HT6.

Una característica de esta invención es que los compuestos proporcionados también se pueden utilizar para estudiar adicionalmente y dilucidar al receptor 5-HT6.

Estos y otros objetivos y características de la invención se volverán más evidentes mediante una descripción detallada que se establece en lo siguiente.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un derivado de 1-(aminoalquil)-3-sulfonilazaindol de fórmula I.



en donde

W es N o CR₇;

X es N o CR₈;

Y es N o CR₉;

Z es N o CR₁₀, con la condición de que por lo menos uno y un máximo de dos de W, X, Y y Z debe ser N;

n es un número entero de 2, 3, 4 ó 5;

R_1 es un grupo, opcionalmente sustituido, de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, 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 opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan de N, O o S;

R_2 es H, halógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido;
 R_5 y R_6 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido, o R_5 y R_6 se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de O, NR_{11} o SO_m ;

R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_{12} , CO_2R_{13} , $CONR_{14}R_{15}$, SO_2R_{16} , $NR_{17}R_{18}$, OR_{19} , COR_{20} o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{16} , R_{19} y R_{20} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_{14} y R_{15} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o R_{14} y R_{15} se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo que se selecciona de O, NR_{22} o S;

R_{17} y R_{18} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o R_{17} y R_{18} se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo que se selecciona de O, NR_{21} o SO_x ;

R_{21} y R_{22} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; y

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

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

La presente invención también proporciona métodos y composiciones útiles para el tratamiento terapéutico de desórdenes en el sistema nervioso central relacionados o afectados por el receptor de 5-HT₆.

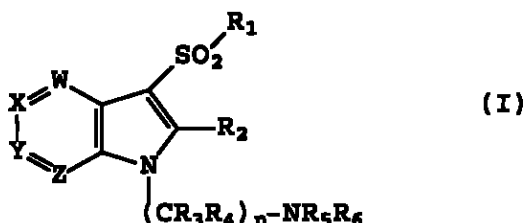
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El receptor de 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT₆) es uno de los receptores identificados más recientemente por clonación molecular. Su capacidad para unirse a una amplia gama de compuestos terapéuticos utilizados en psiquiatría, acoplado con su distribución intrigante en el cerebro ha estimulado el interés significativo de compuestos nuevos los cuales son capaces de interactuar o alterar al receptor. Se han realizado esfuerzos significativos por comprender el posible papel del receptor 5-HT₆ en psiquiatría, disfunción cognoscitiva, función motora y control, memoria, humor y similares. Para este fin, los compuestos los cuales demuestran una afinidad de unión por el receptor de 5-HT₆ se buscan esmeradamente como una auxiliar en el estudio del receptor de 5-HT₆ y como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central, véase por ejemplo C. Reavill y D. C. Rogers, Current Opinion in

Investigational Drugs, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd.

Sorpresivamente, ahora se ha encontrado que los derivados de 1-(aminoalquil)-3-sulfonilazaindol de fórmula I demuestran afinidad por 5-HT₆. Ventajosamente, los derivados de azaindol pueden ser utilizados como agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de desórdenes del SNC relacionados o afectados por el receptor 5-HT₆.

En consecuencia, la presente invención proporciona derivados de 1-(aminoalquil)-3-sulfonilazaindol de fórmula I



en donde

W es N o CR₇;

X es N o CR₈;

Y es N o CR₉;

Z es N o CR₁₀, con la condición de que por lo menos uno y un máximo de dos de W, X, Y y Z debe ser N;

n es un número entero de 2, 3, 4 ó 5;

R₁ es un grupo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, 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 opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan

de N, O o S;

R_2 es H, halógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido, o R_5 y R_6 se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de O, NR_{11} o SO_m ;

R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_{12} , CO_2R_{13} , $CONR_{14}R_{15}$, SO_pR_{16} , $NR_{17}R_{18}$, OR_{19} , COR_{20} o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{16} , R_{19} y R_{20} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_{14} y R_{15} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o R_{14} y R_{15} se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo que se selecciona de O, NR₂₂ o S;

R_{17} y R_{18} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o R_{17} y R_{18} se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo que se selecciona de O, NR₂₁ o SO_x;

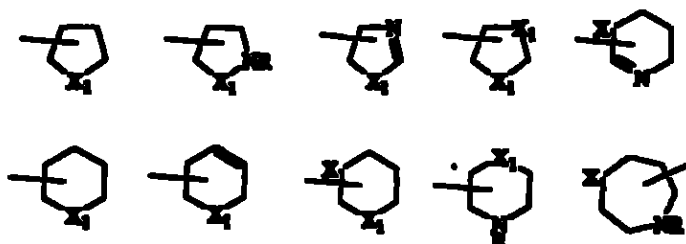
R_{21} y R_{22} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; y

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

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

Como se utiliza en la especificación y reivindicaciones, el término halógeno designa F, Cl, Br o I y

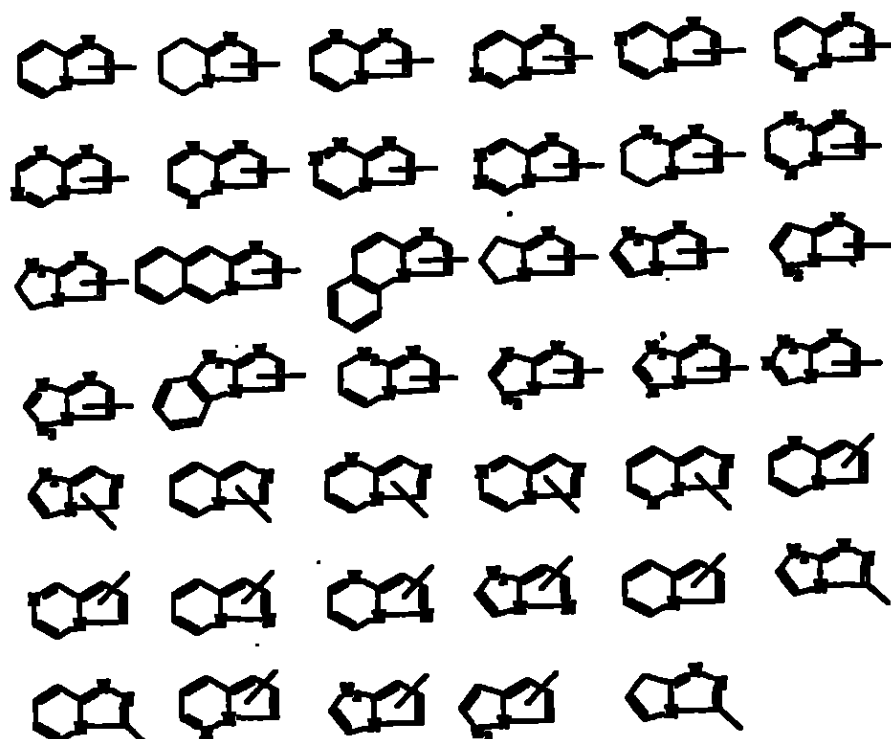
el término cicloheteroalquilo designa un sistema de anillo de 5 a 7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes, que se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre y que opcionalmente contiene un enlace doble. Los ejemplos de sistemas de anillos cicloheteroalquilo incluidos en el término como se designa en la presente son los siguientes anillos en donde X_1 es NR, O o S; y R es H o un sustituyente opcional como se describe en lo siguiente:



De manera similar, como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones, el término heteroarilo designa un sistema de anillo aromático de cinco a diez miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes, que se seleccionan de N, O o S. Tales sistemas de anillo heteroarilo incluyen pirrolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo o similares. El término arilo designa un sistema de anillo aromático carbocíclico por ejemplo que tiene 6 a 14 átomos de carbono tal como fenilo, naftilo, antracenilo o similar. El término haloalquilo, como se utiliza en la presente, designa un grupo C_nH_{2n+1} que tiene de

uno a $2n+1$ átomos de halógeno el cual puede ser igual o diferente y el término haloalcoxi, como se utiliza en la presente, designa un grupo OC_nH_{2n+1} que tiene de uno a $2n+1$ átomos de halógeno los cuales pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos de sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros que tienen un átomo de N en la cabeza de puente y que opcionalmente contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan de N, O o S incluidos en el término como se designa en la presente son los siguientes sistemas de anillo en W_2 es NR, O o S; y R es H o un sustituyente opcional como se describe en lo siguiente:



En la especificación y las reivindicaciones, cuando los términos tales como alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo se designan como opcionalmente sustituidos, los grupos sustituyentes los cuales están opcionalmente presentes pueden ser uno o más, por ejemplo, 2 ó 3 de aquellos utilizados habitualmente en el desarrollo de compuestos farmacéuticos o la modificación de tales compuestos para influir en su estructura/actividad, persistencia, absorción, estabilidad u otra propiedad benéfica. Los ejemplos específicos de tales sustituyentes incluyen átomos de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, formilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alcanilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, heterociclilo (tal como heteroarilo o cicloheteroalquilo) o grupos cicloalquilo, preferiblemente átomos de halógeno o grupos alquilo inferior. 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, de manera más preferible hasta 4 átomos de carbono.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser cualquier sal de adición de ácido formada por un compuesto de

fórmula I y un ácido farmacéuticamente aceptable tal como el ácido fosfórico, sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, cítrico, maleico, malónico, mandélico, succínico, fumárico, acético, láctico, nítrico, sulfónico, paratoluensulfónico, metansulfónico o similares.

Los compuestos de la invención incluyen ésteres, carbamatos u otras formas de precursor convencional, los cuales en general son derivados funcionales de los compuestos de la invención y los cuales se convierten fácilmente 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 en lo anterior con un compuesto de fórmula I o con un compuesto el cual no se describe específicamente pero el cual, cuando se administra, convierte a un compuesto de fórmula I in vivo. También se incluyen metabolitos de los compuestos de la presente invención definidos como especies activas producidas ante la introducción de estos compuestos en un sistema biológico.

Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo o puede mostrar efectos benéficos cuando se incrementa su concentración (se enriquece)

en relación a uno o varios de los otros estereoisómeros o cuando se separa del otro de uno o varios estereoisómeros. Adicionalmente, el experto en la técnica sabe como separar, enriquecer o preparar selectivamente tales estereoisómeros. En consecuencia, la presente invención comprende compuestos de fórmula I, los estereoisómeros del mismo y la sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales o como una forma óptica activa o enantioméricamente pura.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I en donde W o Z es N. También se prefieren aquellos compuestos de fórmula I en donde N es 2. Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos en los que R₁ es un grupo fenilo, naftilo o imidazotiazolilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos más preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I en donde W es CR₇; X es CR₈; Y es CR₉ y Z es N. Otro grupo de compuestos más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I en donde W es N; X es CR₈; Y es CR₉ y Z es CR₁₀. Los compuestos más preferidos de fórmula I también incluye aquellos compuestos en donde N es 2 y R₃ y R₄ son H. Además, los compuestos más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I en donde W es Z es N; N es 2; R₁ es un grupo fenilo, naftilo o imidazotiazolilo opcionalmente

sustituido; R₂, R₃ y R₄ son H; y R₅ y R₆ son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

Los ejemplos de compuestos preferidos de la invención incluyen:

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]etilamina;

2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-}etilamina;

2-[3-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-(naft-1-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-{3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etilamina;

2-{3-[(2-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il}etilamina;

2-{3-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il}etilamina;

2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-

b)piridin-1-il}etilamina;

N,N-dimetil-N-(2-{3[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

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

N,N-dimetil-N-(2-{3-[(6-cloroimidazo[1,2-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

N,N-dimetil-N-(2-{3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il}propan-1-amina;

2-{6-cloro-3-[(3-cloofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etilamina;

2-{7-cloro-3-[(2-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il}etilamina;

4-{3-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il}butan-1-amina;

4-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-

b]piridin-1-il}butan-1-amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-[2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(tien-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(naft-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-(2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il}etil)amina;

N-metil-N-(2-[3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etil)amina;

N-metil-N-(2-{3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

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

N-metil-N-(2-{3-[(6-cloroimidazo[1,2-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

N-metil-N-(2-[3-[(2-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il]etil)amina;

N-metil-N-(2-{3-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il}etil)amina;

N-bencil-N-(2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il}etil)amina;

N,N-dibencil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]propan-1-amina;

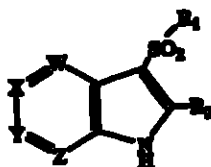
3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

los estereoisómeros del mismo o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Esta invención también proporciona procedimientos para preparar un compuesto de fórmula I como se define en la presente o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento el cual comprende uno de lo siguiente:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



(II)

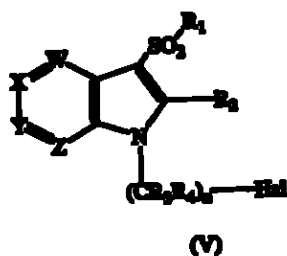
en donde W, X, Y, Z, R₁ y R₂ son como se describe en lo anterior, con una haloalquilamina de fórmula III



(III)

en donde Hal representa Cl, Br, o I y R₃, R₄, R₅, R₆ y n son como se describe en lo anterior, en presencia de una base, para proporcionar un compuesto de fórmula I; o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)

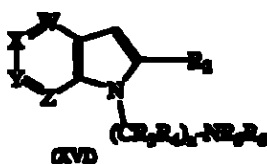


en donde W, X, Y, Z, R₁, R₃, R₄ y n son como se define en la presente y Hal es un halógeno, con un compuesto de fórmula



en donde R₅ y R₆ son como se define en la presente para proporcionar un compuesto de fórmula I; o

c) sulfonilar un compuesto de fórmula XVI:

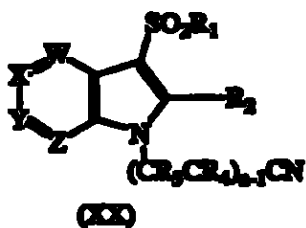


en donde W, X, Y, Z, R₃, R₄, R₅, R₆ y n son como se define en la presente, con un compuesto de fórmula:



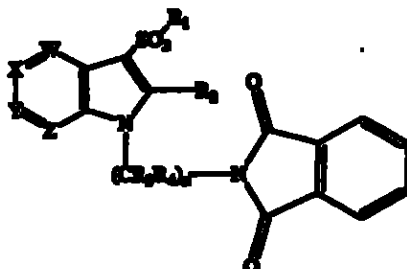
en donde R₁ es como se define en la presente para proporcionar un compuesto de fórmula I; o

d) reducir un compuesto de fórmula XX:



en donde W, X, Y, Z, R₁, R₃, R₄ y n son como se define en la presente, para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula I, en donde R₅ y R₆ son ambos hidrógeno; o

e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

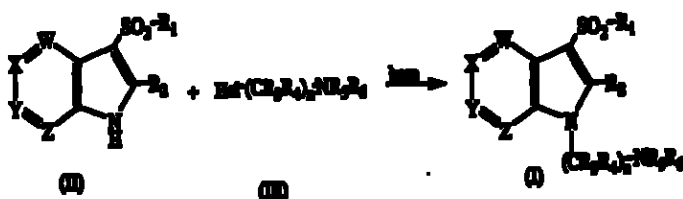


en donde W, X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, n y m son como se define en la presente, con hidrazina, para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula I, en donde R₅ y R₆ son ambos hidrógeno; o

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

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

Esquema de Reacción I



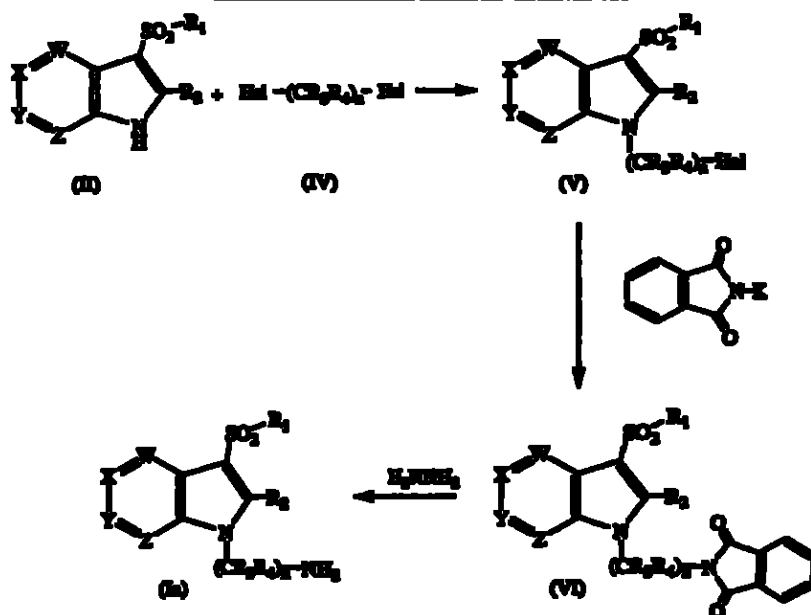
Las bases adecuadas para uso en el procedimiento de

la invención incluyen bases fuertes tales como NaH, KOt-Bu, NaOH o cualquier base convencional capaz de separar un protón de un átomo de nitrógeno azaindol básico.

Los solventes adecuados para uso en el procedimiento de la invención incluyen solventes polares tales como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano o similares. Si se utilizan dos solventes inmiscibles, puede estar presente un catalizador de transferencia de fase. Preferiblemente, para la preparación de aquellos compuestos de fórmula I en donde R₅ y R₆ son H, el compuesto de fórmula II se puede hacer reaccionar con una base como se describe en lo anterior en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como sulfato ácido de tetrabutilamonio, para proporcionar el compuesto deseado de fórmula I, en donde R₅ y R₆ son H.

De manera alternativa, se pueden preparar compuestos de fórmula I en donde R₅ y R₆ son H (Ia) al hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un compuesto de dihaloalquilo de fórmula IV para proporcionar el 1-(haloalquil)azaindol de fórmula V; hacer reaccionar el azaindol de fórmula V con ftalimida de potasio para proporcionar el intermediario de fórmula VI y hacer reaccionar el intermediario con hidrazina para proporcionar el compuesto deseado de fórmula Ia. La secuencia de reacción se muestra en el esquema de reacción II, en donde Hal representa Cl, Br o I.

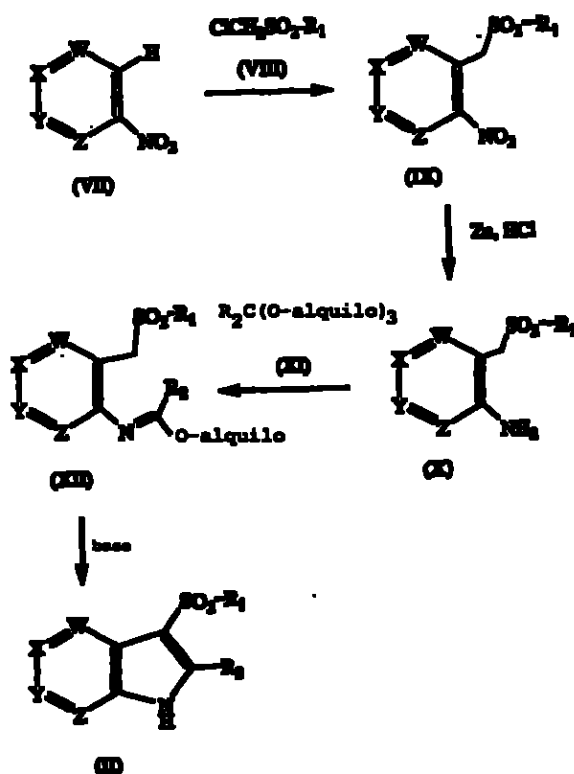
Esquema de Reacción II



Los compuestos de fórmula V también se pueden hacer reaccionar directamente con una amina, HNR_5R_6 , para proporcionar compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula II se pueden preparar utilizando métodos sintéticos convencionales y, si se requiere, técnicas estándar de separación y aislamiento. Por ejemplo, un compuesto de nitropiridina de fórmula VII se puede hacer reaccionar con un compuesto de clorometilsulfonilo de fórmula VIII en presencia de una base fuerte para proporcionar un intermediario de fórmula IX; el intermediario de fórmula IX después se puede tratar con un agente reductor tal como Fe, Zn o Sn en presencia de un ácido para proporcionar la amina de fórmula X; la amina después se puede acilar con el ortoéster apropiado de fórmula XI para proporcionar el compuesto de fórmula XII; y el compuesto se puede ciclar en presencia de una base para

proporcionar el 3-sulfonilazaindol deseado de fórmula II. Los métodos de síntesis general se describen por W. Wojciechowski y M. Makosza, *Synthesis* 1986, 651-653. La secuencia de reacción se muestra en el esquema de reacción III

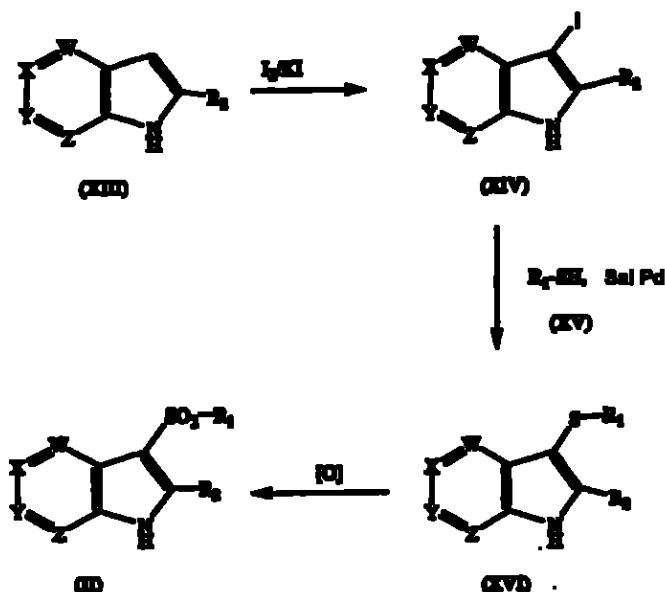
Esquema de Reacción III



Los compuestos de fórmula II también se pueden preparar directamente a partir de un compuesto azaindol, es decir, un azaindol de fórmula XIII se puede hacer reaccionar con yodo, opcionalmente en presencia de KI para proporcionar el 3-yodoazaindol correspondiente de fórmula XIV y el 3-yodoazaindol se puede acoplar con un tiol apropiado de fórmula XV para proporcionar el 3-tioazaindol de fórmula XVI. El compuesto de fórmula XVI después se puede oxidar utilizando

reactivos oxidantes convencionales tales como H_2O_2 , ácido m-cloroperbenzoico o similares para proporcionar el intermediario de fórmula II. La reacción se muestra en el esquema de reacción IV.

