

97



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-2195

54. TÍTULO

DERIVADOS DE 1-HETEROCICLIARIL-3-SULFONI-
LAFERINDA O ALAINDOL COMO LIGANDOS DE S-
HIDROXITRIPTAMINA-6"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

CID 48764 // 961431454, A61P 25/00

71. SOLICITANTE

XXYETH

DOMICILIO

MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

74. APODERADO

ALICIA LOPEZ RICHARTE
T.P. 53.20

22. BOGOTÁ, D. C.,

13 ENE 2005

202099

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05002175 00000000 Folios: 134
 Fecha (AMD): 2005-01-13 16:28:25
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **WYETH**Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.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: jlcco@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; ELOKDAH,
Hassan, Mahmoud y LI, David, Zenon.Dirección: 106, Wicklow Way, Bridgewater, NJ 08807; 47-08 Quail Ridge Drive,
Plainsboro, NJ 08536; 1487 Merrick Road, Yardley, PA 19067 y 5 Huckleberry
Drive, Princeton, NJ 08540.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2003/022506Fecha: 17/07/03Publicación Internacional No. WO 2004/009600 A1Fecha: 29/01/04

⑥

**Título (54) DERIVADOS DE 1-HETEROCICLIALQUIL-3-SULFONILAZAINDOL O AZAINDOL COMO
LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04A61K31/454; A61P25/00

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

18/07/02

(31) Número de Solicitud

60/398,949

⑨

Comprobante de Pago No. 05-291**Fecha:** Enero 3 de 2005

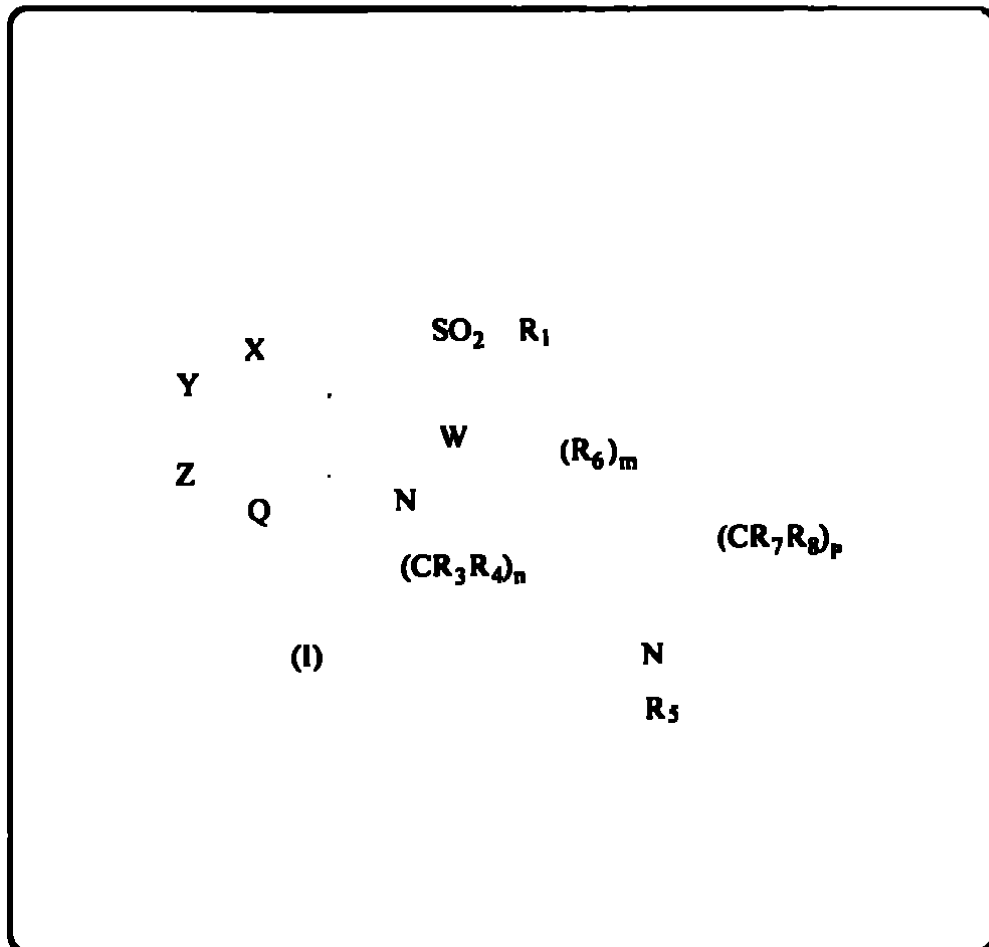
10

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 y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: *Alicia Lloreda Ricaurte*

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05002175 00000000

Folios: 134

Fecha (RDD): 2005-01-13 16:28:25

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 291
FECHA : ENERO 3 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	29723665	03/01/2005	4,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

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 esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

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) 11 NOV 2004

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

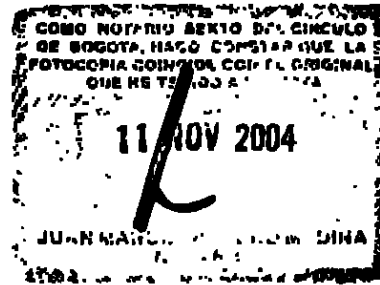
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

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

2004 NOV 10 P 10:40

ucb
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



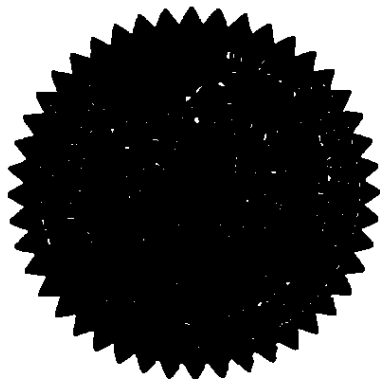
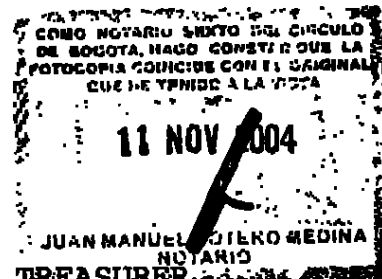
APOSTILLE

(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. 6

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

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

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistír, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

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

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

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

Dado y firmado

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


William H. Calnan
Assistant Secretary 6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es
de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un periodo 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



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Servicios de Tecnología y Soporte

7

Expediente No		No de Follo
Item	65002175 No de unidades	✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: A la Fm		

3

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 AM 101110	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US03/22506	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17/07/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 18/07/2002
Solicitante WYETH UNA CORPORACION DEL ESTADO DE DELAWARE		

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 amina revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

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

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

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

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

4. Respecto al título.

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

5. Respecto al resumen.

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/22506

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D487/04 A61K31/454 A61P25/00		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC 7 C07D A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
Dato CHEM ABS, EPO-Interno, Dato WPI, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 97 49698 A (JUDKINS BRIAN DAVID; SCOPES DAVID IAN CARTER (GB); GLAXO GROUP LTD) 31 de diciembre de 1997 (1997.12.31) reivindicación I	1
A	US 6 187 805 B1 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 de febrero 2001 (2001-02-13) reivindicación I	1-9, 15-21
A	WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) 22 de febrero de 2001 (2001-02-22) reivindicación I	1-9, 15-21
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
9 de diciembre de 2003		16/12/2003
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Wolf, C

CONTINUACIÓN INFORMACIÓN DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla I. 1

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

Continuación de la Casilla I. 1

reivindicaciones Nos: 10-14

Regla 39.1 (iv) PCT- Método de tratamiento terapia del cuerpo humano/animal

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/22506

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.: 10-14
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver siguiente hoja información hoja PCT/ISA/210

- 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:
ver SIGUIENTE INFORMACION hoja PCT/ISA/210

- 3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

- 1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

- 2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

- 3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

- 4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

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

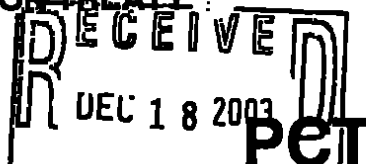
4

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/22506

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9749698	A	31-12-1997	AU	3261097	A	14-01-1998
				AU	3261197	A	14-01-1998
				BR	9709930	A	10-08-1999
				CA	2258753	A1	31-12-1997
				CZ	9804246	A3	12-05-1999
				WO	9749698	A1	31-12-1997
				WO	9749699	A1	31-12-1997
				EP	0912555	A1	06-05-1999
				ID	17052	A	04-12-1997
				JP	2000512648	T	26-09-2000
				KR	2000022041	A	25-04-2000
				NO	985974	A	17-02-1999
				PL	330797	A1	07-06-1999
				TR	9802665	T2	22-03-1999
				HU	9902959	A2	28-05-2000
				ZA	9705431	A	21-12-1998
US	6187805	B1	13-02-2001	GB	2341549	A	22-03-2000
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

INTERNATIONAL COOPERATION TREATY



P 13

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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) 16/12/2003

Applicant's or agent's file reference
 AM101110

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
 PCT/US 03/22506

International filing date
 (day/month/year) 17/07/2003

Applicant
 WYETH A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE

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

Filing of amendments and statement under Article 19:
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Stefan Brell

DOCKETED 2/16/04
 DUE DATE
 STAT DATE
 BY: [Signature]

CC: PRINCETON

CC: PRINCETON

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

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

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

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

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

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

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

How?

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

15

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

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

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

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

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM101110	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 03/22506	International filing date (day/month/year) 17/07/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/07/2002
Applicant WYETH A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

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

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(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.

jk

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/22506

17

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/454 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 49698 A (JUDKINS BRIAN DAVID ; SCOPES DAVID IAN CARTER (GB); GLAXO GROUP LTD) 31 December 1997 (1997-12-31) claim 1	1
A	US 6 187 805 B1 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13) claim 1	1-9, 15-21
A	WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) 22 February 2001 (2001-02-22) claim 1	1-9, 15-21

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

9 December 2003

Date of mailing of the international search report

16/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Wolf, C

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 10-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 10-14

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/22506

19

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.: 10-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

2/2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/22506

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9749698	A	31-12-1997	
		AU 3261097 A	14-01-1998
		AU 3261197 A	14-01-1998
		BR 9709930 A	10-08-1999
		CA 2258753 A1	31-12-1997
		CZ 9804246 A3	12-05-1999
		WO 9749698 A1	31-12-1997
		WO 9749699 A1	31-12-1997
		EP 0912555 A1	06-05-1999
		ID 17052 A	04-12-1997
		JP 2000512648 T	26-09-2000
		KR 2000022041 A	25-04-2000
		NO 985974 A	17-02-1999
		PL 330797 A1	07-06-1999
		TR 9802665 T2	22-03-1999
		HU 9902959 A2	28-05-2000
		ZA 9705431 A	21-12-1998
US 6187805	B1	13-02-2001	
		GB 2341549 A	22-03-2000
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

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de Enero de 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/009600 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 487/04,
A61K 31/454, A61P 25/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/022506

(22) Fecha de Registro Internacional: 17 de Julio de 2003
(17.07.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/396,949 18 de julio de 2002 (18.07.2002) US

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

(72) Inventores: y

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente): BERNOTAS,
Ronald, Charles [US/US]; 106 Wicklow Way, Bridgewater, NJ
08807 (US). LENICEK, Steven, Edward [US/US]; 47-08
Quail Ridge Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). ELOKDAH,
Hassan, Mahmoud [US/US]; 1487 Merrick Road, Yardley, PA
19067 (US). LI, David, Zennan [US/US]; 5 Huckleberry Drive,
Princeton, NJ 08540 (US).

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

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

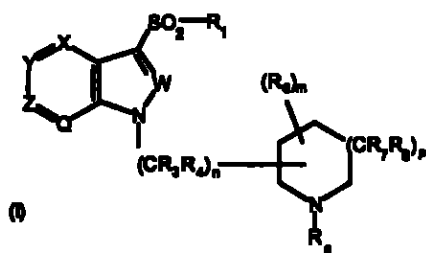
(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente
OAPI (BF,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

Publicado:

- Con reporte de Búsqueda Internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

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

(54) Título: DERIVADOS DE 1-HETEROCICLIALQUIL-3-SULFONILAZAINDOL O AZAINDOL
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 de un
trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado
por el receptor 5-HT6.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 January 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/009600 A1

(51) International Patent Classification: C07D 487/04,
A61K 31/454, A61P 25/00

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

(21) International Application Number:
PCT/US2003/022506

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

(22) International Filing Date: 17 July 2003 (17.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/396,949 18 July 2002 (18.07.2002) US

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

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

(72) Inventors; and

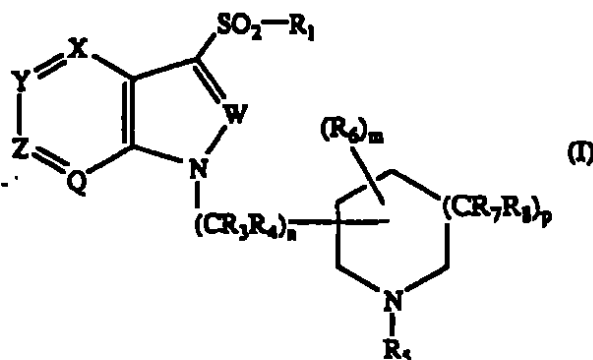
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BERNOTAS,
Ronald, Charles [US/US]; 106 Wicklow Way, Bridge-
water, NJ 08807 (US). LENICEK, Steven, Edward
[US/US]; 47-08 Quail Ridge Drive, Plainsboro, NJ 08536
(US). ELOKDAH, Hassan, Mahmoud [US/US]; 1487
Merrick Road, Yardley, PA 19067 (US). LI, David, Zennan
[US/US]; 5 Huckleberry Drive, Princeton, NJ 08540 (US).

Published:

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

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

(54) Title: 1-HETEROCYCLYLALKYL-3-SULFONYLAZAINDOLE OR -AZAINDAZOLE DERIVATIVES AS 5-HYDROX-
YTRYPTAMINE-6 LIGANDS



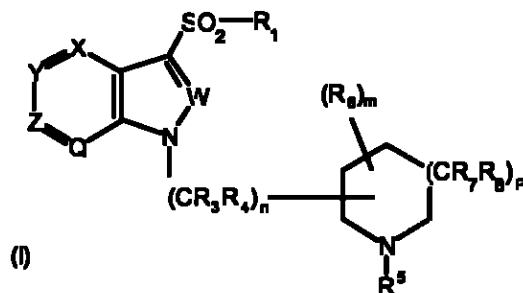
(57) Abstract: The present invention provides a compound
of formula (I) and the use thereof for the treatment of a central
nervous system disorder related to or affected by the 5-HT6
receptor.

WO 2004/009600 A1

**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 CR₂;

X es N o CR₉;

Y es N o CR₁₀;

Z es N o CR₁₁;

Q es N o CR₁₂ con la condición de que al menos uno y

no más de X, Y, Z y Q deben ser N;

R₁ es un grupo alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₇, arilo, o heteroarilo o un sistema anular bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en la cabeza de puente y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

R₂ es H, halógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno sustituido opcionalmente;

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

R_5 es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 ,
5 cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_6 es un grupo alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6 cada uno opcionalmente sustituido;

10 R_7 y R_8 son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6 cada uno opcionalmente sustituido;

m y n son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1, 2 ó 3;

15 p es 0 o un número entero de 1 a 2;

R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_{13} , CO_2R_{14} , $CONR_{15}R_{16}$, SO_xR_{17} , $NR_{18}R_{19}$, OR_{20} , COR_{21} o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , arilo o heteroarilo
20 cada uno opcionalmente sustituido;

R_{13} , R_{14} , R_{17} y R_{21} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

25 R_{15} , R_{16} , R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente H

26

o un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido o R_{15} y R_{16} o R_{18} y R_{19} pueden ser tomados junto con el átomo al cual se encuentran unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de

5 O, NR_{22} o SO_q ;

R_{20} es un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloheteroarilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

x y q son cada uno independientemente 0 o un número

10 entero de 1 ó 2; y

R_{22} es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o

15 los estereoisómeros de los mismos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 0 ó 1.