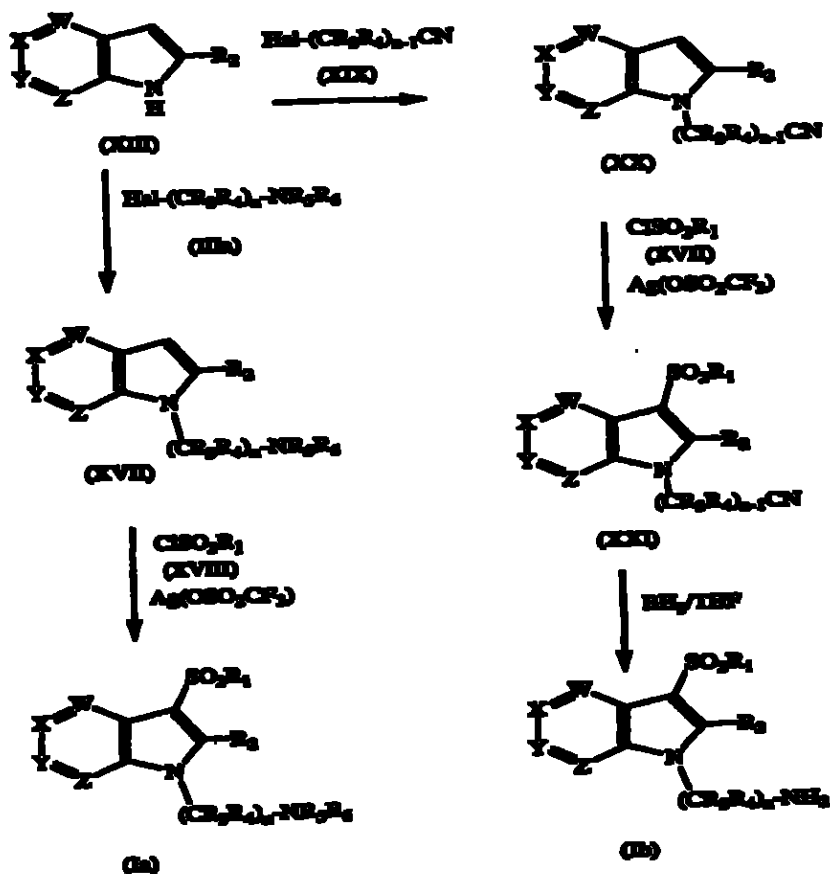
Esquema de Reacción IV



De manera alternativa, el intermediario de 3-tioazaindol de fórmula XVI se puede preparar en una etapa única a partir del azaindol de fórmula XIII al reaccionar el compuesto de fórmula XIII con el tiol de fórmula XV en presencia de yodo, preferiblemente en un solvente polar tal como un alcohol acuoso. Los compuestos de fórmula II obtenidos de esta manera después se pueden llevar a cabo sobre los compuestos deseados de fórmula I por alquilación del nitrógeno básico de azaindol, como se muestra en los diagramas de flujo I y II en lo anterior.

Los compuestos de fórmula XIII también se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I, en donde R_5 y R_6 son diferentes de H (Ia), al hacer reaccionar el azaindol de fórmula XIII con una amina de fórmula IIIa, en donde R_5 y R_6 son diferentes de H para proporcionar el compuesto N-alquilado de fórmula XVII; hacer reaccionar el compuesto de fórmula XVII con un cloruro de sulfonilo de fórmula XVIII, opcionalmente en presencia de un reactivo tal como $Ag(OSO_2CF_3)$ o $Bi(OSO_2CF_3)_3$, para proporcionar el compuesto deseado de fórmula Ia. De manera similar, los compuestos de fórmula I en donde R_5 y R_6 son H (Ib) se pueden preparar directamente del intermediario de fórmula XIII al hacer el intermediario de fórmula XIII con un nitrilo de fórmula XIX para proporcionar el compuesto alquilado correspondiente de fórmula XX; sulfonilar el compuesto de fórmula XX para proporcionar el compuesto de fórmula XXI; y reducir el compuesto de fórmula XXI utilizando agentes reductores convencionales tales como borano en tetrahidrofurano (THF) para proporcionar los compuestos deseados de fórmula Ib. Las reacciones se muestran en el esquema de reacción V, en donde Hal representa Cl, Br o I.

Esquema de Reacción V



Ventajosamente, los compuestos de fórmula I de la invención son útiles para el tratamiento de desórdenes del SNC en relación o que afectan al receptor de 5-HT₆ que incluye desórdenes motores, de humor, personalidad, de comportamiento, psiquiátricos, cognitivos, neurodegenerativos o similares, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, desorden de deficiencia de atención, ansiedad, epilepsia, depresión, desorden excesivo compulsivo, desórdenes del sueño, desórdenes neurodegenerativos (tales como traumatismo a la cabeza o apoplejía), desórdenes en la alimentación (tales como

anorexia o bulimia), esquizofrenia, pérdida de memoria, desórdenes asociados con suspensión de drogas o abuso de nicotina, o similares o ciertos desórdenes gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable. En consecuencia, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un desorden del sistema nervioso central relacionado o que es afectado por el receptor 5-HT₆ en un paciente en necesidad del mismo, el cual comprende proporcionar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se describe en lo anterior. Los compuestos se pueden proporcionar por administración oral o parenteral o de cualquier manera común conocida por ser una administración eficaz de un agente terapéutico a un paciente en necesidad del mismo.

El término "proporcionar" como se utiliza en la presente con respecto a suministrar un compuesto o una sustancia abarcada por la invención, designa la administración directa de tal compuesto o sustancia, o la administración de un precursor, derivado o análogo el cual forma una cantidad equivalente del compuesto o sustancia dentro del cuerpo.

La cantidad terapéuticamente eficaz proporcionada en el tratamiento de un desorden específico del SNC puede variar de acuerdo con una o varias condiciones específicas que son tratadas, el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente, la gravedad del desorden, el juicio del médico que

atiende y similares. En general, las cantidades eficaces para administración oral diaria pueden ser de aproximadamente 0.01 a 1000 mg/kg, de manera preferible de aproximadamente 0.5 a 500 mg/kg y las cantidades eficaces para administración parenteral pueden ser de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg, de manera preferible de aproximadamente 0.5 a 50 mg/kg.

En la práctica real, los compuestos de la invención se proporcionan al administrar el compuesto o un precursor del mismo en una forma sólida o líquida, ya sea puro o combinado con uno o más portadores o excipientes farmacéuticos convencionales. En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, como se describe en lo anterior.

Los portadores sólidos adecuados para uso en la composición de la invención incluyen una o más sustancias las cuales también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes que mejoran la suspensión, rellenos, agentes fluidizantes, auxiliares de compresión, aglutinantes, agentes desintegradores de tableta o materiales encapsulantes. En polvos, el portador puede ser un sólido finamente dividido el cual se mezcla con un compuesto finamente dividido de fórmula I. En las tabletas, el compuesto de fórmula I se puede mezclar con un portador que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas

104

y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas pueden contener hasta 99% en peso del compuesto de fórmula I. Los portadores sólidos adecuados para uso en la composición de la invención incluyen fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras con punto de fusión bajo y resinas de intercambio iónico.

Cualquier portador líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elíxires se puede utilizar en la composición de la invención. Los compuestos de fórmula I se pueden disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable o una mezcla del mismo. La composición líquida puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsificantes, amortiguadores, conservadores, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes que mejoran la suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes, osmoreguladores o similares. Los ejemplos de portadores líquidos adecuados para administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente la que contiene aditivos como en lo anterior, por ejemplo derivados de celulosa, preferiblemente una solución de

carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (que incluye alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo glicoles) o sus derivados, o aceites (por ejemplo aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para la administración parenteral el portador también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo o miristato de isopropilo.

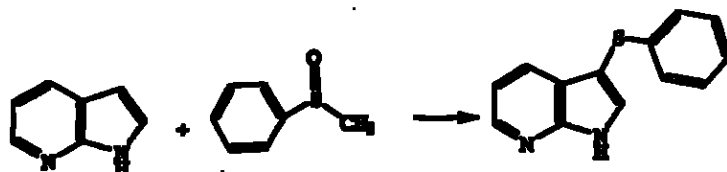
Las composiciones de la invención las cuales son soluciones o suspensiones estériles son adecuadas para inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. Las composiciones de la invención adecuadas para administración oral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

Para una comprensión más clara y con el fin de ilustrar la invención más claramente, se establecen en lo siguiente ejemplos específicos de la misma. Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos y no deben entenderse como limitantes del alcance y los principios subyacentes de la invención de manera alguna.

El término RMNH designa resonancia magnética nuclear del protón. Los términos CH_2Cl_2 y DMF indican cloruro de metileno y dimetilformamida, respectivamente. Toda la cromatografía se realiza utilizando SiO_2 como soporte.

EJEMPLO 1

Preparación de 3-(feniltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridina



Una solución de sulfóxido de metilfenilo (8.33 g, 59.4 mmoles) en CH₂Cl₂ se enfría a -78°C y se trata a gotas con anhídrido trifluoroacético (4.1 ml, 5.3 mmoles). Después de agitar durante 30 min a -78°C se agrega una solución de 7-azaindol (5.2 g, 44.0 mmoles) en CH₂Cl₂. Después de 30 min a -78°C se agrega trietilamina (74 ml, 534 mmoles) y se permite que la reacción alcance la temperatura ambiente. Después de agitar durante 3.5 días, la reacción se concentra al vacío, se trata con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinan y concentran al vacío. El residuo resultante se cristaliza a partir de metanol/H₂O y recrystaliza a partir de CH₂Cl₂/hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco, 1.26 g, p.f. 188-189°C, caracterizado por un análisis de espectro de masas y análisis de RMNH.

EJEMPLO 2

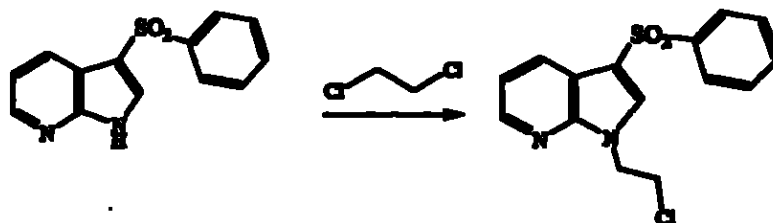
Preparación de 3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina



Una solución de 3-(feniltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (100 mg, 0.44 mmoles) en alcohol terbutílico se trata con MnSO_4 monohidratado (4 mg, 0.020 mmoles) y se enfría a 0°C. Se agrega a gotas una mezcla de peróxido de hidrógeno acuoso 30% (500 mg, 4.41 mmoles), y 7.5 ml de NaHCO_3 acuoso 0.2N. La reacción se agita durante 23 h a 20°C, se diluye con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío. La cromatografía (metanol: CH_2Cl_2 1:50) del residuo resultante proporciona un producto sólido el cual recrystaliza a partir de CH_2Cl_2 /hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosaceo-blanco, 58 mg, p.f. >250°C, caracterizado por espectro de masas y análisis de RMNH.

EJEMPLO 3

Preparación de 1-(2-cloroetil)-3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

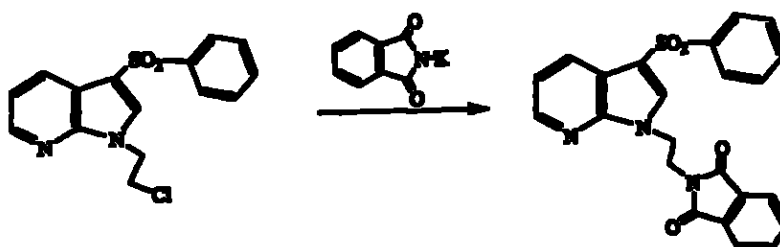


Una solución de 3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (4.30 mg, 16.6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (33 ml, 420 mmoles) se trata con Aliquat^{MR} (cloruro de tricaprilmetilamonio, fabricado por Aldrich, Milwaukee, WI) (6.9 g) y NaOH acuoso 50% (1.6 g, 20 mmoles). La mezcla de

reacción se agita durante 6 h a 45°C. La solución enfriada se diluye con 200 ml de H₂O y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 250 ml). Los extractos combinados de CH₂Cl₂ se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío hasta una goma café. Esta GOMA se somete a cromatografía (1:4 de acetato de etilo:hexanos) y después se cristaliza a parti de acetato de etilo: hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 3.84 g, p.f. 117-119°C, caracterizado por el espectro de masas y el análisis RMNH.

EJEMPLO 4

Preparación de 2-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

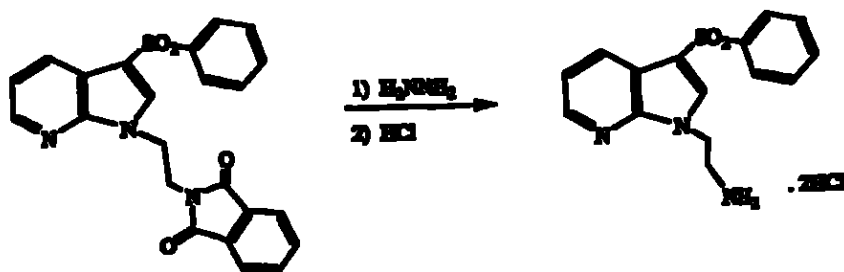


Una solución de 1-(2-cloroetil)-3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3.84 g, 12.0 mmoles) en DMF se trata con ftalato de potasio (2.78 g, 15.0 mmoles), calentado a 115°C durante 16 h, enfriado a temperatura ambiente, diluido con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El residuo resultante se cristaliza a partir de CH₂Cl₂/hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 4.54 g, caracterizado por

análisis RMNH.

EJEMPLO 5

Preparación de diclorhidrato de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etilamina

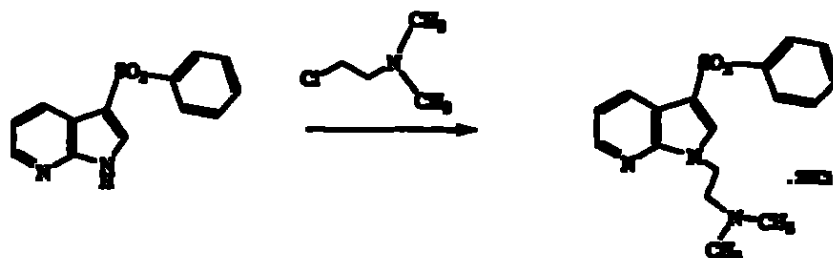


Una solución de 2-[2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (4.54 g, 10.5 mmoles) en dioxano se trata con hidrazina anhidra (8.3 ml, 265 mmoles), se calienta a 50°C durante 3 h, se concentra al vacío, se diluye con agua y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar un residuo de goma transparente. La cromatografía del residuo (metanol:CH₂Cl₂ 1:9) proporciona la amina libre del compuesto del título como una goma transparente. La amina libre se disuelve en etanol, se acidifica con HCl acuoso 2N y se concentra al vacío. La cristalización del residuo resultante a partir de etanol/éter proporciona el compuesto del título como un sólido blanco, 3.20 g, p.f. 195-197°C, caracterizado por espectro de masas y análisis RMNH.

108

EJEMPLO 6

Preparación de diclorhidrato de N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-yl]etil}amina

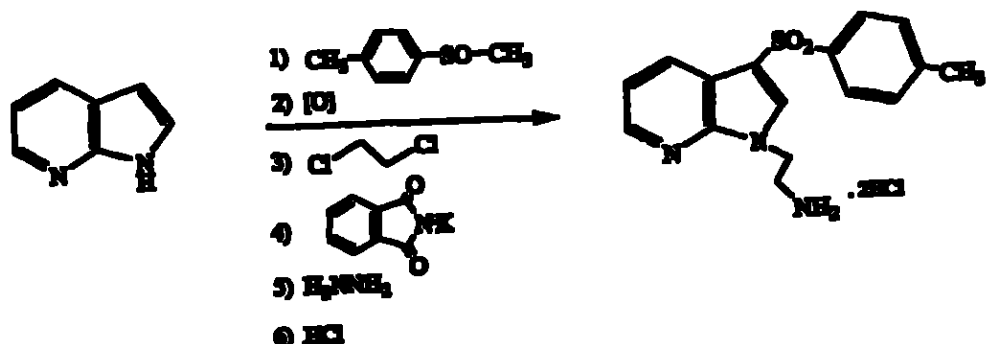


Una solución de 3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (400 mg, 1.55 mmoles) en DMF seca se enfría a 0°C, se trata con hidruro de sodio (60% en aceite, 97 mg, 2.43 mmoles), se agita durante 3 h a 20°C, se enfría a -20°C, se trata con clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)-etilo (336 mg, 2.33 mmoles), se agita a 60°C durante 16 h, se enfría a temperatura ambiente, se suspende con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentra al vacío para proporcionar la amina libre del compuesto del título como una goma amarillenta. La goma se disuelve en etanol, se trata con HCl acuoso 1N y se concentra al vacío. La cristalización del residuo resultante a partir de etanol/éter proporciona el compuesto del título como un sólido canela claro, 111 mg, p.f. 214-217°C, caracterizado por espectro de masas y análisis RMNH.

111.

EJEMPLO 7

Preparación de diclorhidrato de 2-{3-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etilamina



Utilizando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 6 en lo anterior y utilizando 7-azaindol y sulfóxido de metil-p-tolilo como materiales iniciales, se obtiene el producto del título como un sólido blanco, p.f. 215-217°C, caracterizado por espectro de masas y análisis de RMNH.

EJEMPLO 8

Preparación de 3-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina

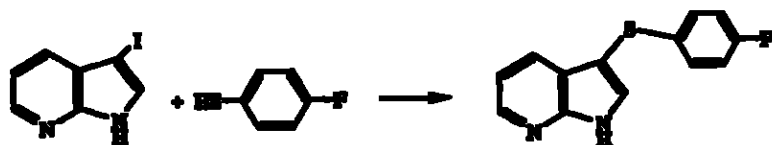


Una solución de 7-azaindol (20.0 g, 169 mmoles) en etanol se trata con yodo (57.9 g, 228 mmoles), yoduro de potasio (37.8 g, 228 mmoles) y NaOH acuoso 1N (204 ml, 204 mmoles). Después de agitar durante 4 h a 20°C la reacción se

diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se concentran al vacío. El residuo resultante se cristaliza a partir de metanol/agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosáceo-blanco, 35.4 g, p.f. 201-204°C, caracterizado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLO 9

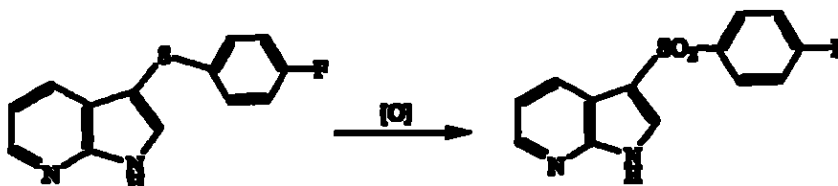
Preparación de 3-[(4-fluorofenil)tio]-1H-pirrol[2,3-b]piridina



Una solución de 3-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (4.0 g, 16.4 mmoles) en DMF se trata con 4-fluorobencenotiol (2.09 ml, 19.7 mmoles), carbonato de potasio (3.40 g, 24.6 mmoles) y yoduro de cobre (4.21 g, 22.1 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 65°C durante 4 h, se enfría, se diluye con NH₄OH acuoso concentrado y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. La cromatografía (metanol:CH₂Cl₂, 1:50) del residuo, seguido por cristalización con metanol/H₂O proporciona el compuesto del título como un sólido blancuzco, 3.56 g, p.f. 183-184°C, caracterizado por espectro de masas y análisis RMN.

EJEMPLO 10

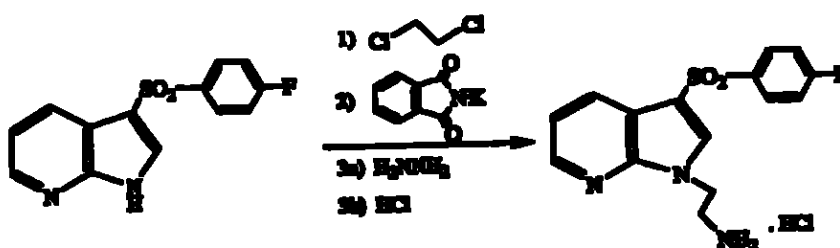
Preparación de 3-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina



Una solución de 3-[(4-fluorofenil)tio]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3.36 g, 13.8 mmoles) en acetona se trata con una solución de NaHCO_3 (2.90 g, 34.5 mmoles) en agua. La reacción después se trata con Oxone^{MR} $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, fabricado por DuPont, Wilmington, DE (25.5 g, 41.4 mmoles), se agita durante 3 h a 20°C, se diluye con agua, se enfría en un baño de hielo y agua y se filtra. La torta de filtro se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 1.73 g, p.f. 212-213°C, caracterizado por espectro de masas y análisis RMN.