3. El compuesto de conformidad con la

20 reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R_5 es H o metilo.

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

25 5. El compuesto de conformidad con cualquiera de

27

las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque p es 0 ó 1.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el grupo piperidinilo está unido en la posición 3 del anillo piperidina o el grupo pirrolidinilo está unido en la posición 2 del anillo de pirrolidina.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque m es 0.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque Q es N.

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

3-(fenilsulfonil)-1-[[2R]-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-[[2S]-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(4-metilfenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

6-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

5 6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

5-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

10 3-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

15 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

20 6-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

5-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

25 3-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-fluoro-1-(piperidin-2-

- ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-1-(piperidin-
2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-
5 pirazolo[4,3-b]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-
pirazolo[4,3-c]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;
10 3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-
pirazolo[3,4-c]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-
pirazolo[3,4-b]piridina;
6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-
15 1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
4-cloro-2-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-
ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-
ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
20 6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-
ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-c]piridina;
1-(piperidin-3-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-
25 pirrolo[2,3-b]piridina;

- 3- (2-piridinilsulfonil) -1- (pirrolidin-3-ilmetil) -
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
- 1- (piperidin-3-ilmetil) -3- (2-tienilsulfonil) -1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;
- 5 1- (piperidin-2-ilmetil) -3- (2-tienilsulfonil) -1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;
- 3- (fenilsulfonil) -1-piperidin-3-il-1H-pirazolo[4,3-
b]piridina;
- 3- [(2-fluorofenil) sulfonil] -1-pirrolidin-3-il-1H-
10 pirazolo[4,3-b]piridina;
- 1- (1-metilpiperidin-4-il) -3- (fenilsulfonil) -1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;
- 1- (1-fenetilpirrolidin-3-il) -3- (fenilsulfonil) -1H-
pirrolo[3,2-c]piridina;
- 15 1-piperidin-4-il-3- (2-piridilsulfonil) -1H-pirrolo
[2,3-c]piridina;
- 1-piperidin-3-il-3- (2-tienilsulfonil) -1H-
pirrolo[3,2-b]piridina;
- 1-pirrolidin-3-il-3- (3-tienilsulfonil) -1H-
20 pirrolo[3,2-b]piridina;
- 1- [(1-bencilpirrolidin-2-il)metil] -3-
(fenilsulfonil) -1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- 3- (fenilsulfonil) -1- (pirrolidin-2-ilmetil) -1H-
pirrolo[2,3-b]piridina;
- 25 1- [(1-bencilpirrolidin-2-il)metil] -3- (3-

fluorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina;

3-(3-fluorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-(3-
5 clorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina;

3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1
H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-(3-clorofenilsulfonil)-1-[(1-metilpirrolidin-2-
il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

10 3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-
il)sulfonil]-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-
b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-
il)sulfonil]-1-(1-metilpiperidin-3-il))-1H-pirrolo[2,3-

15 b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-
il)sulfonil]-1-(piperidin-3-il))-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(6-clorotien-2-il)sulfonil]-1-(pirrolidin-2-
ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; o un estereoisómero de
20 los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los
mismos.

10. Un método para el tratamiento de un trastorno
del sistema nervioso central relacionado con o afectado por
el receptor de 5-HT6 en un paciente que necesita del mismo,
25 caracterizado porque comprende administrar al paciente una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

15 13. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el trastorno es seleccionado del grupo que consiste de: trastorno del déficit de la atención; trastorno compulsivo obsesivo; y retiro de drogas, alcohol, o adicción a la nicotina.

14. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el trastorno es apoplejía o trauma de la cabeza.

20 15. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 16. La composición de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque tiene un compuesto de

fórmula I donde n es 0 ó 1.

17. La composición de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque tiene un compuesto de la fórmula I, donde R₁ es un grupo fenilo o imidazotiazolilo
5 opcionalmente sustituido y R₅ es H o metilo.

18. La composición de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque tiene un compuesto de fórmula I donde p es 0 ó 1 y el grupo piperidinilo está unido
10 a la posición 3 del anillo de piperidina o el grupo pirrolidinilo está unido a la posición 2 del anillo de pirrolidina.

19. La composición de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque tiene un compuesto de fórmula I seleccionado de los siguientes:

15 3-(fenilsulfonil)-1-[[2R]-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-[[2S]-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina;

20 3-[(4-metilfenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina;

6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

25 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-

- 1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
6-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
5 6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
5-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
10 3-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
15 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
20 6-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
5-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
25

3-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-fluoro-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

5 3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

10 3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

15 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

4-cloro-2-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

20 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

25 1-(piperidin-3-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-

- pirrolo[2,3-b]piridina;
3-(2-piridinilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
1-(piperidin-3-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-
5 pirazolo[4,3-b]piridina;
1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazolo[4,3-
b]piridina;
10 3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-pirrolidin-3-il-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;
1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;
1-(1-fenetilpirrolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
15 pirrolo[3,2-c]piridina;
1-piperidin-4-il-3-(2-piridilsulfonil)-1H-pirrolo
[2,3-c]piridina;
1-piperidin-3-il-3-(2-tienilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-b]piridina;
20 1-pirrolidin-3-il-3-(3-tienilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-b]piridina;
1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-
(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-
25 pirrolo[2,3-b]piridina;

34

1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina;

3-(3-fluorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

5 1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-(3-clorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina;

3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

10 3-(3-clorofenilsulfonil)-1-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

15 3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1-(piperidin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

20 3-[(6-clorotien-2-il)sulfonil]-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

los estereoisómeros de los mismos; y

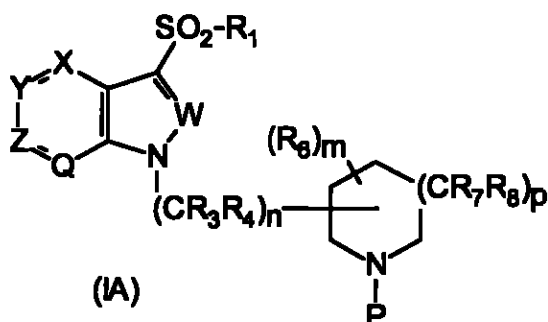
las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1,

46

caracterizado porque comprende uno de los siguientes:

(b) desproteger un compuesto de formula (IA)



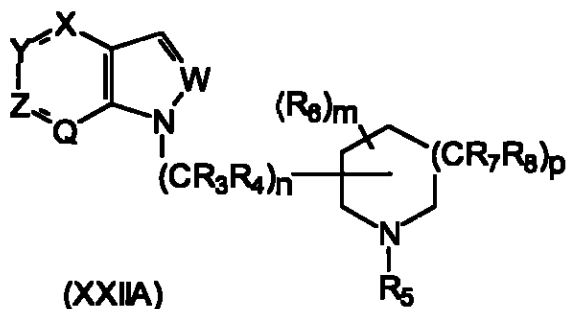
donde W, X, Y, Z, Q, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ y m, n y q son como se definen en la reivindicación 1 y P es un grupo protector; para dar la amina libre correspondiente de fórmula I donde R₅ es H; o

(b) alquilar un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 donde R₅ es H con un agente alquilante de fórmula



donde L' es un grupo saliente y R₅ es como se define en la reivindicación 1, diferente de H; o

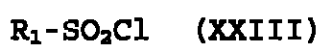
(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



donde R₅ es como se define en la reivindicación 1 exceptuando hidrógeno, y W, X, Y, Z, Q, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ y

4/

m, n y q son como se definen en la reivindicación 1; con un compuesto de fórmula (XXIII):



donde R_1 es como se define en la reivindicación 1, en presencia de un ácido de Lewis, (por ejemplo, trifluorometansulfonato de plata) para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I); o

(d) convertir un compuesto básico de fórmula (I) a una sal de adición de ácido o viceversa;

o

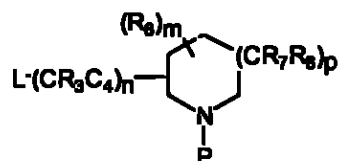
(e) aislar un isómero de un compuesto de fórmula (I) de una mezcla de isómeros.

21. Un proceso 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, el proceso se caracteriza porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



donde W, X, Y, Z y Q son como se describieron aquí anteriormente con un compuesto azacíclico protegido de fórmula III

dr

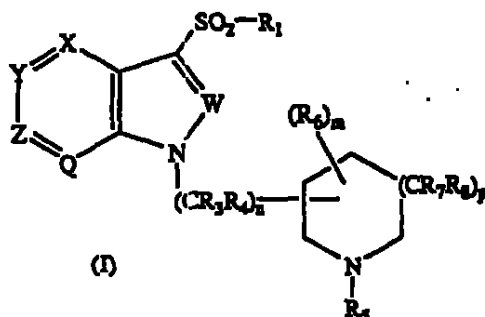


(III)

5 donde L representa un grupo saliente; P representa
un grupo protector y R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, n, m y p son como se
describieron aquí anteriormente en presencia de una primera
base para dar la amina protegida de fórmula I; y tal amina
desprotegida para dar el compuesto de fórmula I donde R₅ es H
10 opcionalmente del compuesto alquilado de fórmula I con un
compuesto R₅-L', donde L' es un grupo saliente en presencia
de una segunda base.

CLAIMS:

1. A compound of formula I



wherein

W is N or CR₂;

X is N or CR₈;

Y is N or CR₁₀;

Z is N or CR₁₁;

Q is N or CR₁₂ with the proviso that at least one and not more than two of X, Y, Z and Q must be N;

R₁ is an optionally substituted C₁-C₈alkyl, C₃-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-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₃-C₇cycloalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

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

R₅ is H or a C₁-C₈alkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈alkynyl, C₃-C₇cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R₆ is a C₁-C₆alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₂-C₈alkenyl or C₂-C₈alkynyl group each optionally substituted;

R₇ and R₈ are each independently H or a C₁-C₆alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₂-C₈alkenyl or C₂-C₈alkynyl group each optionally substituted;

m and n are each independently 0 or an integer of 1, 2 or 3;

p is 0 or an integer of 1 or 2;

42

- R_9 , R_{10} , R_{11} and R_{12} are each independently H, halogen, CN, OCO_2R_{13} , CO_2R_{14} , $CONR_{15}R_{16}$, SO_2R_{17} , $NR_{18}R_{19}$, OR_{20} , COR_{21} or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
- 5 R_{13} , R_{14} , R_{17} and R_{21} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
- R_{15} , R_{16} , R_{18} and R_{19} are each independently H or an optionally substituted C_1 - C_4 alkyl group or R_{15} and R_{16} or R_{18} and R_{19} may be taken together
- 10 with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-membered ring optionally containing another heteroatom selected from O, NR_{22} or SO_q ;
- R_{20} is a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
- 15 x and q are each independently 0 or an integer of 1 or 2; and
- R_{22} is H or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; or the stereoisomers thereof or the pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 20 2. A compound according to claim 1 wherein n is 0 or 1.
3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R_5 is H or methyl.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R_1 is an
- 25 optionally substituted phenyl or imidazothiazolyl group.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein p is 0 or 1.
6. A compound according to claim 5 wherein the piperidiny group is
- 30 attached in the 3-position of the piperidine ring or the pyrrolidiny group is attached in the 2-position of the pyrrolidine ring.
7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein m is 0.

43

43

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein Q is N.

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

- 3-(phenylsulfonyl)-1-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 5 3-(phenylsulfonyl)-1-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 6-bromo-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;
 4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
 7-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;
 10 6-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;
 6-chloro-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-
 c]pyridine;
 6-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;
 5-chloro-3-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-
 15 c]pyridine;
 3-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-6-fluoro-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-
 c]pyridine;
 3-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-6-methoxy-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-
 b]pyridine;
 20 4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 7-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;
 6-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;
 6-chloro-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-
 c]pyridine;
 25 6-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 5-chloro-3-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-
 c]pyridine;
 3-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-6-fluoro-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-
 b]pyridine;
 30 3-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-6-methoxy-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-
 c]pyridine;
 3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
 3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

46

- 3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine;
3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
6-bromo-3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine;
5 4-chloro-2-methyl-3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
7-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;
6-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;
1-(piperidin-2-ylmethyl)-3-(2-pyridinylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine;
10 1-(piperidin-3-ylmethyl)-3-(2-pyridinylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
3-(2-pyridinylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;
1-(piperidin-3-ylmethyl)-3-(2-thienylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
1-(piperidin-2-ylmethyl)-3-(2-thienylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
3-(phenylsulfonyl)-1-piperidin-3-yl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
15 3-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-1-pyrrolidin-3-yl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
1-(1-phenethylpyrrolidin-3-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine;
1-piperidin-4-yl-3-(2-pyridylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;
1-piperidin-3-yl-3-(2-thienylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;
20 1-pyrrolidin-3-yl-3-(3-thienylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;
1-[(1-benzylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
1-[(1-benzylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-(3-fluorophenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-
pyridine;
25 3-(3-fluorophenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
1-[(1-benzylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-(3-chlorophenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-
pyridine;
3-(3-chlorophenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
3-(3-chlorophenylsulfonyl)-1-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]
30 b]pyridine;
3-[(6-chlorimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

- 3-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
3-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
5 3-[(6-chlorothien-2-yl)sulfonyl]-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
or a stereoisomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 10. A method for the treatment of a central nervous system disorder related to or affected by the 5-HT₆ receptor in a patient in need thereof which comprises providing to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 9 or a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

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

20 13. A method according to claim 11 wherein said disorder is selected from the group consisting of: attention deficit disorder; obsessive compulsive disorder; and withdrawal from drug, alcohol or nicotine addiction.

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

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

30 16. A composition according to claim 15 having a formula I compound wherein n is 0 or 1.

46

17. A composition according to claim 16 having a formula I compound wherein R₁ is an optionally substituted phenyl or imidazothiazolyl group and R₅ is H or methyl.

5 18. A composition according to claim 17 having a formula I compound wherein p is 0 or 1 and the piperidinyl group is attached in the 3-position of the piperidine ring or the pyrrolidinyl group is attached in the 2-position of the pyrrolidine ring.

10 19. A composition according to claim 15 having a formula I compound selected from one of the following:

3-(phenylsulfonyl)-1-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

3-(phenylsulfonyl)-1-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

15 6-bromo-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;

4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;

7-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;

6-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;

6-chloro-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-

20 c]pyridine;

6-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;

5-chloro-3-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-

c]pyridine;

3-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-6-fluoro-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-

25 c]pyridine;

3-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-6-methoxy-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-

b]pyridine;

4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

7-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;

30 6-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;

6-chloro-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-

c]pyridine;

6-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

47

47

- 5-chloro-3-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;
3-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-6-fluoro-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;
5 3-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-6-methoxy-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine;
3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;
3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
10 3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine;
3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine;
6-bromo-3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine;
4-chloro-2-methyl-3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
15 7-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;
6-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;
1-(piperidin-2-ylmethyl)-3-(2-pyridinylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine;
1-(piperidin-3-ylmethyl)-3-(2-pyridinylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
3-(2-pyridinylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;
20 1-(piperidin-3-ylmethyl)-3-(2-thienylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
1-(piperidin-2-ylmethyl)-3-(2-thienylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
3-(phenylsulfonyl)-1-piperidin-3-yl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
3-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-1-pyrrolidin-3-yl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine;
25 1-(1-phenethylpyrrolidin-3-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine;
1-piperidin-4-yl-3-(2-pyridylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine;
1-piperidin-3-yl-3-(2-thienylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;
1-pyrrolidin-3-yl-3-(3-thienylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine;
1-[(1-benzylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
30 3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
1-[(1-benzylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-(3-fluorophenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridine;
3-(3-fluorophenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

48

1-[(1-benzylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-(3-chlorophenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridine;

3-(3-chlorophenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

3-(3-chlorophenylsulfonyl)-1-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

3-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

3-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

3-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

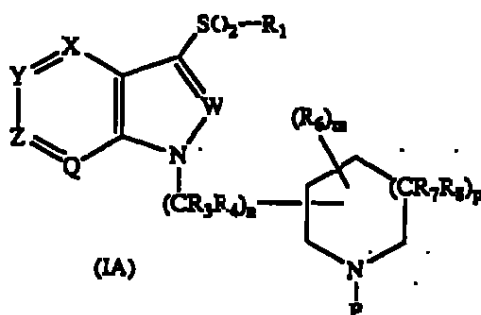
3-[(6-chlorothien-2-yl)sulfonyl]-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

the stereoisomers thereof; and

the pharmaceutically acceptable salts thereof.

20. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in claim 1 which comprises one of the following:

(b) deprotecting a compound of formula (IA):



wherein W, X, Y, Z, Q, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ and R₈ and m, n and q are as defined in claim 1 and P is a protecting group; to give the corresponding free amine of formula I

wherein R₅ is H; or

(b) alkylating a compound of formula I as defined in Claim 1 wherein R₅ is H with an alkylating agent of formula

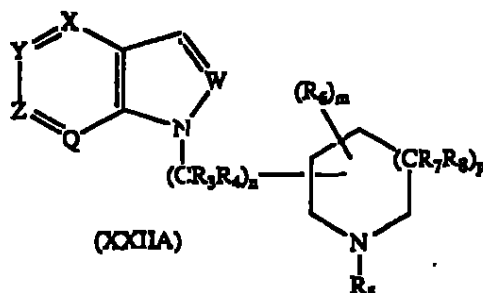


wherein L' is a leaving group and R_5 is as defined in Claim 1 other than H;

or

(c) reacting a compound of formula

5



wherein R_5 is as defined in Claim 1 excepting hydrogen, and W, X, Y, Z, Q, R_3 , R_4 , R_6 , R_7 and R_8 and m, n and q are as defined in claim 1; with a compound of formula

10 (XXIII):



wherein R_1 is as defined in Claim 1, in the presence of a Lewis acid, (e.g., silver trifluoromethanesulfonate) to give a corresponding compound of formula (I)

or

15

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

or

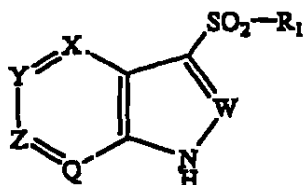
(e) isolating an isomer of a compound of formula (I) from a mixture of isomers.

20

21. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in claim 1 or a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises reacting a compound of formula II

25

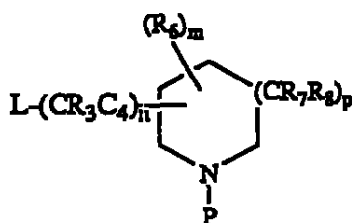
50



(II)

wherein W, X, Y, Z and Q are described hereinabove with a protected azacyclic compound of formula III

5



(III)

wherein L represents a leaving group; P represents a protecting group and R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , n, m and p are as described hereinabove in the presence of a first base to give the protected amine of formula I; and deprotecting said amine to give the compound of formula I wherein R_5 is H optionally alkylating said formula I compound with a compound, R_5-L' , wherein L' is a leaving group in the presence of a second base.

10

3/3

51

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM101110	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/US 03/22506	<table style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%;">Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17.07.2003</td><td style="width: 50%;">Fecha de prioridad (día/mes/año) 18.07.2002</td></tr></table>	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17.07.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 18.07.2002																						
Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17.07.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 18.07.2002																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC , C07D487/04																									
Solicitante WYETH UNA CORPORACION DEL ESTADO DE DELAWARE....																									
1. Este informe 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>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.																									
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%;"><tr><td style="width: 5%;">I</td><td style="width: 5%;">☒</td><td>Bases del Reporte</td></tr><tr><td>II</td><td>☐</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>III</td><td>☒</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</td></tr><tr><td>IV</td><td>☐</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>V</td><td>☒</td><td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td></tr><tr><td>VI</td><td>☐</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>VII</td><td>☐</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>VIII</td><td>☐</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table>		I	☒	Bases del Reporte	II	☐	Prioridad	III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases del Reporte																							
II	☐	Prioridad																							
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.																							
IV	☐	Falta de unidad de invención																							
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																							
VI	☐	Ciertos documentos citados																							
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																							
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																							
Fecha de presentación de la demanda 27.01.2004	Fecha de terminación de este reporte 25.05.2004																								
Nombre y dirección de IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Wolf, C Teléfono No.+49 89 2399-8285																								

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (Enero 2004)

54

I. Bases del Reporte

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

1-35 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números.:

1-21 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:

63

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 10-14 con respecto a la aplicabilidad industrial

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 10-14 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

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

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

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-21
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-21
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-9, 15-21
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

ver hoja separada

1. Los siguientes documentos son citados en el Reporte de Búsqueda Internacional:

D1: WO 97 49698 A (JUDKINS BRIAN DAVID; SCOPES DAVID IAN CARTER (GB); GLAXO GROUP LTD) 31 Diciembre 1997 (1997-12-31)

D2: US-B1-6 187 805 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 Febrero 2001 (2001-02-13)

D3: WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) 22 Febrero 2001 (2001-02-22).

La materia objeto reclamada parece ser novedosa e implicar una actividad inventiva (Artículos 33(2) y 33(3) del PCT), (Recuadro V).

D1 describe agentes antitrombóticos los cuales difieren estructuralmente de los compuestos reclamados en que el anillo A en D1 no contiene un átomo de N en el anillo como se reclama en la presente solicitud.

D2 describe ligandos receptores de 5-HT que difieren estructuralmente de los compuestos reclamados en la misma proporción que los compuestos de D1 en que R4 de acuerdo a D2 es diferente del sustituyente correspondiente en los compuestos como se reclama.

D3 describe ligandos receptores de 5-HT los cuales difieren estructuralmente de los compuestos reivindicados dado que R de acuerdo a D3 no contiene un grupo sulfonilo y la condición en D3 indica que para R es de fórmula II como en la presente solicitud, R1 es SO₂Ar y el grupo sulfonilo en esta posición no está presente en los compuestos reclamados en la presente solicitud.

2. El problema técnico subyacente a la presente solicitud fue proporcionar compuestos adicionales útiles como ligandos receptores de 5-HT₆.

Un experto en la técnica no habría arribado a los compuestos reivindicados sin una actividad inventiva. se considera que D3 es la técnica anterior más cercana. La modificación estructural de los compuestos reivindicados cuando se compara con los compuestos de la técnica anterior parece ser mayor y no obviamente derivable de las enseñanzas de la técnica anterior.

3. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 10-14 sobre la cuestión de si son

55

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL -Hoja Separada

Solicitud Internacional No. PCT/US03/22506

aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones de uso de un compuesto de tratamientos médicos, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido por su primer uso en el tratamiento médico y el uso de ese compuesto para la elaboración de un medicamento para la elaboración de un tratamiento médico novedoso.

Las reivindicaciones 10-14 se relacionan con materia objeto considerada por esta autoridad cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no se formula opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT), (Recuadro III).

56

PCT

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

Applicant's or agent's file reference AM101110	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US 03/22506	International filing date (day/month/year) 17.07.2003	Priority date (day/month/year) 18.07.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D487/04		
Applicant WYETH A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE		
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 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 27.01.2004	Date of completion of this report 25.05.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Wolf, C Telephone No. +49 89 2399-8285 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/22506**

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

1-35 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 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 03/22506**

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

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 10-14 in respect of industrial applicability

because:

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

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

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

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

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9, 15-21
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

1. The following documents are cited in the International Search Report:

D1: WO 97 49698 A (JUDKINS BRIAN DAVID ;SCOPES DAVID IAN CARTER (GB); GLAXO GROUP LTD) 31 December 1997 (1997-12-31)
D2: US-B1-6 187 805 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13)
D3: WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) 22 February 2001 (2001-02-22).

The subject matter claimed appears to be novel and to involve an inventive step (Articles 33(2) and 33(3) PCT), (Box V).

D1 discloses antithrombotic agents which differ structurally from the claimed compounds in that the ring A in D1 does not contain an N-ring atom as claimed in the present application.

D2 discloses 5-HT receptor ligands which differ structurally from the claimed compounds in the same portion as the compounds of D1 and in that R4 according to D2 is different from the corresponding substituent in the compounds as claimed.

D3 discloses 5-HT receptor ligands which differ structurally from the claimed compounds in that R according to D3 does not contain a sulphonyl group and the proviso in D3 indicates that for R being of formula II as in the present application, R1 is SO₂Ar and the sulphonyl group on this position is not present in the compounds as claimed in the present application.

2. The technical problem underlying the present application was the provision of further compounds useful as 5-HT₆ receptor ligands.

A person skilled in the art would not have arrived at the claimed compounds without inventive ingenuity. D3 is considered to be the closest prior art. The structural modification of the claimed compounds when compared to the prior art compounds appears to be major and not obviously derivable from the prior art teaching.

3. For the assessment of the present claims 10-14 on the question whether they are

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US03/22506

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.

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

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

DERIVADOS DE 1-HETEROCICLIALQUIL-3-SULFONILAZAINDOL O
AZAINDOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y el uso del mismo para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor 5-HT₆.

10

DERIVADOS DE 1-HETER CICLIALQUIL-3-SULFONILAZAINDOL O
AZAINDOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6

Esta invención se relaciona con derivados de
5 1-heterociclolalquil-3-sulfonilazaindol o azaindazol
útiles como ligandos de 5-hidroxitriptamina-6, con
procesos para su preparación, métodos de tratamiento
usando los mismos y con composiciones farmacéuticas
que los contienen.

10 Los receptores de serotonina (5-
hidroxitriptamina) (5-HT) juegan un papel crítico en
muchas funciones fisiológicas y del comportamiento en
humanos y animales. Esas funciones son mediadas a
través de varios receptores de 5-HT distribuidos a
15 través del cuerpo. Existen ahora aproximadamente
quince diferentes subtipos de receptor de 5-HT humana
que han sido clonados, muchos con papeles bien
definidos en humanos. Uno de los subtipos de receptor de 5-HT
más recientemente identificados es el receptor de 5-HT₆,
20 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,
25 47-56). El receptor es un receptor acoplado a la proteína G

(GPCR) acoplado positivamente a la adenilato ciclasa (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. Biochemical Biophysical Research Communications 1993, 193, 268-276). El receptor se encuentra casi exclusivamente en las áreas del sistema nervioso central (CNS) tanto en ratas como en humanos. En estudios de hibridación *in situ* del receptor de 5-HT₆ en cerebro de rata usando ARNm indican la localización principal en áreas de proyección de 5-HT incluyendo el estrato, nucleocáustico, nucleoolfatorio y formación hipocámpica (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 de 5-HT₆ en humanos basados en los efectos directos y sobre indicaciones de estudios científicos disponibles. Esos estudios incluyen la localización del receptor, la afinidad de los ligandos con actividad conocida *in vivo*, y varios estudios animales conducidos hasta ahora.

Un uso terapéutico potencial de los moduladores de la función del receptor del 5-HT₆ es el mejoramiento del conocimiento y memoria en enfermedades humanas como la enfermedad de Alzheimer. Los altos niveles de receptor encontrados en estructuras importantes en el procencéfalo, incluyendo el núcleo caudado/putamen, hipocampo, núcleo

acústico y corteza sugieren un papel del receptor en la memoria y conocimiento puesto que se sabe que esas áreas 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 del receptor 5-HT6 conocidos de mejorar la transmisión colinérgica también es apoyada por el uso cognoscitivo potencial (Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. British Journal of Pharmacology, 1999, 126 (7), 1537-1542). Estudios han encontrado que un antagonista selectivo de 5-HT6 conocido incrementa significativamente los niveles de glutamato y aspartato en la corteza frontal sin elevar los niveles de noradrenalina, dopamina o 5-HT. Se sabe que esta elevación selectiva de neuroquímicos está implicada en la memoria y conocimiento sugiriendo fuertemente un papel de los ligandos de 5-HT6 en el conocimiento (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. British Journal of Pharmacology, 2000, 130 (1), 23-26). Estudios de memoria y aprendizaje en animales con un antagonista de 5-HT6 selectivo encontraron algunos efectos positivos (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. Society of Neuroscience, Abstracts 2000, 26, 680).

Un uso terapéutico potencial relacionado de los ligandos de 5-HT6 es el tratamiento de trastornos del déficit

de la atención (ADD, también conocido como Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad o ADHD) tanto en niños como en adultos. Debido a que los antagonistas de 5-HT6 parecen mejorar la actividad de la vía nigroestriatal de la dopamina y debido a que la ADHD ha sido ligada a anormalidades en el núcleo caudal (Ernst, 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 atenuar los trastornos de déficit de atención.

Estudios iniciales que examinan la afinidad de varios ligandos del CNS con utilidad terapéutica conocida o una fuerte semejanza estructural con fármacos conocidos sugieren un papel de los ligandos de 5-HT6 en el tratamiento de la esquizofrenia y depresión. Por ejemplo, la clozapina (un antipsicótico clínico efectivo) tiene alta afinidad por el subtipo del receptor de 5-HT6. También, varios antidepresivos tienen una alta afinidad por el receptor y también 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* en ratas indican que los moduladores de 5-HT6 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del movimiento incluyendo la epilepsia (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. British Journal of Pharmacology 1999, 127 Proc. Supplement 131 P 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. British Journal of Pharmacology 2000, 130 (7), 1606-1612).

5 Tomados juntos, los estudios anteriores sugieren fuertemente que los compuestos que son moduladores del receptor de 5-HT₆, es decir, ligandos, pueden ser útiles para indicaciones terapéuticas incluyendo: el tratamiento de enfermedades asociadas con un déficit en la memoria, conocimiento, y aprendizaje como la enfermedad de Alzheimer y 10 el trastorno de déficit de atención; el tratamiento de trastornos de personalidad como la esquizofrenia; el tratamiento de trastornos del comportamiento; por ejemplo, ansiedad, depresiones y trastornos compulsivos obsesivos; el 15 tratamiento del movimiento o trastornos motores como la enfermedad de Parkinson y epilepsia; el tratamiento de enfermedades asociadas con neurodegeneración como la apoplejía o trauma de cabeza; o retiro de la adicción de drogas incluyendo la adicción de la nicotina, alcohol y otra 20 sustancias de abuso.

Por lo tanto, un objetivo de esta invención es proporcionar compuestos que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de una variedad de trastornos del sistema nervioso central relacionados con o afectados por 25 el receptor de 5-HT₆.

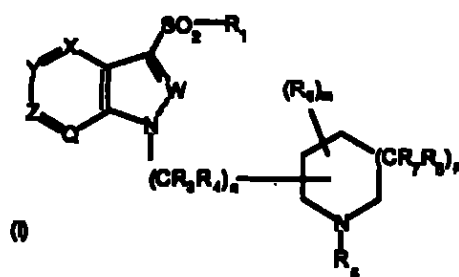
Otro objetivo de esta invención es proporcionar métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central relacionados con o afectados por el receptor de 5-HT₆.

Una característica de esta invención es que los compuestos proporcionados también pueden ser usados para estudiar y dilucidar mejor el receptor de 5-HT₆.

Esos y otros objetivos y características de la invención se volverán más evidentes por la descripción detallada expuesta aquí posteriormente.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de 1-heterociclilalquil-3-sulfonilazaíndol o -azaindazol de fórmula I



donde

W es N o CR₂;

X es N o CR₉;

Y es N o CR₁₀;

Z es N o CR₁₁;

Q es N o CR₁₂ con la condición de que al menos uno y no más de dos de X, Y, Z y Q deben ser N;

R₁ es un grupo alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₇, arilo, o heteroarilo o un sistema anular bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en la cabeza de puente y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

R₂ es H, halógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno sustituido opcionalmente;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₅ es H o un grupo alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R₆ es un grupo alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, alquenilo de C₂-C₆ o alquinilo de C₂-C₆ cada uno opcionalmente sustituido;

R₇ y R₈ son cada uno independientemente H o alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, alquenilo de C₂-C₆ o alquinilo de C₂-C₆ cada uno opcionalmente sustituido;

m y n son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1, 2 ó 3;

p es 0 o un número entero de 1 a 2;

5 R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_{13} , CO_2R_{14} , $\text{CONR}_{15}R_{16}$, SO_xR_{17} , $\text{NR}_{18}R_{19}$, OR_{20} , COR_{21} o un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino de $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_7$, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

10 R_{13} , R_{14} , R_{17} y R_{21} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino de $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

15 R_{15} , R_{16} , R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido o R_{15} y R_{16} o R_{18} y R_{19} pueden ser tomados junto con el átomo al cual se encuentran unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de O, NR_{22} o SO_q ;

R_{20} es un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino de $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

20 x y q son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 ó 2; y

25 R_{22} es H o un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino de $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o

71

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

La presente invención también proporciona métodos y composiciones útiles para el tratamiento terapéutico de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor de 5-HT₆.

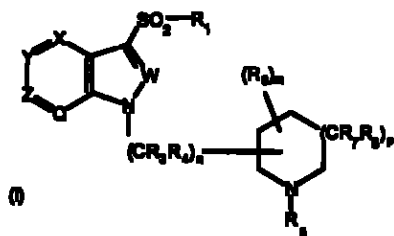
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El receptor de 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT₆) es uno de los receptores más recientes identificados por clonación molecular. Su capacidad para unirse a una amplia gama de compuestos terapéuticos usados en psiquiatría, acoplada con su distribución intrigante en el cerebro ha estimulado un interés significativo en compuestos novedosos que son capaces de interactuar con o afectar al receptor. Se han efectuado esfuerzos significativos por comprender el posible papel del receptor de 5-HT₆ en psiquiatría, disfunción cognoscitiva, función y control motor, memoria, humor y similares. Hasta ahora, los compuestos que demuestran la afinidad de unión por el receptor de 5-HT₆ son buscados con ahínco como ayuda en el estudio del receptor de 5-HT₆ y como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de trastornos 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.

De manera sorprendente, ahora se ha encontrado que

76

los derivados de 1-heterociclilalquil-3-sulfonilazaindol y-
 azaindazol de fórmula I demuestra la afinidad por la 5-HT6.
 De manera ventajosa, los derivados de azaindol y azaindazol
 pueden ser usados como agentes terapéuticos efectivos para el
 tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (CNS)
 asociados con o afectados por el receptor de 5-HT6. En
 consecuencia, la presente invención proporciona derivados de
 1-heterociclilalquil-3-sulfonilazaindol y azaindazol de fórmula I



donde

W es N o CR_2 ;

X es N o CR_9 ;

Y es N o CR_{10} ;

Z es N o CR_{11} ;

Q es N o CR_{12} con la condición de que al menos uno y

no más de dos de X, Y, Z y Q deben ser N;

R_1 es un grupo alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente
 sustituido, cicloalquilo de C_3 - C_7 , arilo, o heteroarilo o un
 sistema anular bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros
 opcionalmente sustituido que tienen un átomo de N en la
 cabeza de puente y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3

heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

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

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

R_5 es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquénilo de C_2-C_6 , alquínilo de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno
10 opcionalmente sustituido;

R_6 es un grupo alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , alquénilo de C_2-C_6 o alquínilo de C_2-C_6 cada uno opcionalmente sustituido;

R_7 y R_8 son cada uno independientemente H o alquilo
15 de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , alquénilo de C_2-C_6 o alquínilo de C_2-C_6 cada uno opcionalmente sustituido;

m y n son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1, 2 ó 3;

p es 0 o un número entero de 1 a 2;

20 R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_{13} , CO_2R_{14} , $CONR_{15}R_{16}$, SO_xR_{17} , $NR_{18}R_{19}$, OR_{20} , COR_{21} o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquénilo de C_2-C_6 , alquínilo de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

25 R_{13} , R_{14} , R_{17} y R_{21} son cada uno independientemente H

74

o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_{15} , R_{16} , R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente H
5 o un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido o R_{15} y R_{16} o R_{18} y R_{19} pueden ser tomados junto con el átomo al cual se encuentran unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de O, NR_{22} o SO_q ;

10 R_{20} es un grupo alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloheteroarilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

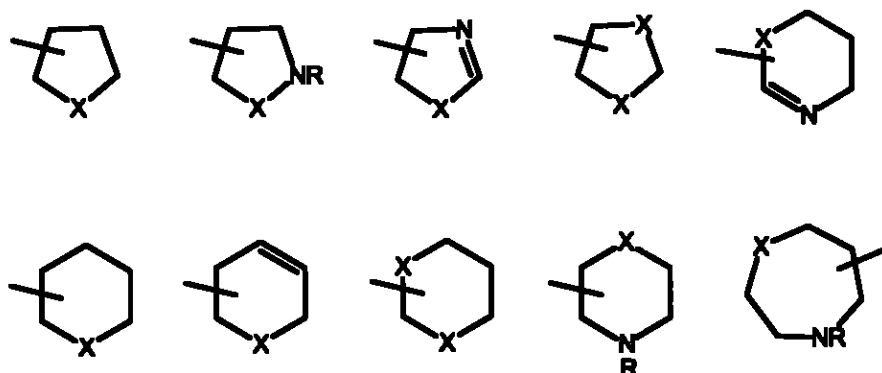
x y q son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 ó 2; y

15 R_{22} es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o

20 los estereoisómeros de los mismos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se usa en la especificación y en las reivindicaciones, el término halógeno designa a F, Cl, Br o I y el término cicloheteroalquilo designa a un sistema anular de cicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2
25 heteroátomos, los cuales pueden ser el mismo o diferentes,

seleccionados de N, O o S y que opcionalmente contiene un enlace doble. Los ejemplos de sistemas anulares de cicloheteroalquilo incluidos en el término como se designa aquí son los siguientes anillos donde X es NR, O o S; y R es H o un sustituyente opcional como se describe más adelante:



10

De manera similar, como se usa en la especificación y en las reivindicaciones, el término heteroarilo designa a un sistema anular aromático de cinco a diez miembros que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de N, O o S. Esos sistemas anulares heteroarilos incluyen al pirrolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo o similares. El término arilo designa un sistema anular aromático carbocíclico, por ejemplo, de 6-14 átomos de carbono, como el fenilo, naftilo, antracenilo o similares. El término haloalquilo como se usa aquí designa un grupo C_nH_{2n+1} que tiene de uno a $2n+1$ átomos de

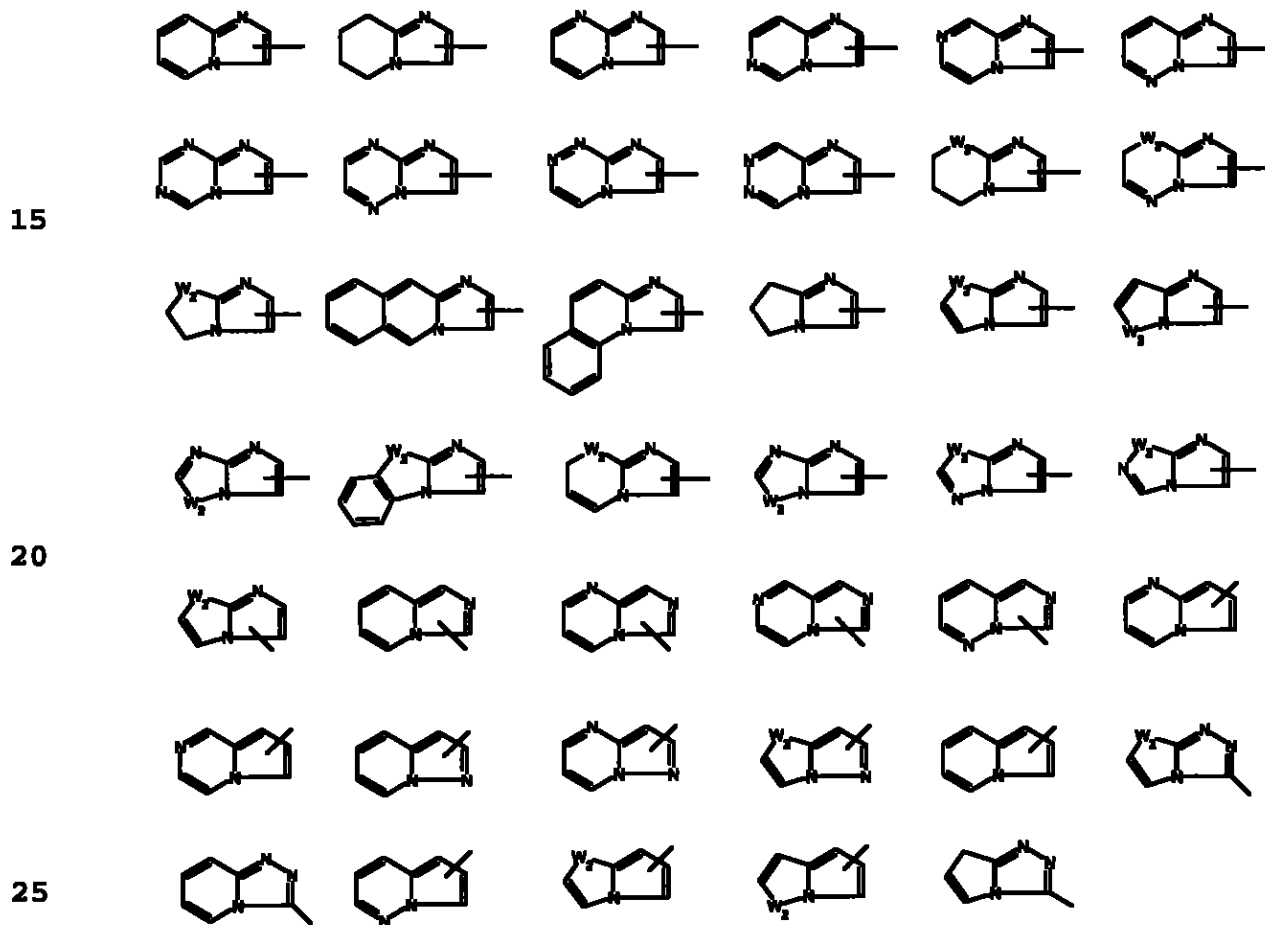
20

25

halógeno los cuales pueden ser el mismo o diferentes y el término haloalcoxi como se usa aquí designa a un grupo OC_nH_{2n+1} que tiene de uno a $2n+1$ átomos de halógeno los cuales pueden ser el mismo o diferentes.

5 Los ejemplos de sistemas anulares bicíclicos o tricíclicos de 8 a 13 miembros que tienen un átomo de N en una cabeza de puente y que opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S incluidos en el término como se designa aquí son los siguientes

10 sistemas anulares donde W es NR, O o S; y R es H o un sustituyente opcional como se describe más adelante:



En la especificación y las reivindicaciones, cuando los términos como alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o sistema anular bicíclico o tricíclico de 5 8 a 13 miembros que tienen átomo de N en una cabeza de puente son designados como opcionalmente sustituidos, los grupos sustituyentes que están opcionalmente presentes pueden ser uno o más de aquellos empleados de manera acostumbrada en el desarrollo de compuestos farmacéuticos o la modificación de 10 esos compuestos para influir su estructura/actividad, persistencia, absorción, estabilidad u otra propiedad benéfica. Los ejemplos específicos de esos sustituyentes incluyen átomos de halógeno, grupos nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, 15 amino, alquilamino, dialquilamino, formilo, alcoxi carbonilo, carboxilo, alcanoilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo o cicloalquilo, preferiblemente átomos de halógeno o grupos 20 alquilo inferior o alcoxi inferior. Típicamente, pueden estar presentes 0-3 sustituyentes. Cuando cualquiera de los sustituyentes anteriores representa o contiene un grupo sustituyente alquilo, por ejemplo, alcoxi, alcanoilo, éste puede ser lineal o ramificado y puede contener hasta 12, 25 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 como el ácido fosfórico, sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, cítrico, maleico, malónico, mandélico, succínico, fumárico, acético, láctico, nítrico, sulfónico, p-toluensulfónico, metan sulfónico o similar.

Los compuestos de la invención incluyen ésteres, carbamatos u otras formas de profármacos convencionales, las cuales en general, son derivados funcionales de los compuestos de la invención y que son convertidos fácilmente a la entidad activa de la invención *in vivo*. De manera correspondiente, el método de la invención abarca el tratamiento de varias condiciones descritas aquí anteriormente con un compuesto de fórmula I o con un compuesto el cual no es descrito específicamente, pero el cual tras la administración, se 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 tras la introducción de esos compuestos en un sistema biológico.

Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diaestereómeros, atropoisómeros e

isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más efectivo o puede exhibir efectos benéficos cuando esté enriquecido en relación a otros estereoisómeros o cuando esté separado de los otros estereoisómeros. Adicionalmente, el experto en la técnica sabe como separar, enriquecer o preparar selectivamente los estereoisómeros. En consecuencia, la presente invención comprende compuestos de fórmula I, los estereoisómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa o enantioméricamente pura.

En los compuestos de la invención:

Un ejemplo de n es 0 ó 1.

R₅ puede ser por ejemplo H o metilo.

R₁ es por ejemplo un grupo fenilo o imidazotiazolilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de p son 0 ó 1, por ejemplo, donde el grupo piperidinilo está unido en la posición 3 del anillo de piperidina o el grupo pirrolidinilo está unido en la posición 2 del anillo de pirrolidina.

Un ejemplo de m es 0.

Q puede ser por ejemplo N.

Los compuestos preferidos de la invención son

et

aquellos compuestos de fórmula I donde n es 0 ó 1. También se prefieren aquellos compuestos de fórmula I donde R₅ es H o metilo. Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde R₁ es un grupo fenilo o imidazotiazolilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos más preferidos de la invención son aquellos de fórmula I donde n es 0 ó 1 y p es 0 ó 1. Otro grupo de compuestos más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I donde n es 0 ó 1 y m es 0. Los compuestos de fórmula I más preferidos son aquellos compuestos donde n es 0 ó 1; p es 0 ó 1; y el grupo piperidinilo está unido en la posición 3 del anillo de piperidina o el grupo pirrolidinilo está unido a la posición 2 del anillo de pirrolidina.