EJEMPLO 11

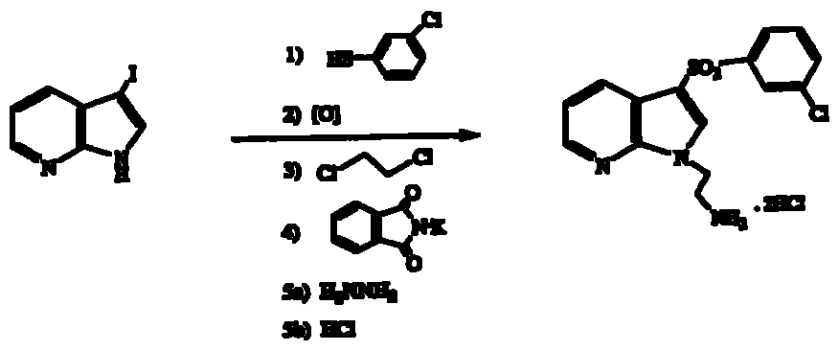
Preparación de clorhidrato de 2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-yl}etilamina



Utilizando esencialmente el mismo procedimiento en los ejemplos 3 a 5 en lo anterior y utilizando 3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina como sustrato, se obtiene el producto del título como un sólido blanco, p.f. 193-197°C, caracterizado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLO 12

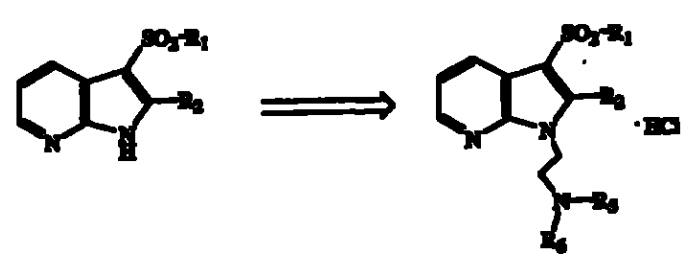
Preparación de diclorhidrato de 2-{3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etilamina



Utilizando esencialmente los mismos procedimientos descritos en lo anterior y utilizando 3-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina y 3-clorobencenotiol como materiales iniciales se obtiene el producto del título como un sólido blanco, p.f. 203-206°C, caracterizado por espectro de masas y análisis RMNH.

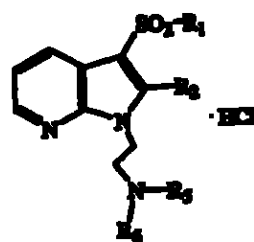
EJEMPLOS 13 A 30

Preparación de clorhidrato de N,N-dimetil-N-(2-{3-[(fenil sustituido)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina



Utilizando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 4, 5 ó 6 en lo anterior o utilizando el método descrito por J. Alvarez-Builla, et al., *Synthetic Communications*, (1991) 21(4), 535-544 y al utilizar el sustrato apropiado de 3-(sulfonilo sustituido)-1H-pirrol[2,3-b]piridina y la haloalquilamina deseada se obtienen los productos que se muestran en la tabla I y se identifican por espectro de masas y análisis RMN.

Tabla 1

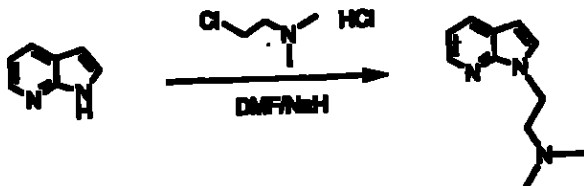


Ejemplo No.	R1	R2	R5	R6	p.f. °C
13	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH ₃	189-192 ^a
14	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH ₃	182-186 ^a
15	1-naftilo	H	CH ₃	CH ₃	203-206
16	1-naftilo	H	H	H	148-170
17	3-F-C ₆ H ₄	H	H	H	202-204
18	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	>250 ^a
19	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH ₃	108-112
20	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH ₃	196-198
21	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	H	H	182-185 ^a
22	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	H	H	179-183
23	2-tienilo	H	H	H	202-204 ^a
24	3,5-diCl-C ₆ H ₃	H	H	H	136-140
25	2-tienilo	H	CH ₃	CH ₃	212-216 ^a
26	3,5-diCl-C ₆ H ₃	H	CH ₃	CH ₃	227-232 ^a
27	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		183-185 ^a
28	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		198-200 ^a
29	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		197-199 ^a
30	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₂ -CH ₂ -OCH ₂ -CH ₂		127-129

* Sal diclorhidrato

EJEMPLO 31

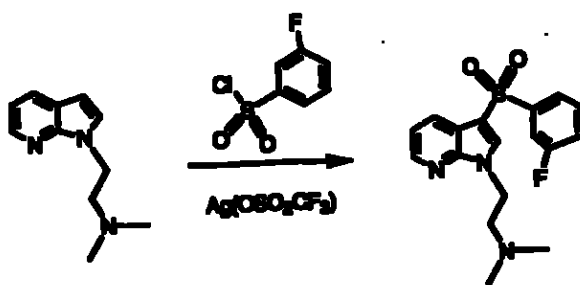
Preparación de N,N-dimetil-N-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)etilamina



Una solución agitada de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (5.00 g, 42.3 mmoles) en DMF a temperatura ambiente se trata con hidruro de sodio 95% en aceite (3.78 g, 150 mmoles). Después de que cesa la producción de gas, la mezcla de reacción se trata con clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (6.40 g, 44.4 mmoles), se agita durante 16 h y se concentra al vacío. El residuo resultante se divide entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite, 6.50 g (81% de rendimiento), identificado por RMNH y por análisis de espectro de masas.

EJEMPLO 32

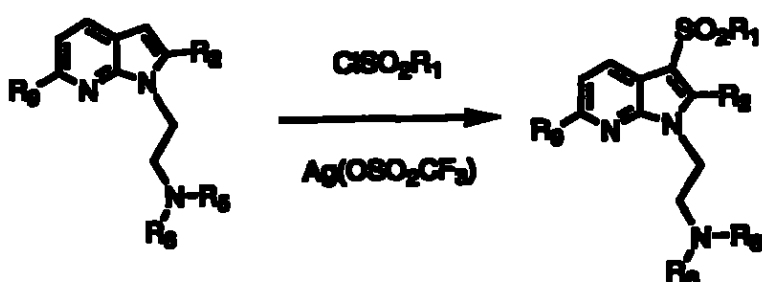
Preparación de diclorhidrato de N-(2-{3-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina de N,N-dimetílico



Una solución agitada de N,N-dimetil-N-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)etil]amina (1.66 g, 8.8 mmoles) en nitrobenceno se trata con cloruro de 3-fluorofenilsulfonilo (1.88 g, 9.7 mmoles) bajo nitrógeno, seguido por trifluorometilsulfonato de plata (2.94 g, 11.4 mmoles), se calienta a 100°C durante 22 h, se enfría y se filtra a través de un tapón de algodón. El filtrado se trata con agua y NaHCO₃ acuoso saturado y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El residuo resultante se somete a cromatografía eluyendo con NH₄OH concentrado:etanol 2:98 para proporcionar la amina libre del compuesto del título como un aceite viscoso el cual solidifica (1.25 g, 41%). La amina libre se disuelve en etanol tibio, se trata con HCl 4M en dioxano y se filtra. La torta de filtro se seca para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo claro, 1.07 g (29% de rendimiento), p.f. 191-192°C, identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

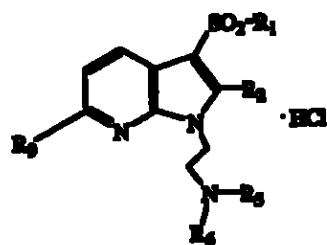
EJEMPLOS 33-56

Preparación de derivados de N-{[2-(3-arilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etil}amina



Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en lo anterior y utilizando el sustrato 1H-pirrol[2,3-b]piridina N1-sustituido, apropiadamente y el cloruro de arilsulfonilo deseado, se obtienen los compuestos que se muestran en la tabla II y se caracterizan por análisis de espectro de masas y RMNH.

Tabla II

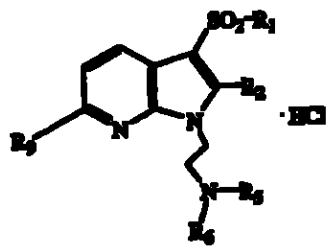


Ejemplo No.	R1	R2	R3	R5	R6	p.f.°C
33	5-Cl-tien-2-ilo	H	H	CH ₃	CH ₃	169-171 ^a
34	6-Cl-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo	H	H	CH ₃	CH ₃	180-182 ^a
35	3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	74-76
36	3-CH ₃ -5-Cl-benzotien-2-ilo	H	H	CH ₃	CH ₃	212-215
37	2,6-diCl-C ₆ H ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	220-222
38	2,5-diCl-C ₆ H ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	230-232 ^a
39	6-Cl-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo	H	H	bencilo	bencilo	140-145 ^b
40	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	CH ₃	195-197
41	C ₆ H ₅	H	Br	CH ₃	CH ₃	182-184
42	C ₆ H ₅	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	217-119
43	C ₆ H ₅	H	Cl	CH ₃	CH ₃	193-195
44	3-CN-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	CH ₃	148-150
45	2-naftilo	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	238-240
46	3-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	158-160

^aSal de clorhidrato

^bEspumas

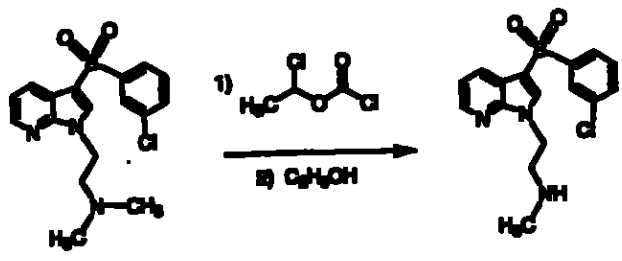
Tabla II. Continuación



Ejemplo No.	R1	R2	R3	R4	R5	p.f.°C
47	3,5-dCl-C ₆ H ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	250-252
48	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	195-197
49	2-tienilo	CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	213-216
50	6-Cl-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	195-199
51	3-F-C ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	185-190
52	1-NAFTILO	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	135-139
53	2,5-dCl-C ₆ H ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	222-224
54	3-CH ₃ -5-Cl-benzotien-2-ilo	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	193-197
55	3-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	210-213
56	5-Cl-tien-2-ilo	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	208-211

EJEMPLO 57

Preparación del clorhidrato de N-(2-{3-[(3-clorofenil) sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)-N-metilamina

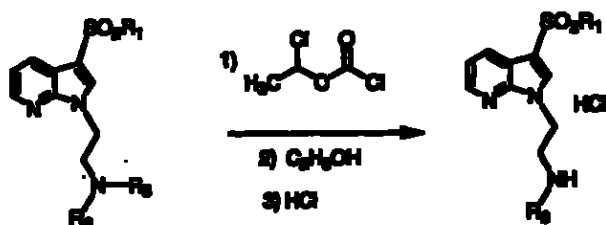


Una solución agitada bajo nitrógeno de N-(2-{3-[(3-clorofenil) sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)-N,N-

dimetilamina (0.540 g, 1.49 mmoles), en 1,2-dicloroetano se trata con 1-cloroformiato de cloroetilo (0.40 ml, 3.7 mmoles), se calienta a temperatura de reflujo durante 2 h, se enfría y se concentra al vacío. El residuo resultante se trata con etanol, se calienta a temperatura de reflujo durante 2 h y se concentra al vacío. Este residuo resultante se somete a cromatografía utilizando NH_4OH concentrado:etanol 2:98 como eluyente, para proporcionar la amina libre del producto del título como un semisólido (311 mg, 60%). La amina libre se disuelve en etanol, se trata con HCl 4M en dioxano y se filtra. La torta de filtro se seca para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo claro, 274 mg (48% de rendimiento), p.f. 263-265°C (descomposición), identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLOS 58 A 62

Preparación de derivados de N-{[2-(3-arilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-yl]etil}amina



Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en lo anterior y utilizando el sustrato apropiado de N-(N,N-aminoalquilo disustituido)-1H-pirrol[2,3-b]piridina, se

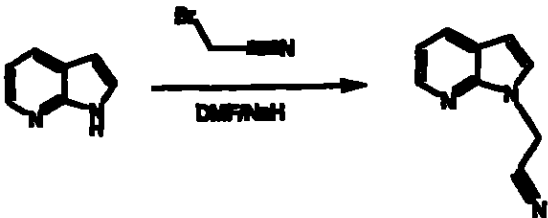
obtienen los compuestos que se muestran en la tabla III y se caracterizan por espectro de masas y análisis RMNH.