Los ejemplos de compuestos preferidos de fórmula I incluyen:

3-(fenilsulfonil)-1-[[2R]-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-[[2S]-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(4-metilfenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

5 6-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-
4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

10 5-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

3-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-fluoro-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-1-(piperidin-
4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

15 4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

20 6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-
ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

6-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-
ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-
2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

25 5-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-

ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

3-[(2-clorofenil) sulfonil]-6-fluoro-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

5 3-[(2-fluorofenil) sulfonil]-6-metoxi-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

10 3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;

15 3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

4-cloro-2-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

20 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

25 1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

1 - (piperidin-3-ilmetil) - 3 - (2-piridinilsulfonil) - 1H-
pirrolo[2,3-b]piridina;

3 - (2-piridinilsulfonil) - 1 - (pirrolidin-3-ilmetil) -
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

5 1 - (piperidin-3-ilmetil) - 3 - (2-tienilsulfonil) - 1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

1 - (piperidin-2-ilmetil) - 3 - (2-tienilsulfonil) - 1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

10 3 - (fenilsulfonil) - 1-piperidin-3-il-1H-pirazolo[4,3-
b]piridina;

3 - [(2-fluorofenil)sulfonil] - 1-pirrolidin-3-il-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

1 - (1-metilpiperidin-4-il) - 3 - (fenilsulfonil) - 1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

15 1 - (1-fenetilpirrolidin-3-il) - 3 - (fenilsulfonil) - 1H-
pirrolo[3,2-c]piridina;

1-piperidin-4-il-3 - (2-piridilsulfonil) - 1H-pirrolo
[2,3-c]piridina;

20 1-piperidin-3-il-3 - (2-tienilsulfonil) - 1H-
pirrolo[3,2-b]piridina;

1-pirrolidin-3-il-3 - (3-tienilsulfonil) - 1H-
pirrolo[3,2-b]piridina;

1 - [(1-bencilpirrolidin-2-il)metil] - 3 -
(fenilsulfonil) - 1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

25 3 - (fenilsulfonil) - 1 - (pirrolidin-2-ilmetil) - 1H-

pirrolo[2,3-b]piridina;

1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina;

5 3-(3-fluorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-(3-clorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina;

3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

10 3-(3-clorofenilsulfonil)-1-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

15 3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1-(1-metilpiperidin-3-il))-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1-(piperidin-3-il))-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

20 3-[(6-clorotien-2-il)sulfonil]-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

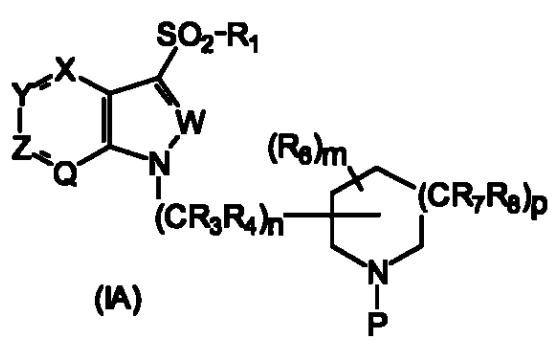
o un estereoisómero de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Esta invención también proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (I), proceso el cual comprende

uno de los siguientes:

(a) desproteger un compuesto de formula (IA)

5



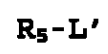
(IA)

10

Donde W, X, Y, Z, Q, R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 y m, n y q son como se definen aquí y p es un grupo protector; para dar la amina libre correspondiente de fórmula I donde R_5 es H; o

(b) alquilar un compuesto de fórmula I como se define aquí donde R_5 es H con un agente alquilante de fórmula

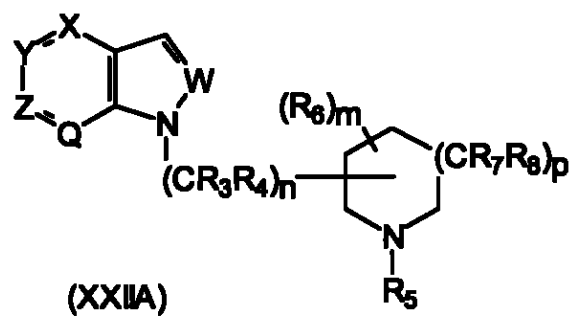
15



donde L' es un grupo saliente y R_5 es como se define aquí, diferente de H; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



(XXIIA)

25

donde R_5 es como se define aquí exceptuando

hidrógeno, y W, X, Y, Z, Q, R₃, R₄, R₅, R₇ y R₈ y m, n y q son como se definen aquí; con un compuesto de fórmula (XXIII):



5 donde R₁ es como se define aquí, en presencia de un ácido de Lewis, (por ejemplo, trifluorometansulfonato de plata) para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I);
o

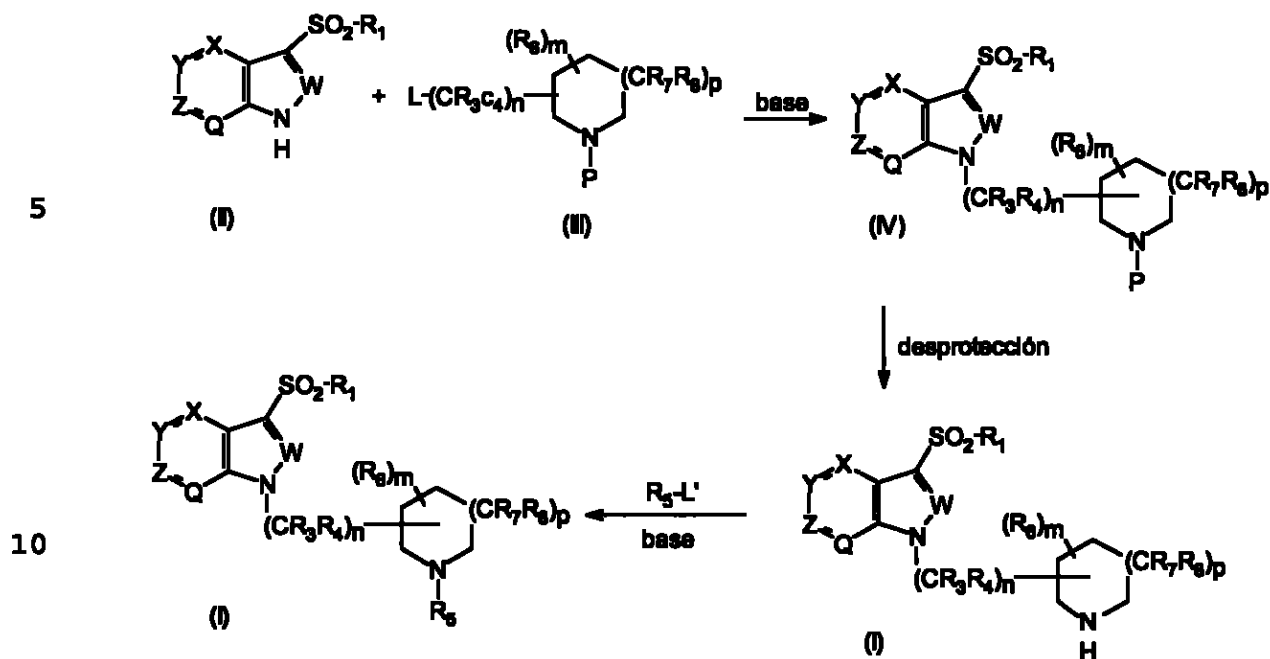
(d) convertir un compuesto básico de fórmula (I) a una sal de adición de ácido o viceversa;

10 o

(e) aislar un isómero de un compuesto de fórmula (I) de una mezcla de isómeros.

De manera ventajosa, la presente invención proporciona otro proceso para la preparación de un compuesto
15 de fórmula (I), el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto azacíclico protegido de fórmula III en presencia de una primera base para dar el compuesto protegido de fórmula IV y desproteger el compuesto de fórmula IV en presencia de un ácido para dar
20 un compuesto de amina libre de fórmula I donde R₅ es H haciendo reaccionar opcionalmente la amina libre con un compuesto R₅-L', donde L' es un grupo saliente como halógeno, en presencia de una segunda base. El proceso es ilustrado en el siguiente esquema de reacción I donde L y L' representan
25 un grupo saliente y P representa un grupo protector.

Esquema de Reacción I



Los grupos protectores adecuados para usarse en el proceso de la invención incluyen carboxilato de t-butilo, bencilo, acetilo, benciloxycarbonilo, o cualquier grupo convencional conocido para proteger nitrógeno básico en procedimientos sintéticos estándar.

Los grupos salientes adecuados para usarse en el proceso de la invención incluyen Cl, Br, I, OH, tosilo, mesilo o similares, preferiblemente OH o tosilo.

Las bases adecuadas para usarse como la primera base en el proceso de la invención incluyen bases fuertes como NaH, KOt-Bu, NaOH o cualquier base convencional capaz de remover un protón de un átomo de nitrógeno de azaindol o azaindazol.

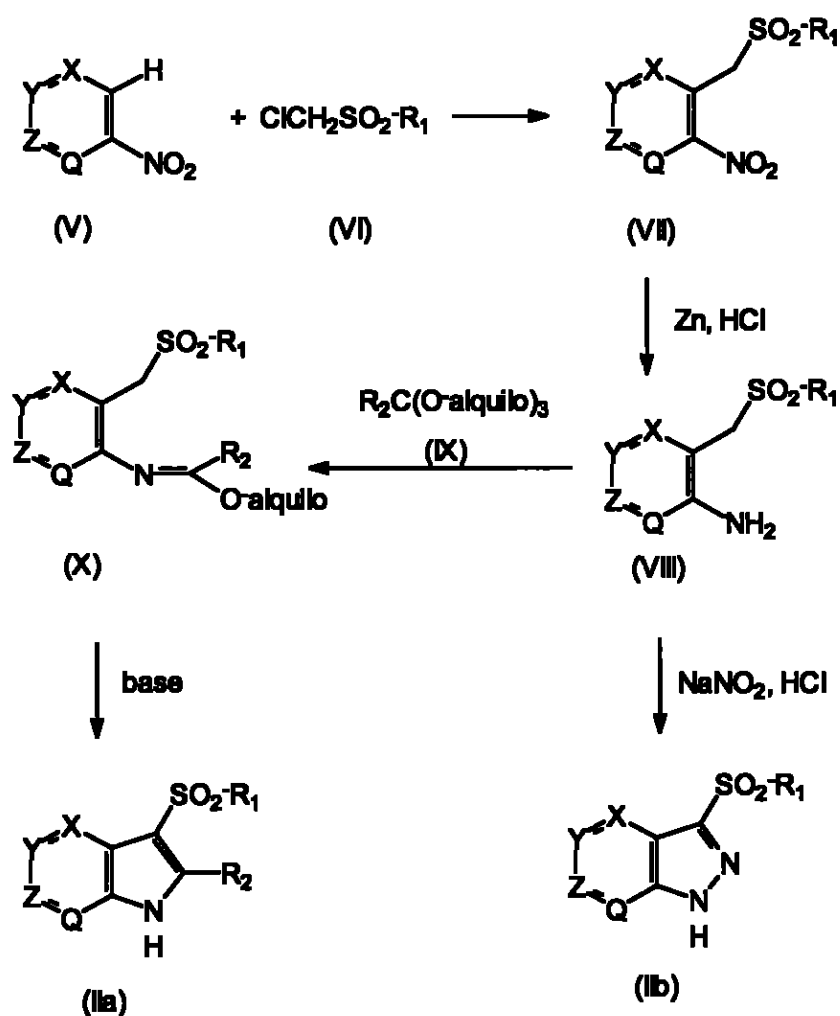
Las bases adecuadas para usarse como la segunda base en el proceso de la invención incluyen bases débiles como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , aminas orgánicas terciarias como la trietilamina o similares.

5 Las condiciones para el paso de desprotección pueden variar dependiendo de la naturaleza del grupo protector. Por ejemplo, para el grupo protector de carboxilato de t-butil, la desprotección puede tomar lugar en presencia de un ácido como el ácido trifluoroacético o HCl y
10 opcionalmente un solvente aprótico como el dioxano. Cuando es usado un grupo bencilo como el grupo protector, la desprotección puede tomar lugar vía hidrogenación catalítica.

Los compuestos de fórmula II donde W es CR_2 (IIa) pueden ser preparados usando métodos sintéticos
15 convencionales, y si se requiere, técnicas de separación y aislamiento estándar. Por ejemplo, un compuesto de nitropiridina de fórmula V puede hacerse reaccionar con un compuesto de clorometilsulfonilo de fórmula VI en presencia de una base fuerte para dar el intermediario de fórmula VII,
20 el intermediario de fórmula VII puede entonces ser tratado con un agente reductor como Fe, Zn o Sn en presencia de un ácido para dar la amina de fórmula VIII; la amina puede entonces hacerse reaccionar con el ortoéster apropiado de fórmula IX para dar el compuesto de fórmula X; y el compuesto
25 puede ser ciclado en presencia de una base para dar el 3-

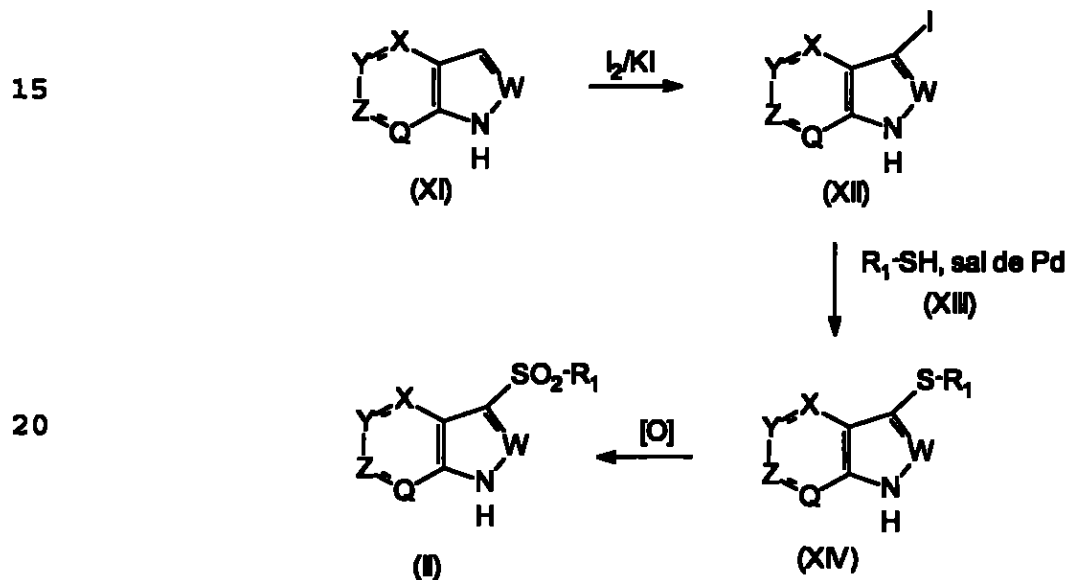
sulfonilazaíndol de fórmula IIa deseado. El método sintético es descrito por W. Wojciechowski y M. Makosza, *Synthesis* 1986, 651-653. De manera similar, la amina de fórmula VIII puede hacerse reaccionar con NaNO_2 en presencia de un ácido para dar aquellos compuestos de fórmula II donde W es N (IIb). Las secuencias de reacción son mostradas en el esquema de reacción II.

Esquema de Reacción II



De manera alternativa, los compuestos de fórmula II pueden ser preparados directamente a partir del compuesto de azaindazol o azaindol de fórmula XI haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XI con yodo opcionalmente en presencia de KI para dar el compuesto de 3-yodo correspondiente de fórmula XII, acoplando el compuesto de 3-yodo con un tiol de fórmula XIII para dar el derivado 3-tiol correspondiente de fórmula XIV y oxidando el compuesto tio usando agentes oxidantes convencionales como H_2O_2 , ácido m-clorpernbezóico, o similares para dar el intermediario de fórmula II deseado. La reacción se muestra en el esquema de reacción III.

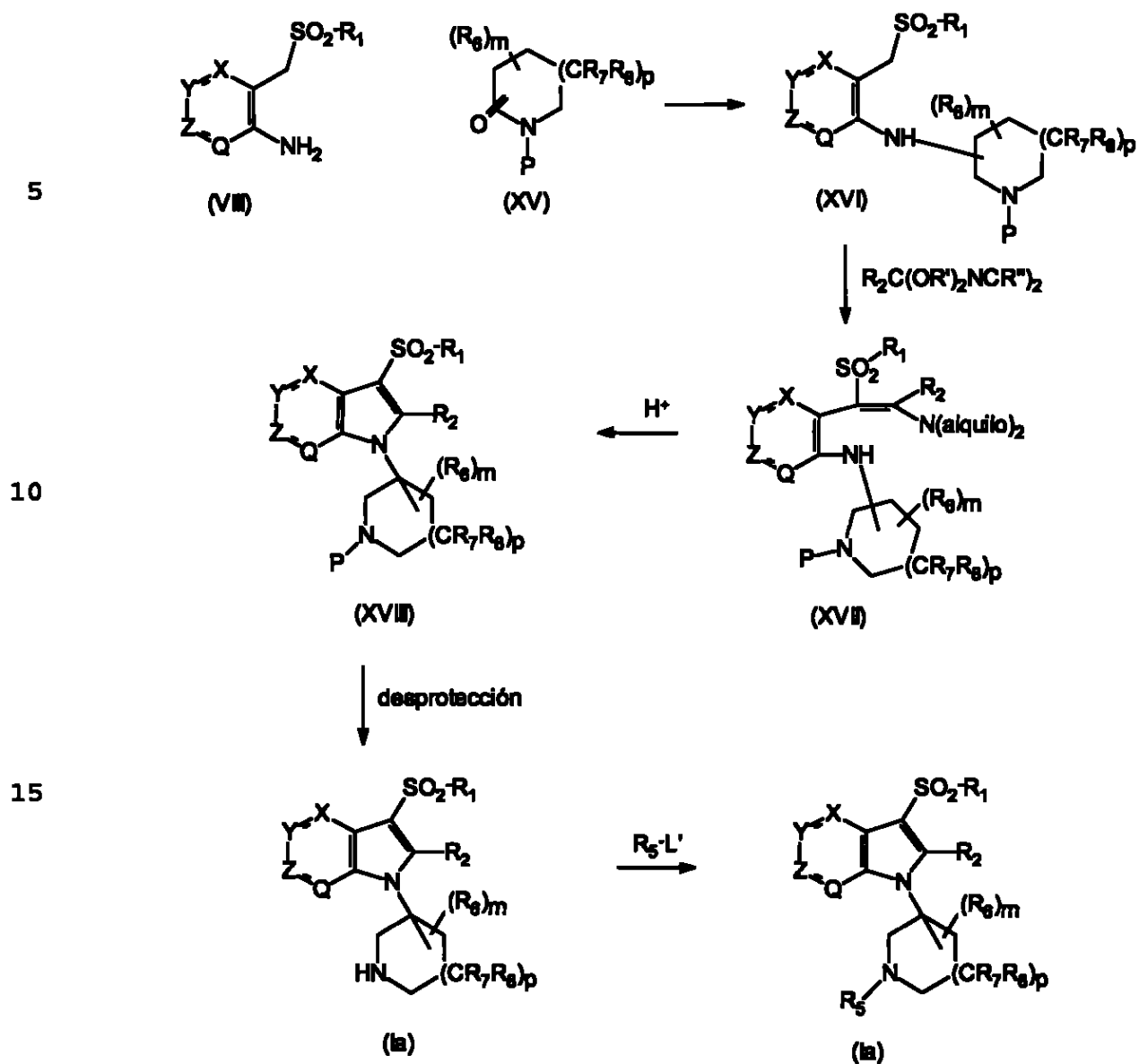
Esquema de Reacción III



El derivado 3-tio de fórmula XIV también puede ser
25 preparado en un solo paso a partir del compuesto apropiado de

fórmula XI haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XI con un tiol adecuado de fórmula XIII en presencia de yodo, preferiblemente en un solvente polar como alcohol acuoso. Los compuestos de fórmula II así obtenidos pueden entonces ser soportados sobre los compuestos de fórmula I como se muestra en el esquema de reacción I.

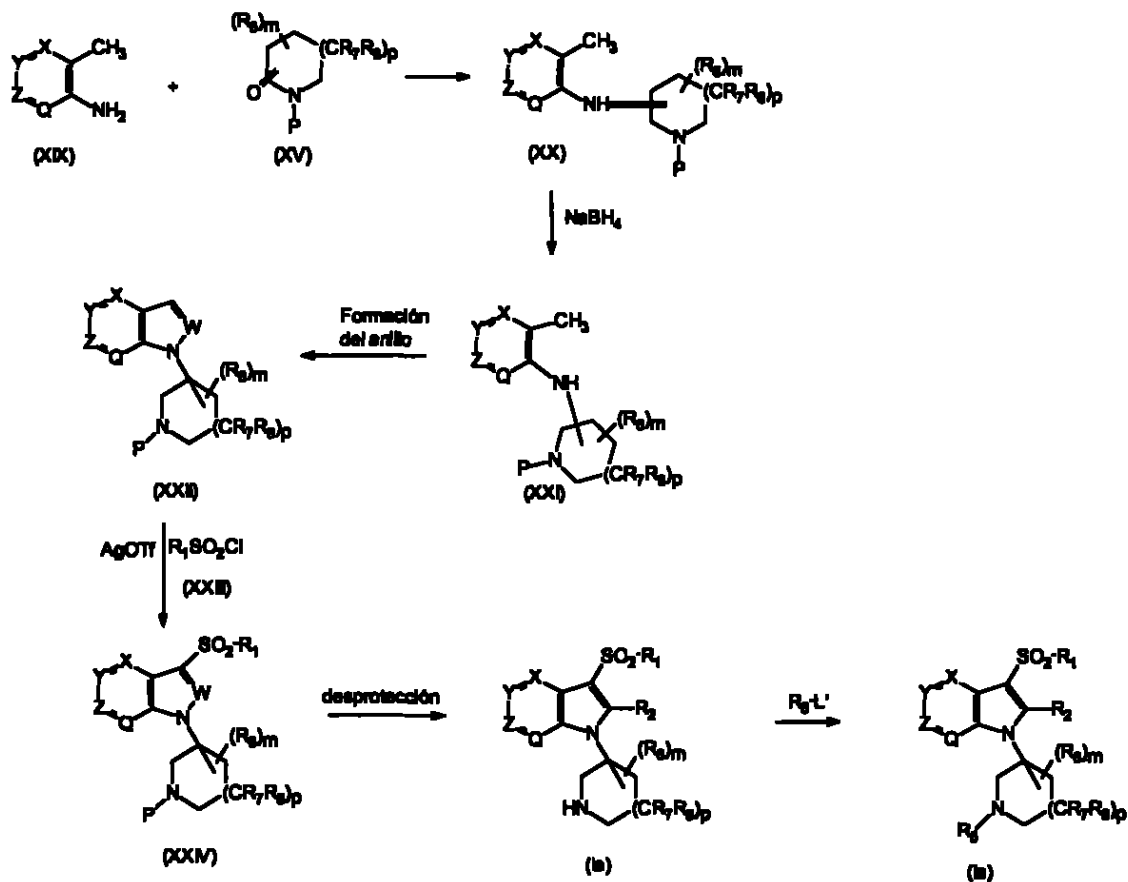
Los compuestos fórmula I donde n es 0 y W es CR₂ (Ia) pueden ser preparados por la aminación reductiva en un compuesto de fórmula VIII con una azinona protegida de fórmula XV para dar el compuesto protegido de fórmula XVI. El compuesto de fórmula XVI se hace reaccionar con un N,N-dialquilamido-dialcoxi acetal para dar el compuesto de fórmula XVII, el cual es ciclado en presencia de un ácido para dar el precursor protegido de fórmula XVIII. El precursor de fórmula XVIII puede entonces ser desprotegido y opcionalmente alquilado como se muestra en el esquema de reacción I para dar los productos de fórmula Ia deseado. La reacción es mostrada en el esquema de reacción IV, donde P represente un grupo protector, L' representa un grupo saliente y R' y R'' son cada uno independientemente alquilo de C₁-C₃.

Esquema de Reacción IV

De manera alternativa, los compuestos de fórmula Ia pueden ser preparados condensando el compuesto de azinona protegido de fórmula XV con una amina heterocíclica de fórmula XIX para dar el derivado de imina correspondiente de fórmula XX, reduciendo la imina de fórmula XX con borohidruro

de sodio para dar el compuesto de amina de fórmula XXI y convirtiendo la amina al producto de anillo cerrado de fórmula XXII vía técnicas de formación de anillos estándar, por ejemplo, formilación/acilación de la amina de fórmula XXI seguida por ciclización bajo condiciones básicas para dar el compuesto de fórmula XXII donde W es CR_2 ; o la N-nitrosación de la amina de fórmula XXI seguida por la reducción y ciclización para dar el producto de anillo cerrado de fórmula XXII donde W es N. El compuesto de fórmula XXII puede entonces hacerse reaccionar con un cloruro de sulfonilo de fórmula XXIII en presencia de un ácido de Lewis como el trifluorometansulfonato de plata ($AgOTf$) para dar el compuesto de 3-sulfonilindazol o indol de fórmula XXIV. La desprotección y alquilación opcional del compuesto de fórmula XXIV como se mostró aquí anteriormente en el esquema de reacción I del compuesto de fórmula Ia. La reacción se muestra en el esquema de reacción V donde P representa un grupo protector y L' representa un grupo saliente, como se describió aquí anteriormente.

Esquema de Reacción V



Los compuestos de fórmula I donde n es 1, p es 0 y el anillo de pirrolidina está unido en la posición 2 (Ib) preparados haciendo reaccionar el compuesto de azaindazol o azaindol de fórmula XI con derivado de 3-cloropiperidina de fórmula XXV en presencia de una base como un carbonato, es decir, carbonato de potasio o cesio para dar el compuesto de 1-pirrolidinilmetilo de fórmula XXVI y haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXVI con el cloruro de sulfonilo de fórmula XXIII, para dar el compuesto de 3-sulfonilindazol o

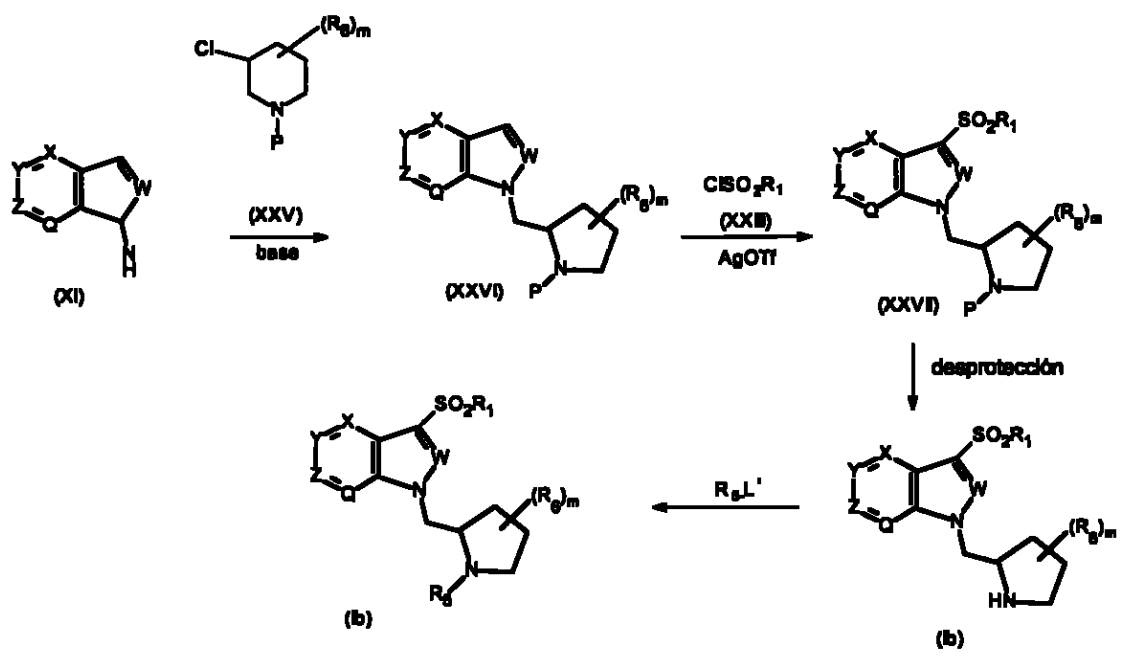
indol de fórmula XXVII. El compuesto de fórmula XXVII puede ser entonces desprotegido y alquilado opcionalmente como se muestra en el esquema de reacción I para dar los productos de fórmula Ib deseados. La reacción se muestra en el esquema de reacción VI, donde P representa un grupo protector y L' representa un grupo saliente, como se describió aquí anteriormente.

Esquema de Reacción VI

10

15

20



De manera ventajosa, los compuestos de fórmula I de la invención son útiles para el tratamiento de trastorno del CNS relacionados con o afectados por el receptor de 5-HT6 incluyendo trastornos motores, de humor, de personalidad, de

comportamiento, psiquiátricos, cognitivos, neurodegenerativos o similares, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno de déficit de atención, ansiedad, epilepsia, depresión, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno del sueño, trastornos neurodegenerativos (como trauma de cabeza o apoplejía), trastornos de alimentación (como anorexia o bulimia), esquizofrenia, pérdida de memoria, trastornos asociados con el retiro de drogas o abuso de nicotina, o similares o ciertos trastornos gastrointestinales como el síndrome del intestino irritable. En consecuencia, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno de un sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor de 5-HT₆ en un paciente que necesite del mismo, el cual comprende proporcionar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió aquí anteriormente. Los compuestos pueden ser proporcionados por administración oral o parenteral o en cualquier forma común que se sepa es una administración efectiva de un agente terapéutico a un paciente que necesite del mismo.

El término "proporcionar" como se usa aquí con respecto a proporcionar un compuesto o sustancia abarcada por la invención, designa abarcar directamente como un compuesto o sustancia, o administrar un profármaco, derivado o análogo

97

que forme una cantidad equivalente del compuesto o sustancia dentro del cuerpo.

La cantidad terapéuticamente efectiva proporcionada en el tratamiento de un trastorno específico del CNS puede
5 variar de acuerdo a las condiciones específicas que estén siendo tratadas, la talla, edad y patrón de respuesta del paciente, la severidad del trastorno, el juicio del médico que preste la atención o similares. En general, las cantidades efectivas para la administración oral diaria
10 pueden ser de aproximadamente 0.01 a 1000 mg/kg, de manera preferible de aproximadamente 0.5 a 500 mg/kg y las cantidades efectivas para la administración parenteral pueden ser de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg, de manera preferible de aproximadamente 0.5 a 50 mg/kg.

15 En la práctica real, los compuestos de la invención son proporcionados administrando un compuesto o un precursor del mismo en una forma sólida o líquida, pura o en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticos convencionales. En consecuencia, la presente
20 invención proporciona la composición farmacéutica la cual comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió aquí anteriormente.

Los vehículos sólidos adecuados para usarse en la
25 composición de la invención incluyen una o más sustancias las

cuales también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes suspensores, cargas, deslizantes, ayudas de compresión, aglutinantes, agentes desintegrantes de tabletas o materiales encapsulantes. En polvos, el vehículo o excipiente puede ser un sólido finamente dividido el cual está en mezcla con el compuesto finamente dividido de fórmula I. En tabletas, el compuesto de fórmula I puede ser mezclado con un vehículo o excipiente que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactando en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas pueden contener hasta 99% en peso del compuesto de fórmula I. Los excipientes o vehículos sólidos adecuados para usarse en la composición de la invención incluyen fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

Puede ser empleado cualquier vehículo o excipiente líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires en la composición de la invención. Los compuestos de fórmula I pueden ser disueltos o suspendidos en un vehículo o portador líquido farmacéuticamente aceptable como el agua, un solvente orgánico, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable, o

una mezcla de los mismos. La composición líquida puede contener otros aditivos farmacéuticos líquidos adecuados como solubilizantes, emulsificantes, amortiguadores, preservativos, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes suspensores, agentes espesantes, agentes colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores, osmorreguladores o similares. Los ejemplos de vehículos o excipientes líquidos adecuados para la administración oral y parenteral incluyen agua (conteniendo particularmente aditivos como los anteriores, por ejemplo, derivados de celulosa, preferiblemente solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo glicoles) o sus derivados, o aceites (por ejemplo, aceite de coco y aceite de cacahuate fraccionado). Para la administración parenteral el vehículo o excipiente también puede ser un éster oleoso como el oleato de etilo o miristato de isopropilo.