Tabla III

Ejemplo No.	R1	R8	p.f. °C
58	6-Cl-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo	CH ₃	182-186 (espumas)
59	3-F-C ₆ H ₄	CH ₃	255-260
60	3-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	231-233
61	6-Cl-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo	CH ₂ C ₆ H ₅	173-175
62	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	244-246

EJEMPLO 63

Preparación de 1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acetonitrilo

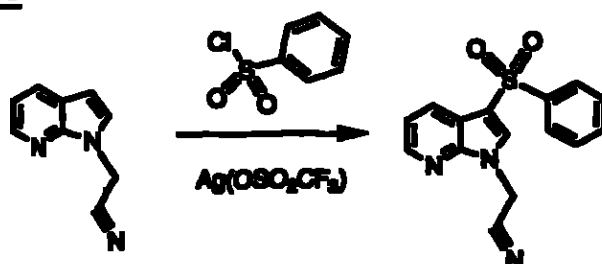


Una solución agitada de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (5.06 g, 42.8 mmoles) en DMF a temperatura ambiente se trata en porciones con hidruro de sodio 95% (1.10 g, 43.5 mmoles). Después de que cesa la producción de gas, la mezcla de reacción se trata con bromoacetonitrilo (3.00 ml, 43.1

mmoles), se agita durante 16 h y se concentra al vacío. El residuo resultante se divide entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío. Este residuo se somete a cromatografía eluyendo con EtOAc:hexanos 1:3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido ceroso, p.f. 77-79°C, identificado por RMNH y análisis de espectro de masas.

EJEMPLO 64

Preparación de 1-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]acetonitrilo

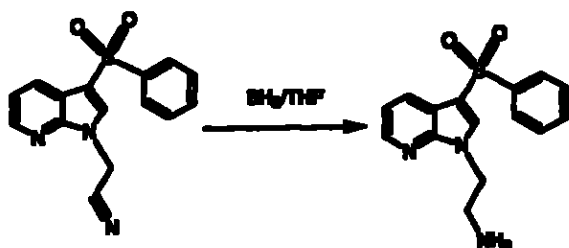


Una solución agitada de 1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acetonitrilo (0.68 g, 4.33 mmoles) en nitrobenzono se trata con cloruro de bencensulfonilo (0.57 ml, 4.4 mmoles) y trifluorometansulfonato de plata (1.50 g, 5.8 mmoles), se calienta a 125°C durante 16 h, se enfría y se divide entre NaHCO_3 acuoso saturado y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío. El residuo resultante se somete a cromatografía eluyendo inicialmente con EtOAc:hexanos 1:4 y después con EtOAc:hexanos 1:2 para proporcionar el compuesto del título como un sólido canela, 0.70 g (54% de rendimiento), p.f. 140-142°C, identificado por espectro de masas y análisis de

RMNH.

EJEMPLO 65

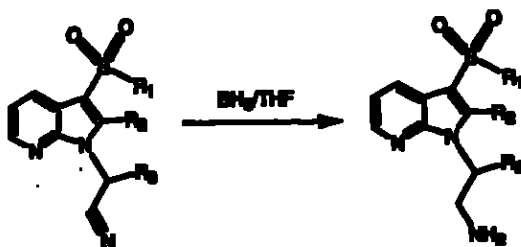
Preparación de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etilamina



Una porción de 1-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]acetonitrilo (0.30 g, 1.00 mmoles), se trata con borano 1.0M en tetrahidrofurano (THF) (4.0 ml, 4.0 mmoles) en porciones de 0.5 ml, a temperatura ambiente, se agita durante 16 h, se trata con 15 ml de HCl 2.0M, se calienta a 100°C durante 2 h, se enfría en un baño de hielo, se trata con NaOH acuoso 2.5M y se extrae con éter. Los extractos se combinan, se secan con MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite, 0.180 g, (60% de rendimiento), identificado por RMNH y análisis de espectro de masas.

EJEMPLOS 66 - 68

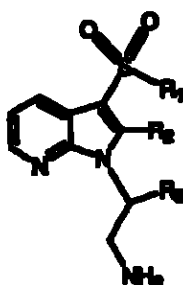
Preparación de los derivados de [3-(arilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]alquilamina



172

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 64 y 65 en lo anterior y utilizando el sustrato apropiado de 3-arilsulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-acetonitrilo, se obtienen los compuestos que se muestran en la tabla IV y se caracterizan por espectro de masas y análisis RMNH.

Tabla IV

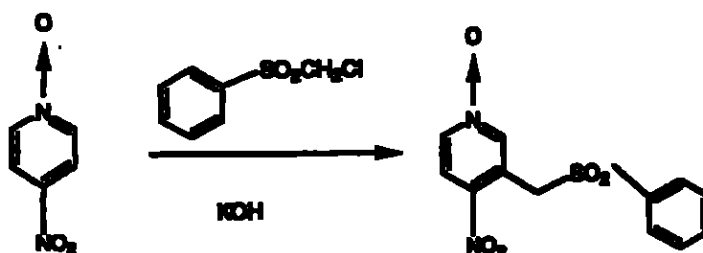


Ejemplo No	R1	R2	R3	p.f. °C
66	6-F-C ₆ H ₄	CH ₃	H	239-241 ^a
67	2-naftilo	H	H	233-238 ^a
68	C ₆ H ₅	H	CH ₃	180-185 ^a

^aClorhidrato

EJEMPLO 69

Preparación de 4-nitro-3-[(fenilsulfonil)metil]-piridin-N-óxido

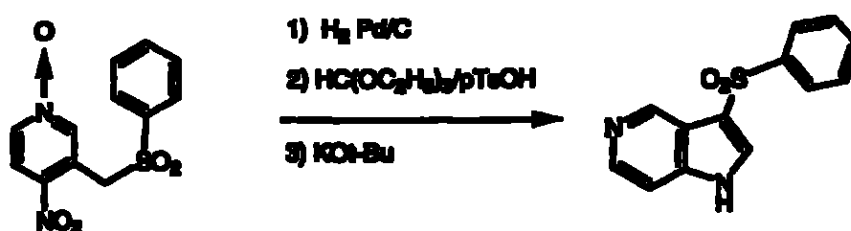


125

Adaptando el procedimiento de MakoSza, et al, Liebigs Ann. Chem., 1984, 8-14, una mezcla agitada de 4-nitropiridin-N-óxido (1.40 g, 10.0 mmoles) y clorometilfenilsulfona (1.92 g, 10.0 mmoles) en 25 ml de DMSO en un baño de agua fría se trata con una solución de KOH (4.0 g, 71 mmoles) en DMSO, se agita durante 45 min, se vierte en ácido clorhídrico 1.0M y agua, y se extrae con CH₂Cl₂. La fase acuosa se filtra y la torta de filtro se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título, 1.20 g (41% de rendimiento). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El sólido húmedo resultante se calienta en etanol:agua en ebullición (4:1) y se filtra. El filtrado se enfría, se concentra y se filtra. Esta torta de filtro se seca al vacío para proporcionar una porción adicional del compuesto del título 0.967 g (74% de rendimiento total), p.f. 219-220°C, identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLO 70

Preparación de 3-fenilsulfonil-1H-pirrol[3,2-c]piridina

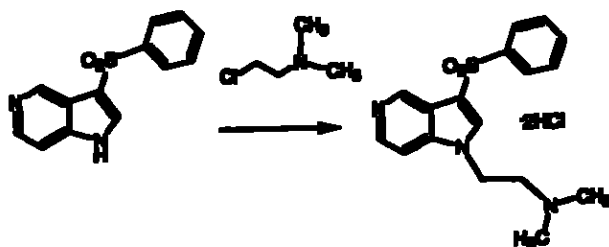


Una mezcla de 4-nitro-3-[(fenilsulfonil)metil]-

piridin-N-óxido (1.43 g, 4.90 mmoles) en metanol se calienta con formiato de amonio (1.54 g, 24.5 mmoles) y 0.50 g de paladio 10% en carbón a 50°C durante 24 h, se trata con formiato de amonio adicional (0.63 g, 10 mmoles), se calienta a reflujo durante 30 h, se enfría y se filtra. El filtrado se concentra al vacío. El residuo resultante se suspende en etanol:agua y se filtra para separar el catalizador residual. Este filtrado se concentra, se enfría y se filtra. La torta de filtro se seca para proporcionar 0.60 g de un sólido canela. Se mezclan 0.55 g de este sólido con ortoformiato de trietilo (1.84 ml, 11.1 mmoles), ácido paratoluensulfónico (pTsOH) monohidratado (42 mg, 0.22 mmoles) y 1,2-dicloroetano, se calienta a reflujo durante 7 h y se concentra al vacío. El residuo resultante se dispersa en tetrahidrofurano, se trata con KO-t-Bu 1.0M en tetrahidrofurano (3.1 ml, 3.1 mmoles), se agita durante 2 h, se trata con NH₄Cl acuoso saturado y agua y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El residuo sólido naranja resultante se somete a cromatografía eluyendo inicialmente con EtOAc, después con EtOAc 10:90 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco, 330 mg (58% de rendimiento), p.f. 261-263°C, identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLO 71

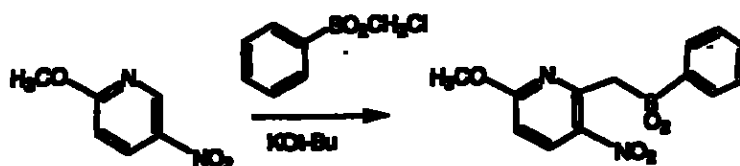
Preparación de diclorhidrato de N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]etilamina}



Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 6 en lo anterior y utilizando 3-fenilsulfonil-1H-pirrol[3,2-c]piridina, temperatura de reacción ambiente y un período de tiempo de reacción 24 h se obtiene el compuesto del título como un sólido blancuzco, p.f. 255-257°C, identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLO 72

Preparación de 6-metoxi-3-nitro-2-[(fenilsulfonil)metil]piridina

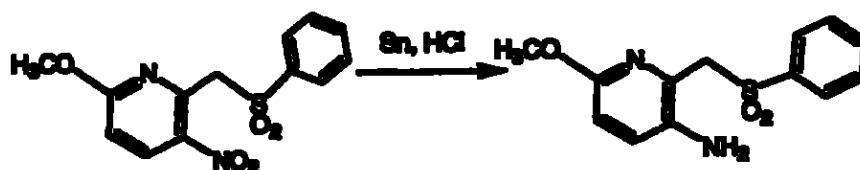


Una solución de KOt-Bu 1M en tetrahidrofurano (50 ml, 50 mmoles), se enfría a -40°C, se trata en porciones con una solución de clorometilsulfona (4.39 g, 23.0 mmoles) y después con una solución de 2-metoxi-5-nitropiridina (3.55 g,