Las composiciones de la invención que son soluciones o suspensiones estériles son adecuadas para inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden ser administradas intravenosamente. Las composiciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de composición líquida o sólida.

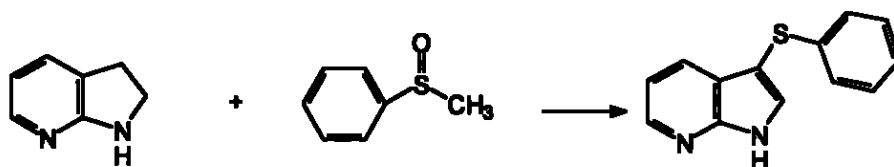
Para la comprensión más clara, para ilustrar la

invención de manera más clara, a continuación se exponen ejemplos específicos de la misma. los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos y no deben comprenderse como limitantes del alcance y principios subyacentes de la invención de ninguna manera.

El término HNMR designa la resonancia magnética nuclear del protón. Los términos DMF y DMSO designan dimetil formamida y dimetilsulfóxido, respectivamente. Todas las cromatografías se efectuaron usando SiO₂ como soporte.

EJEMPLO 1

Preparación de 3-(Feniltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



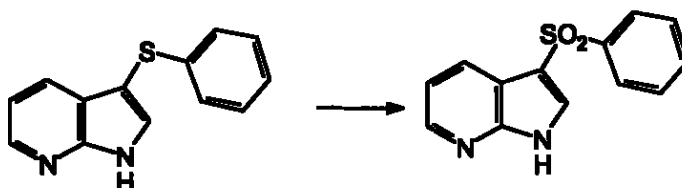
Una solución de metil fenil sulfóxido (8.33 g, 59.4 mmol) en CH₂Cl₂ es enfriada a -78°C y tratada por goteo con anhídrido trifluoroacético (4.1 mL, 5.3 mmol). Después de agitar durante 30 min a -78°C, se agrega una solución de 7-azaindol (5.2 g, 44.0 mmol) en CH₂Cl₂. Después de 30 min a -78°C, se agrega trietilamina (74 mL, 534 mmol) y la reacción se deja reaccionar a temperatura ambiente. Después de agitar

durante 3.5 días, la reacción es concentrada *in vacuo*, tratada con NaHCO_3 saturado y extraída con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos son combinados y concentrados *in vacuo*. El residuo resultante es cristalizado de metanol/ H_2O y
5 recristalizado de CH_2Cl_2 /hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco mate, 1.26 g, pf 188-189°C, caracterizado por análisis espectrales de masas y análisis de HRMN.

10

EJEMPLO 2**Preparación de 3-(Fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

15



20

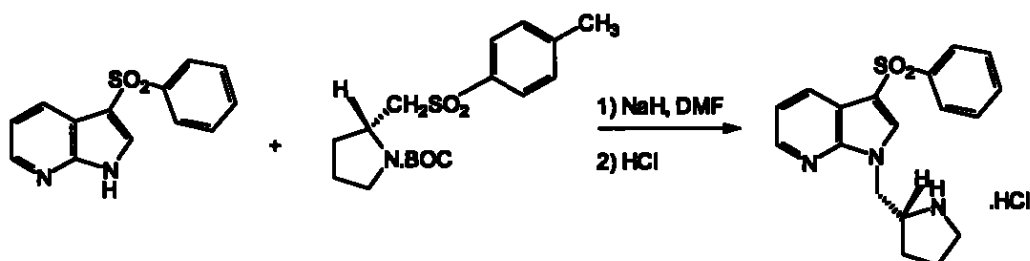
25

Una solución de 3-(feniltio-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina (100 mg, 0.44 mmol) en alcohol t-butílico es tratada con $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 mg, 0.020 mmol) y enfriada a 0°C. Se agrega por goteo una mezcla de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (500 mg, 4.41 mmol) y NaHCO_3 acuoso 0.2 N (7.5 mL). La reacción es agitada durante 23 h a 20°C, diluida con NaHCO_3 acuoso saturado y extraído con acetato de etilo. Los
extractos combinados son secados sobre MgSO_4 y concentrados

in vacuo. La cromatografía (metanol 1:50:CH₂Cl₂) del residuo resultante produce un producto sólido el cual es recristalizado de CH₂Cl₂/hexano para dar el compuesto del título como un sólido rosáceo-blanco, 58 mg, pf >250°C, caracterizado por análisis espectral de masas y HRMN.

EJEMPLO 3

Preparación de clorhidrato de 3-(Fenilsulfonil)-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



15

Una solución, con agitación 3-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (750 mg, 2.90 mmol) en DMF anhidra es enfriada a 0°C, tratada con NaH al 60% en aceite mineral (173 mg, 4.35 mmol), agitada durante 1h a temperatura ambiente, enfriada a 0°C, tratada con una solución de (2R)-2-2-([4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)-1-pirrolidincarboxilato de ter-butilo¹ (2.24 g, 6.30 mmol) en DMF anhidra, calentada a 45°C durante 45 h, enfriada a 0°C, tratada con H₂O y salmuera y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados son secados sobre MgSO₄ y concentrados in vacuo.

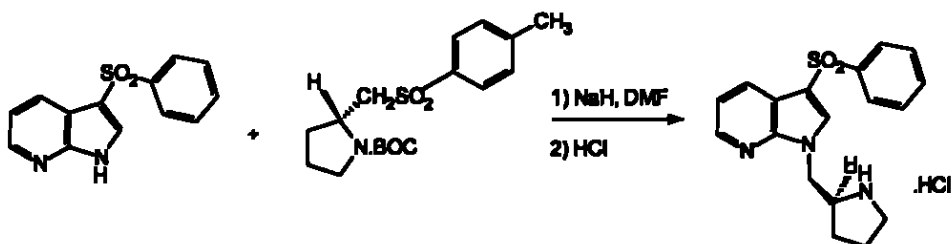
25

El residuo resultante es sometido a cromatografía (éter:hexanos 1:3) para dar el intermediario protegido con BOC como una goma clara. La goma es disuelta en dioxano, tratada con HCl 4M en dioxano (12.4 mL, 49.6 nmol), agitada durante 4h a temperatura ambiente y concentrada *in vacuo*. El residuo resultante es cristalizado de etanol/éter para dar el compuesto del título como un sólido blando 665 mg, (rendimiento del 57%), pf 194°-196°C, $[\alpha]^{20}_D = -18.16$ caracterizado por análisis de HRMN y espectral de masas.

¹US 6,180,627

EJEMPLO 4

Preparación de clorhidrato de 3-(Fenilsulfonil)-1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



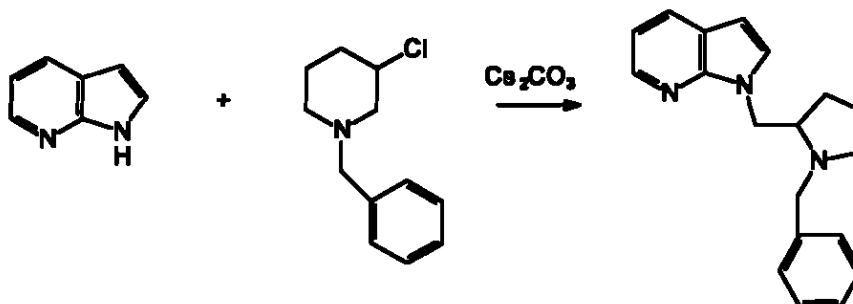
Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3 y empleando (2S)-2-{{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}-metil}-1-pirrolidincarboxilato de t-butilo² como reactivo, se obtiene el producto del título como un sólido blanco, 656 mg (rendimiento del 56%), pf 194°-196°C, $[\alpha]^{20}_D = +18.88$, identificado por análisis de HRMN y espectral de masas.

²K. Jones and W. King-Chung-WOO, Tetrahedron, 1991 (47), 7179-7184.

EJEMPLO 5

5 Preparación de 1-[(1-Bencilpirrolidin-2-il)metil]-
1H-pirrolo[2,3-b]piridina

10



Una mezcla de 1-bencil-3-cloropiperidina (3.83 g, 18.3 mmol), 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4.4 g, 36.5 mmol) y carbonato de cesio (17.8 g, 54.8 mmol) en DMSO se agita a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La reacción es verificada por cromatografía en capa fina. Se agregan dos cantidades adicionales de 1-bencil-3-cloropiperidina (3.83 g y 1.91 g) a intervalos de 12h. Después de 48 h, la mezcla es enfriada, tratada con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos son combinados, lavados secuencialmente con agua y salmuera y concentrados *in vacuo*. El residuo resultante es purificado por cromatografía instantánea (metanol al 4-5% en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar

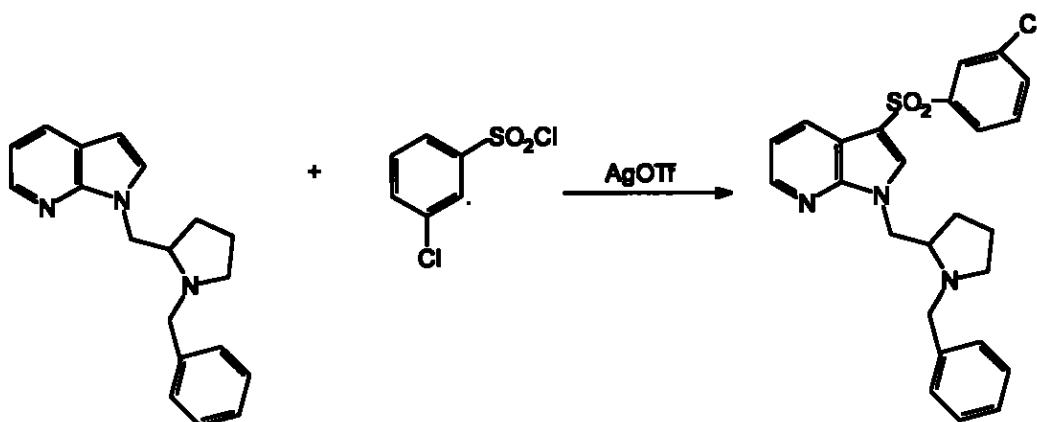
el compuesto del título como un aceite, 6.5 g (rendimiento del 60%), identificado por análisis de HNMR y espectral de masas.

5

EJEMPLO 6

Preparación de 1-[(1-Bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-(3-clorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

10



15

Una mezcla de 1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2.0 g, 6.86 mmol), cloruro de 3-clorofenilsulfonilo (1.63 g, 7.55 mmol) y trifluorometansulfonato de plata (AgOTf) (2.32 g, 8.92 mmol) en nitrobenceno es calentada a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 36 h, enfriada a temperatura ambiente, templada con carbonato de sodio acuoso al 10%, y extraída con CH₂Cl₂. Los extractos son combinados, lavados secuencialmente con agua y salmuera y concentrados in vacuo. El residuo

resultante es purificado por cromatografía instantánea en

25

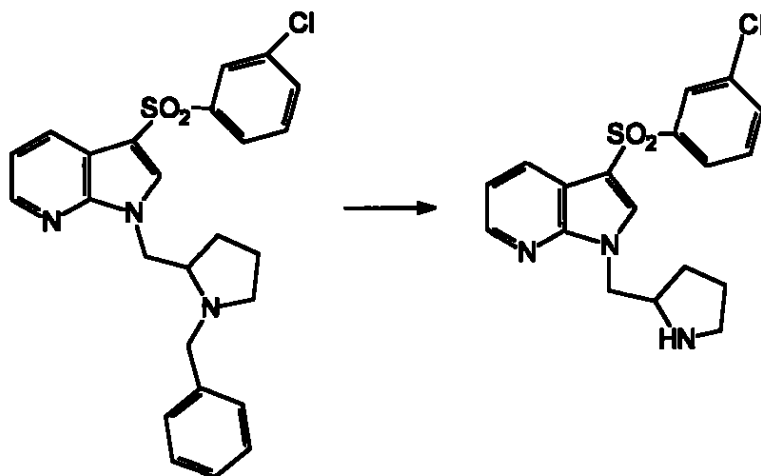
columna (metanol al 0-5% en CH_2Cl_2 como eluyente) para dar el compuesto del título como un semisólido, 865 mg (rendimiento del 27%), identificado por análisis de HRMN y espectral de masas.

5

EJEMPLO 7

Preparación de 3-(3-Clorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

10



15

Una solución, con agitación de 1-[(1-benzil-pirrolidin-2-il)metil]-3-(3-clorofenil-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.812 g, 1.74 mmol) en 1,2-dicloroetano bajo una atmósfera de nitrógeno es tratada con cloroformiato de 1-cloroetilo (0.47 mL, 4.35 mmol), calentada a temperatura de reflujo hasta la desaparición del material inicial por cromatografía en capa fina (3h), enfriada y concentrada *in vacuo*. El residuo resultante es disuelto en CH_2Cl_2 y reevaporado dos veces. Este residuo es disuelto en

20

25

etanol, calentado a temperatura de reflujo durante 1.5 h, enfriado a temperatura ambiente, diluido con agua, y extraído con acetato de etilo. Los extractos son combinados, lavados secuencialmente con agua y salmuera, y concentrados *in vacuo*.

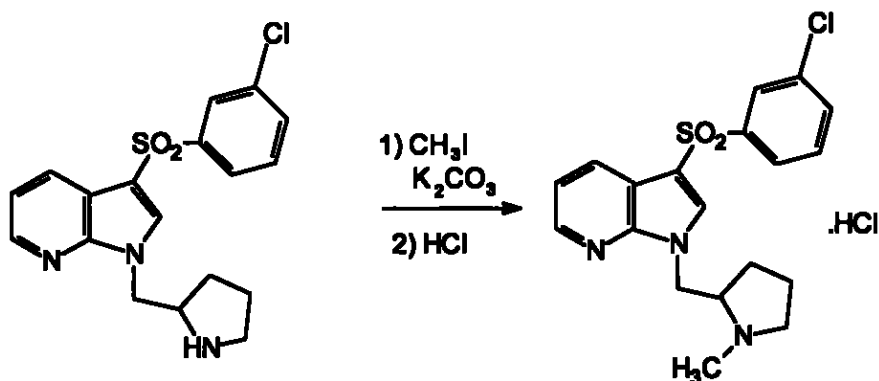
5 El residuo final es purificado por cromatografía instantánea en columna (metanol al 10-15% en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar el compuesto del título como un aceite, 443 mg (rendimiento del 68%), identificado por análisis de HRMN y espectral de masas.

10

EJEMPLO 8

Preparación de clorhidrato de 3-(3-clorofenilsulfonil)-1-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

15



20

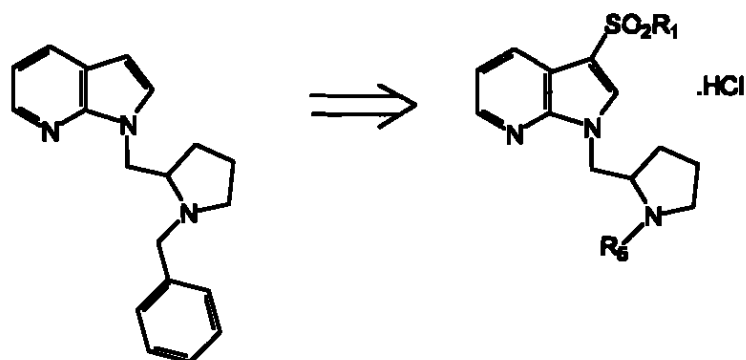
Una suspensión de 3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.09 g, 0.24 mmol) en DMF bajo una atmósfera de nitrógeno a

25 temperatura ambiente es tratada con yodometano (0.021 mL,

0.34 mmol), agitado a temperatura ambiente durante 18 h, diluida con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos son combinados, lavados secuencialmente con agua y salmuera y concentrados *in vacuo*. El residuo resultante es purificado por cromatografía instantánea (metanol al 5% en CH_2Cl_2 como eluyente) para dar la amina libre del producto del título. La amina es disuelta en Et_2O , tratada con una solución etérea de HCl anhidro, agitada y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido, 30 mg, pf 149-150°C, identificado por análisis de HRMN y espectral de masas.