23.0 mmoles) en tetrahidrofurano, se agita durante 45 min a -40°C, se trata con ácido acético glacial (3.0 g, 50 mmoles), y se filtra. La torta de filtro se seca al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido canela, 5.70 g (80% de rendimiento), p.f. 147-149°C, identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLO 73

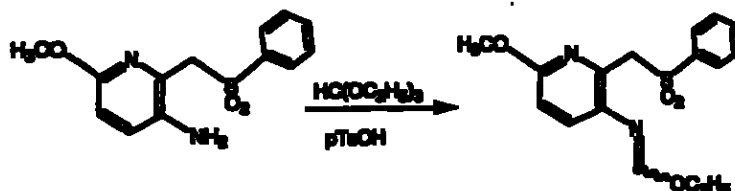
Preparación de 3-amino-6-metoxi-2-[(fenilsulfonil)metil]-piridina



Una mezcla agitada de 6-metoxi-3-nitro-2-[(fenilsulfonil)metil]-piridina (6.17 g, 20.0 mmoles) en metanol y 50 ml de HCl concentrado se trata con tiras delgadas de láminas de estaño (10.0 g, 84.2 mmoles), se calienta a 60°C durante 20 h y se filtra caliente. El filtrado se vierte sobre hielo y NaOH acuoso 2.5N, se agita durante 2.5 h y se filtra. La torta de filtro se seca al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 5.26 g (94%) de rendimiento, identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLO 74

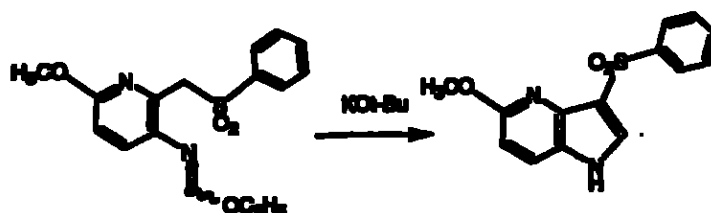
Preparación del éster etílico del ácido N-{6-metoxi-[2-(fenilsulfonil)metil]-piridin-3-il}formimídico



Una mezcla agitada de 3-amino-6-metoxi-2-[(fenilsulfonil)metil]-piridina (2.40 g, 8.62 mmoles) en 20 ml de ortoformiato de trietilo y ácido p-toluensulfónico (pTsOH) monohidratado (0.15 g, 0.788 mmoles) se calienta a 155°C durante 48 h y se concentra al vacío. El residuo resultante se diluye con hexano y se filtra para proporcionar el producto del título como un sólido canela, 2.54 g (88% de rendimiento), identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLO 75

Preparación de 5-metoxi-3-fenilsulfonil-1H-pirrol[3,2-b]-piridina



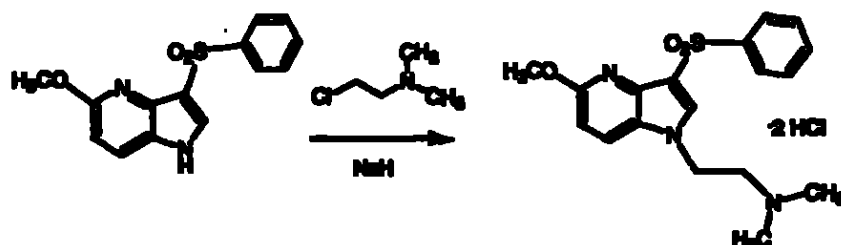
Una solución agitada del éster etílico del ácido N-{6-metoxi-[2-(fenilsulfonil)metil]-piridin-3-il}-formimídico (2.54 g, 7.60 mmoles) en DMSO se trata con KOt-Bu pulverizado

178

(4.50 g, 38.0 mmoles), se agita a temperatura ambiente durante 4 h, se trata con NH_4Cl acuoso 10% y se extrae con EtOAc. Los extractos se combinan, se secan sobre MgSO_4 y se concentra al vacío. El residuo resultante se recrystaliza a partir de EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido canela 0.42 g (19% de rendimiento), p.f. 223-225°C, identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLO 76

Preparación del diclorhidrato de N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]etil}amina

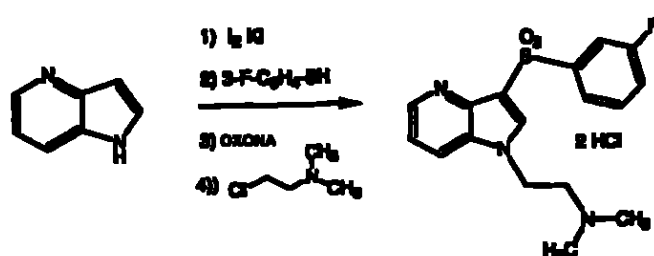


Una solución agitada de 5-metoxi-3-fenilsulfonil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (0.288 g, 1.00 mmoles) en dimetilformamida seca se trata con NaH 95% (0.075 g, 2.97 mmoles), se agita a temperatura ambiente hasta que cesa la producción de gas, se trata con clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (0.200 g, 1.39 mmoles), se agita durante 16 h a 80°C, se concentra al vacío y se divide entre agua y EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío. El residuo resultante se somete a cromatografía eluyendo con EtOAc, y después con $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc}$ 1:9, para

obtener un semisólido (0.216 g, 60% de rendimiento de la amina libre). El semisólido se disuelve en etanol y se trata con HCl 4N en dioxano y se filtra. La torta de filtro se seca y se tritura con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 0.19 g, p.f. 212-214°C, identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

EJEMPLO 77

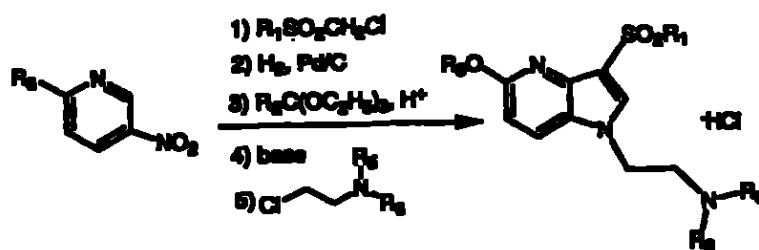
Preparación de diclorhidrato de N,N-dimetil-N-(2-[3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)etil)amina



Utilizando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 6, 8, 9 y 10 anterior y utilizando 1-H-pirrol[3,2-b]piridina como el material inicial, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco, p.f. 163-165°C, identificado por espectro de masas y análisis RMNH.

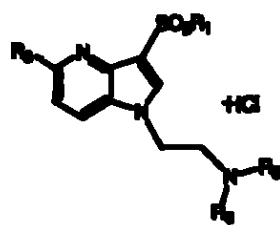
EJEMPLOS 78 - 81

Preparación de derivados de N-(2-[3-(arilsulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)etil)amina



Utilizando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 72-76 en lo anterior y utilizando el material inicial de nitrobenceno sustituido apropiadamente y cloruro de arilsulfonilo y reactivos de cloroetilamina, los compuestos que se muestran en la tabla V se obtienen e identifican por espectro de masas y análisis RMNH.

Tabla V



Ejemplo No.	R1	R8	R5	R6	p.f. °C
78	4-Br-C ₆ H ₄	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	225-226
79	3-F-C ₆ H ₄	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	208-212
80	1-naftilo	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	233-235
81	C ₆ H ₅	Cl	CH ₃	CH ₃	244-246

EJEMPLO 82

Evaluación comparativa de la afinidad de los compuestos de prueba para unirse a 5-HT6

La afinidad de los compuestos de prueba por el receptor de serotonina 5-HT6 se evalúa de la siguiente manera. Se cosechan células HeLa cultivadas que expresan receptores 5-HT6 clonados, y se centrifugan a baja velocidad (1,000 x g)

durante 10.0 min para separar el medio de cultivo. Las células cosechadas se suspenden en medio volumen de solución salina amortiguada con fosfato fisiológica fresca y se vuelven a centrifugar a la misma velocidad. Se repite la operación. Las células recolectadas después se homogeneizan en 10 volúmenes de Tris.HCl 50 mM (pH 7.4) y EDTA 0.5 mM. El homogeneizado se centrifuga a 40,000 x g durante 30 min y se recolecta el precipitado. El sedimento que se obtiene se resuspende en 10 volúmenes de amortiguador Tris.HCl y se vuelve a centrifugar a la misma velocidad. El sedimento final se suspende en un volumen pequeño de amortiguador Tris.HCl y el contenido de proteína tisular se determina en alícuotas de volúmenes de 10-25 µl. Se utiliza albúmina sérica bovina como el estándar en la determinación de proteína de acuerdo con el método descrito en Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265 (1951). Se ajusta el volumen de las membranas celulares suspendidas para proporcionar una concentración de proteína tisular de 1.0 mg/ml de suspensión. La suspensión de membrana preparada (concentrada 10 veces) se separa en alícuotas, en volúmenes de 1.0 ml y se almacena a -70°C hasta que se utiliza 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 µl. A cada pozo se agrega la siguiente mezcla: 80.0 µl de amortiguador de incubación elaborado en amortiguador Tris.HCl

50 mM (pH 7.4) que contiene $MgCl_2$ 10.0 mM y EDTA 0.5 mM y 20 μ l de [^3H]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, disponible de Amersham Life Science), 3.0 nM. La constante de disociación, K_D de [^3H]LSD en el receptor de serotonina 5-HT₆ humano es 2.9 nM, determinado por unión de saturación con concentraciones cada vez mayores de [^3H]LSD. La reacción se inicia mediante la adición final de 100.0 μ l de suspensión de tejido. La unión no específica se mide en presencia de metiotepina 10.0 μ M. Los compuestos de prueba se agregan en un volumen de 20.0 μ l.

Se permite que la reacción se lleve a cabo en la oscuridad durante 120 min a temperatura ambiente, tiempo en el cual el complejo de ligando unido-receptor se separa por filtración en un unifiltro de 96 pozos con un cosechador Packard Filtermate^{MR} 196. El complejo unido retenido en el disco de filtro se permite que seque al aire y se mide la radioactividad en un equipo Packard TopCount^{MR} equipado con seis detectores fotomultiplicadores después de la adición de 40.0 μ l de material de centelleo Microscint^{MR}-20 a cada pozo de poca profundidad. La placa no filtrada se sella por calor y se realiza la cuenta en un equipo Packard TopCount^{MR} con una eficiencia de tritio de 31.0%.

La unión específica al receptor 5-HT₆ se define como la radioactividad total unida menos la cantidad unida en presencia de metiotepina no marcada 10.0 μ M. La unión en presencia de concentraciones variables del compuesto de prueba

se expresa como un porcentaje de la unión específica en ausencia del compuesto de prueba. Los resultados se gravitan como logaritmo % unido versus logaritmo de concentración del compuesto de prueba. El análisis de regresión no lineal de los puntos de datos con un programa asistido por computadora Prism^{MR} proporciona los valores tanto de CI₅₀ como de K_i de los compuestos de prueba con límites de confianza de 95%. Se grafica una línea de regresión lineal de puntos de datos a partir de los cuales se determina el valor CI₅₀ y se determina el valor K_i en base en la siguiente ecuación:

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

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

Utilizando este ensayo, se determinaron los siguientes valores K_i y se compararon con los valores obtenidos por compuestos representativos conocidos para demostrar la unión al receptor 5-HT₆. Los datos se muestran a continuación en la tabla VI, siguiente.

Tabla VI

Compuesto de Prueba	K _i de unión a 5-HT ₆
<u>(Ejemplo No.)</u>	<u>(nM) .</u>
5	6
6	23
7	9

Tabla VI continuación

Compuesto de Prueba <u>(Ejemplo No.)</u>	K_1 de unión a 5-HT ₆ <u>(nM)</u> .
11	22
12	20
13	50
14	2
15	1
16	2
17	6
18	5
19	5
20	11
21	2
22	2
23	9
24	3
25	15
26	4
27	45
28	88
29	158
30	403
32	5

Tabla VI continuación

<u>Compuesto de Prueba</u> <u>(Ejemplo No.)</u>	<u>K_i de unión a 5-HT₆</u> <u>(nM) .</u>
33	4
34	2
35	20
36	102
37	9
38	12
39	212
40	10
41	41
42	39
43	27
44	63
45	10
46	10
47	7
48	2
49	14
50	1
51	3
52	3
53	11
54	94

Tabla VI continuación

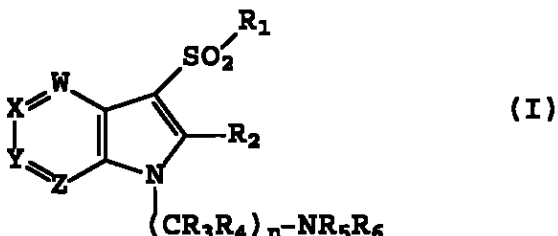
<u>Compuesto de Prueba</u> <u>(Ejemplo No.)</u>	<u>K₁ de unión a 5-HT₆</u> <u>(nM) .</u>
55	4
56	2
57	0.3
58	1
59	1
60	3
61	9
62	1
65	6
66	2
67	24
68	14
76	56
77	200
78	4
79	11
80	2
81	214

<u>Ejemplos Comparativos</u>	Ki de unión de 5-HT ₆
	<u>de (nM)</u>
Clozapina	6.0
Loxapina	41.4
Bromocriptina	23.0
Metiotepina	8.3
Mianserina	44.2
Olanzepina	19.5

Como se puede ver de los resultados que se establecen en lo anterior, los compuestos de la presente invención demuestran afinidad significativa por el receptor 5-HT₆.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



caracterizado porque

W es N o CR₇;

X es N o CR₈;

Y es N o CR₉;

Z es N o CR₁₀, con la condición de que por lo menos uno y un máximo de dos de W, X, Y y Z debe ser N;

n es un número entero de 2, 3, 4 ó 5;

R₁ es un grupo, opcionalmente sustituido, de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, 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 opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan de N, O o S;

R₂ es H, halógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo o heteroarilo, cada uno

opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido, o R_5 y R_6 se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de O, NR_{11} o SO_m ;

R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_{12} , CO_2R_{13} , $CONR_{14}R_{15}$, SO_pR_{16} , $NR_{17}R_{18}$, OR_{19} , COR_{20} o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{16} , R_{19} y R_{20} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_{14} y R_{15} son cada uno independientemente H o un

grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o R_{14} y R_{15} se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo que se selecciona de O, NR_{22} o S;

R_{17} y R_{18} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o R_{17} y R_{18} se pueden tomar junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo que se selecciona de O, NR_{21} o SO_x ;

R_{21} y R_{22} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; y

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

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

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque W o Z es N.

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

141

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_1 es un fenilo opcionalmente sustituido, naftilo o un grupo imidazotiazolilo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o 1-naftilo o 6-cloroimidazo[1,2-b][1,3]tiazol-5-ilo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque W es CR_7 ; X es CR_8 ; e Y es CR_9 .

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque X es CR_8 ; Y es CR_9 ; y Z es CR_{10} .

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R_5 y R_6 son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

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

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R_2 es H.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es uno de los siguientes:

124

142

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]etilamina;

2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il}etilamina;

2-[3-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-(naft-1-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-[3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]etilamina;

2-{3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etilamina;

2-{3-[(2-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il}etilamina;

2-{3-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il}etilamina;

2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il}etilamina;

N,N-dimetil-N-(2-{3[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(naft-1-il)sulfonil]-1H-

145.

pirrol [2,3-b]piridin-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-(2-{3-[(6-cloroimidazo[1,2-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

N,N-dimetil-N-(2-{3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [2,3-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [3,2-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [3,2-b]piridin-1-il}propan-1-amina;

2-{6-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-il}etilamina;

2-{7-cloro-3-[(2-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [2,3-c]piridin-1-il}etilamina;

4-{3-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirrol [3,2-c]piridin-1-il}butan-1-amina;

4-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol [3,2-b]piridin-1-il}butan-1-amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [2,3-c]piridin-1-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-[2-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [3,2-

144

c]piridin-1-il}etil)amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(tien-2-il)-1H-pirrol[2,3-

b]piridin-1-il}etil)amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(naft-1-il)-1H-pirrol[2,3-

b]piridin-1-il}etil)amina;

N,N-dimetil-N-(2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il}etil)amina;

N-metil-N-(2-[3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

N-metil-N-(2-{3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

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

N-metil-N-(2-{3-[(6-cloroimidazo[1,2-b][11,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}etil)amina;

N-metil-N-(2-[3-[(2-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il}etil)amina;

N-metil-N-(2-{3-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il}etil)amina;

N-bencil-N-(2-{3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il}etil)amina;

N,N-dibencil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il]propan-1-amina;

3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

147

145

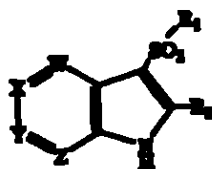
3-[3-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]propan-1-amina;

los estereoisómeros del mismo o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento el cual está caracterizado porque comprende uno de lo siguiente:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



(II)

en donde W, X, Y, Z, R₁ y R₂ son como se describe en lo anterior, con una haloalquilamina de fórmula III



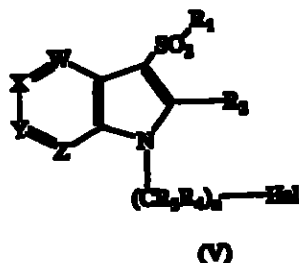
(III)

en donde Hal representa Cl, Br, o I y R₃, R₄, R₅, R₆ y n son como se describe en lo anterior, en presencia de una

148

base, para proporcionar un compuesto de fórmula I; o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)

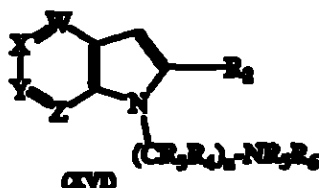


en donde W, X, Y, Z, R₁, R₃, R₄ y n son como se define en la presente y Hal es un halógeno, con un compuesto de fórmula



en donde R₅ y R₆ son como se define en la presente para proporcionar un compuesto de fórmula I; o

c) sulfonilar un compuesto de fórmula XVI:

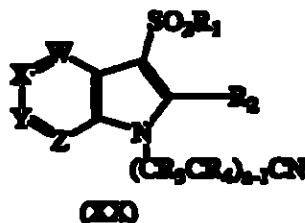


en donde W, X, Y, Z, R₃, R₄, R₅, R₆ y n son como se define en la presente, con un compuesto de fórmula:



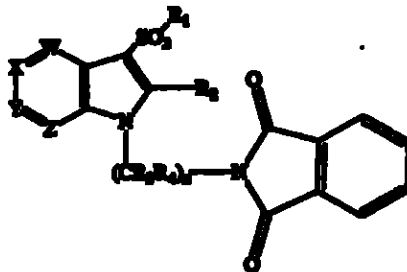
en donde R₁ es como se define en la presente para proporcionar un compuesto de fórmula I; o

d) reducir un compuesto de fórmula XX:



en donde W, X, Y, Z, R₁, R₃, R₄ y n son como se define en la presente, para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula I, en donde R₅ y R₆ son ambos hidrógeno; o

e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



en donde W, X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, n y m son como se define en la presente, con hidrazina, para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula I, en donde R₅ y R₆ son ambos hidrógeno; o

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

148

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9628 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 INVENCION DE PATENTE: 1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILAZAINDOLES COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6 (1-(AMINOALKYL)-3-SULFONYLAZAINDOLES AS 5-HIDROXITRYPTAMINE-6 LIGANDS) a WYETH. Legalizaciones subsiguientes.

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

Para ☒ Solicitud EE.UU.

TRASPASO DE INVENCION

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

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 interés en Estados Unidos y en sus posesiones territoriales

151

y en todos los países en el extranjero, incluidos todos los derechos de reclamar prioridad en la invención titulada:

1-(AMINOALQUIL)-3-SULFONILAZAINDOLES COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6 (1-(AMINOALKYL)-3-SULFONYLAZAINDOLES AS 5-HIDROXITRYPTAMINE-6 LIGANDS)

e inventada por los CEDENTES 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. 60/385502 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.

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.

(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

María Mercedes Uribeochea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

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 Uribeochea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 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. 60/385,502) de fecha 28 de junio de 2002, de Ronald Charles Bernotas, Steven Edward Lenicek y Schuyler A. Antane 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)

LEGALIZACION

María Mercedes Cricóchea
Traductora Juramentada 5
Resolución 10607/81 Minjusticia

153

AP STILLE

(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. A213035

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 DERE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 9628


Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia 6

156

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

290275
Henry Uncoachea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 30 A 11: 22

JEFE DE LEGALIZACIONES
SUCSTA D.D.

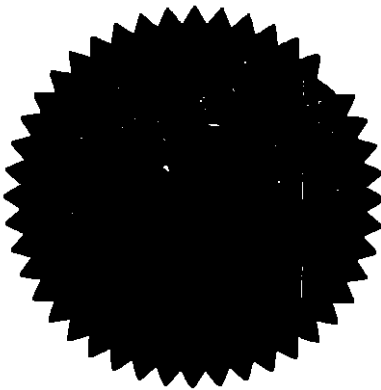
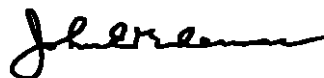
APOSTILLE

(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. A213035
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



155

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. 60/385,502) dated 28 June 2002 from Ronald Charles Bernotas, Steven Edward Lenicek and Schuyler A. Antane to Wyeth, and that the said copy is a true copy of the original.

To be used in Colombia.

Dated this 21st 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 21st 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

158

156

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
-

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-SULFONYLAZAINDOLES 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. 60/385502 filed on: June 4, 2002
(e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

159

157

(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 }
as: Monmouth Junction

On the 28th 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

160

159

Steven Edward Lenick

6-28-02

Steven Edward Lenick

L.S.

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)

ss: Monmouth Junction

County of Middlesex)

On the 28th day of June 2002, Steven Edward Lenick 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.

Date

June 28, 2002

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)

ss: Monmouth Junction

County of Middlesex)

On the 28th 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

161

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
WYETH

REFERENCIA:	Radicación N°	04-120623
	Solicitud internacional	PCT/US03/17466
	Fecha inicio fase nacional	04/01/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1781
	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, **09 DIC. 2004**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044