EJEMPLOS 9-16

Preparación de Derivados de Clorhidrato de 3-(3-Arilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina



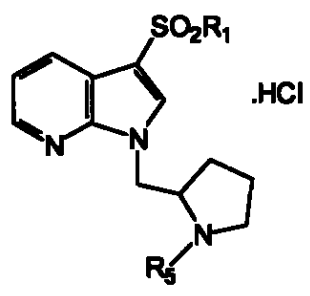
Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 5-8 aquí anteriormente y empleando el cloruro de arilo o heteroarilsulfonilo apropiado y el

sustrato de 1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina, se obtienen los compuestos mostrados en la Tabla I e identificados por análisis de HRMN y espectral de masas.

5

TABLA I

10



15

20

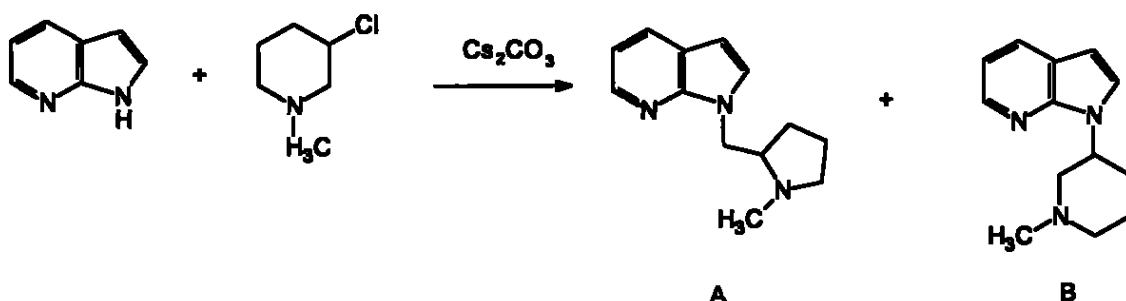
EJ No.	R1	R5	pf °C
9	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	218-220
10	3-F-C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	128-129
11	3-F-C ₆ H ₅	H	181-182
12	3-F-C ₆ H ₅	CH ₃	208-209
13	6-Cl-imidazo[2,1-b]1,3]tiazol-5-ilo	CH ₂ C ₆ H ₅	102-103*
14	6-Cl-imidazo[2,1-b]1,3]tiazol-5-ilo	H	246-247
15	5-Cl-tien-2-ilo	H	106-107
16	5-Cl-tien-2-ilo	CH ₂ C ₆ H ₅	141-142

*Amina libre

25

EJEMPLO 17Preparación de 1-[(1-Metilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (A) y 1(1-Metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin (B)

5



10

Una mezcla de 3-cloro-1-metilpiperidina (0.5 g, 3.75 mmol), 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.904 g, 7.5 mmol) y carbonato de cesio (2.44 g, 7.5 mmol) en DMSO es agitado a 80°C durante 24 h, tratada con otra porción de 3-cloro-1-metilpiperidina (0.5 g, 3.75 mmol), agitada a 80°C durante otras 24 h, tratada con una tercera porción de 3-cloro-1-metilpiperidina (0.25 g, 1.9 mmol), agitada a 80°C durante otras 24 h hasta la desaparición del material inicial de pirrolopiridina por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción es enfriada, tratada con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos son combinados, lavados secuencialmente con agua y salmuera y concentrados *in vacuo*. La mezcla resultante es purificada por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/metanol 9:1 como eluyente) para dar el producto A del título como un aceite, 0.77 g, identificado

25

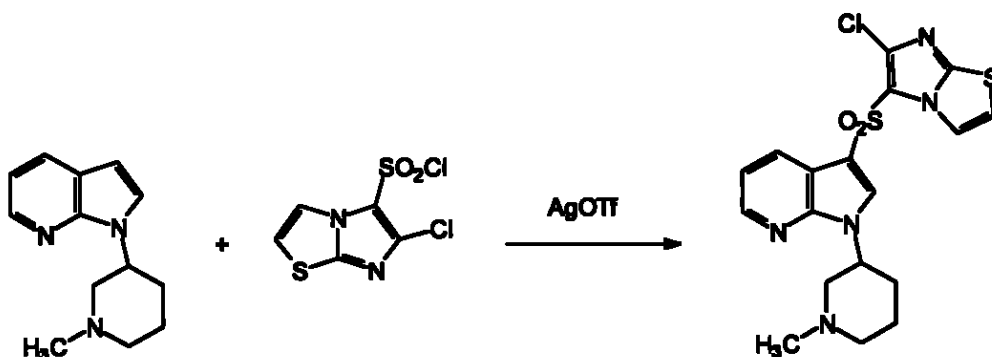
por análisis de HRMN y espectral de masas; y el producto B del título como un aceite, 0.56 g identificado por análisis de HRMN y espectral de masas.

5

EJEMPLO 18

Preparación de 3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1-(1-metilpiperidin-3-il))-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

10



15

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 6 y empleando cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il-sulfonilo y 1-(1-metilpiperidin-3-il))-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como materiales iniciales, se obtiene el producto del título y es

20 identificado por análisis de MRN y espectral de masas.

EJEMPLO 19

Evaluación Comparativa de la Afinidad de Unión de 5-HT6 de los Compuestos de Prueba

25

La afinidad de los compuestos de prueba para el

receptor de 5-HT₆ de serotonina se evaluó de la siguiente manera. Células Hela cultivadas que expresan receptores de 5-HT₆ clonados humanos son cosechadas y centrifugadas a baja velocidad (1,000 x g) durante 10.0 min para remover los medios de cultivo. Las células cosechadas son suspendidas en la mitad del volumen de solución salina fisiológica amortiguada con fosfato, fresca y recentrifugadas a la misma velocidad. Esta operación se repite. Las células recolectadas son entonces homogeneizadas en diez volúmenes de Tris.HCl 50 mM (pH 7.4) y EDTA 0.5 mM. El homogeneizado es centrifugado a 40,000 x g durante 30.0 min y el precipitado es recolectado. El sedimento obtenido es resuspendido en 10 volúmenes de amortiguador de Tris.HCl y recentrifugado a la misma velocidad. El sedimento final es suspendido en un pequeño volumen de amortiguador de Tris.HCl y el contenido de proteína tisular es determinado en alícuotas de volúmenes de 10-25 µl. Se usó seroalbúmina bovina como el estándar en la determinación de proteína de acuerdo al método descrito en Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265 (1951). El volumen de las membranas células suspendidas es ajustado para dar una concentración de proteína tisular de 1.0 mg/ml de suspensión. La suspensión de membrana preparada (concentrada 10 veces) es dividida en alícuotas en volúmenes de 1.0 ml y almacenada a -70°C hasta que es usada en los experimentos de unión posteriores.

Los experimentos de unión son efectuados en un formato de placa microtituladora de 96 pozos, en un volumen total de 200 μ l. A cada pozo se agrega la siguiente mezcla: 80.0 μ l de amortiguador de incubación constituido de Tris.HCl 50 mM (pH 7.4) que contiene MgCl₂ 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 5-HT₆ de serotonina humana es de 2.9 nM, de acuerdo a lo determinado por la unión hasta la saturación por concentraciones crecientes de [³H]LSD. La reacción es iniciada por la adición final de 100.0 μ l de suspensión tisular. No se midió la unión no específica en presencia de metiotepina 10.0 μ M. Los compuestos de prueba son agregados en un volumen de 20.0 μ l.

La reacción se deja proceder en la oscuridad durante 120 min a temperatura ambiente, tiempo al cual, el complejo ligando unido-receptor es filtrado sobre un unifiltro de 96 pozos con un cosechador Packard Filtermate® 196. El complejo unido capturado sobre el disco del filtro se deja secar al aire y la radiactividad es medida en un equipo Packard TopCount® con seis detectores fotomultiplicadores, después de la adición de 40.0 μ l de destellante Microscint® -20 a cada pozo poco profundo. La placa unifiltro es sellada con calor y contada en una Packard TopCount® con una eficiencia de tritio de 31.0%.

La unión específica al receptor de 5-HT6 es definida como la radioactividad total unida menos la cantidad unida en presencia de metiotepina no marcada de 10.0 μM . La unión en presencia de varias concentraciones de compuesto de prueba es expresada como un porcentaje de unión específica en ausencia del compuesto de prueba. Los resultados son graficados como log % unido contra la otra concentración del compuesto de prueba. El análisis de regresión no lineal de los puntos de los datos con un programa ayudado por computadora Prism[®] produjo ambos valores de CI_{50} y el K_1 de los compuestos de prueba con límites de confianza del 95%. Se graficó una regresión lineal de dos puntos de los datos, de la cual se determinó el valor de CI_{50} y se determinó el valor de K_1 sobre la base de la siguiente ecuación:

$$K_1 = \text{CI}_{50} / (1 + L/K_D)$$

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

Usando este ensayo, se determinaron lo siguientes valores de K_1 y se compararon con aquellos valores obtenidos por los compuestos representativos que se sabe demuestran inhibición al receptor de 5-HT6. Los datos se muestran en la Tabla II, a continuación.

115

Tabla II

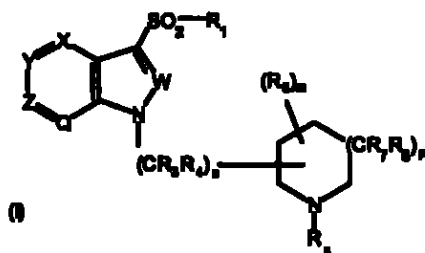
	Compuesto de Prueba	Ki de unión de 5-HT6
	(Ej. No.)	(nM)
5	3	12
	4	66
	6	132
	7	3
	8	7
10	9	163
	10	174
	11	9
	12	6
	13	57
15	14	2
	15	7
20	Ejemplos	Ki de unión de 5-HT6
	<u>Comparativos</u>	<u>(nM)</u>
	Clozapina	6.0
	Loxapina	41.4
	Bromocriptina	23.0
	Metiotepina	8.3
	Mianserina	44.2
25	Olanzepina	19.5

116

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

5



caracterizado porque

10

W es N o CR₂;

X es N o CR₉;

Y es N o CR₁₀;

Z es N o CR₁₁;

15

Q es N o CR₁₂ con la condición de que al menos uno y no más de dos de X, Y, Z y Q deben ser N;

20

R₁ es un grupo alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₇, arilo, o heteroarilo o un sistema anular bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en la cabeza de puente y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

R₂ es H, halógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno sustituido opcionalmente;

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

R_5 es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 ,
5 cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R_6 es un grupo alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , alqueno de C_2-C_6 o alquino de C_2-C_6 cada uno opcionalmente sustituido;

10 R_7 y R_8 son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , alqueno de C_2-C_6 o alquino de C_2-C_6 cada uno opcionalmente sustituido;

m y n son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1, 2 ó 3;

15 p es 0 o un número entero de 1 ó 2;

R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_{13} , CO_2R_{14} , $CONR_{15}R_{16}$, SO_xR_{17} , $NR_{18}R_{19}$, OR_{20} , COR_{21} o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , arilo o heteroarilo
20 cada uno opcionalmente sustituido;

R_{13} , R_{14} , R_{17} y R_{21} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

25 R_{15} , R_{16} , R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente H

117

o un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido o R_{15} y R_{16} o R_{18} y R_{19} pueden ser tomados junto con el átomo al cual se encuentran unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de
5 O, NR_{22} o SO_q ;

R_{20} es un grupo alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloheteroarilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

x y q son cada uno independientemente 0 o un número
10 entero de 1 ó 2; y

R_{22} es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o

15 los estereoisómeros de los mismos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 0 ó 1.

3. El compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R_5 es H o metilo.

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

25 5. El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque p es 0 ó 1.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el grupo piperidinilo está unido en la posición 3 del anillo piperidina o el grupo
5 pirrolidinilo está unido en la posición 2 del anillo de pirrolidina.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque m es 0.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de
10 las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque Q es N.

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

3-(fenilsulfonil)-1-[[2R]-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-
15 pirrolo[2,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-[[2S]-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(4-metilfenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

20 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

25 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

6-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

5 6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

5-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

10 3-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

15 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

20 6-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

5-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

25 3-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-fluoro-1-(piperidin-2-

- ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-1-(piperidin-
2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-
5 pirazolo[4,3-b]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-
pirazolo[4,3-c]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;
10 3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-
pirazolo[3,4-c]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-
pirazolo[3,4-b]piridina;
6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-
15 1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
4-cloro-2-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-
ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-
ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
20 6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-
ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-c]piridina;
1-(piperidin-3-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-
25 pirrolo[2,3-b]piridina;

121

3-(2-piridinilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

1-(piperidin-3-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

5 1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazolo[4,3-
b]piridina;

10 3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-pirrolidin-3-il-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

1-(1-fenetilpirrolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-c]piridina;

15 1-piperidin-4-il-3-(2-piridilsulfonil)-1H-pirrolo
[2,3-c]piridina;

1-piperidin-3-il-3-(2-tienilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-b]piridina;

20 1-pirrolidin-3-il-3-(3-tienilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-b]piridina;

1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-
(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina;

25 1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-(3-

fluorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina;

3-(3-fluorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-(3-
5 clorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina;

3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1
H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-(3-clorofenilsulfonil)-1-[(1-metilpirrolidin-2-
il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

10 3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-
il)sulfonil]-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-
b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-
il)sulfonil]-1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-

15 b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-
il)sulfonil]-1-(piperidin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(6-clorotien-2-il)sulfonil]-1-(pirrolidin-2-
ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; o un estereoisómero de
20 los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los
mismos.

10. Una composición farmacéutica, caracterizada
porque comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente
aceptable y un compuesto de fórmula I, de conformidad con
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero

del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque tiene un compuesto de fórmula I donde n es 0 ó 1.

5 12. La composición de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque tiene un compuesto de la fórmula I, donde R₁ es un grupo fenilo o imidazotiazolilo opcionalmente sustituido y R₅ es H o metilo.

10 13. La composición de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque tiene un compuesto de fórmula I donde p es 0 ó 1 y el grupo piperidinilo está unido a la posición 3 del anillo de piperidina o el grupo pirrolidinilo está unido a la posición 2 del anillo de pirrolidina.

15 14. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque tiene un compuesto de fórmula I seleccionado de los siguientes:

3-(fenilsulfonil)-1-[[2R]-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

20 3-(fenilsulfonil)-1-[[2S]-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(4-metilfenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina;

25 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

5 6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

6-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

10 6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-
4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

5-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

3-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-fluoro-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

15 3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-1-(piperidin-
4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

20 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-
ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

6-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-
ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

25 6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-

- 2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
5-cloro-3-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
3-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-fluoro-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
5 3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;
10 3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;
3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
15 3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
20 4-cloro-2-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
25

127

1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-c]piridina;

1-(piperidin-3-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina;

5 3-(2-piridinilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

1-(piperidin-3-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

10 1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazolo[4,3-
b]piridina;

3-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-pirrolidin-3-il-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

15 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
pirazolo[4,3-b]piridina;

1-(1-fenetilpirrolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-c]piridina;

20 1-piperidin-4-il-3-(2-piridilsulfonil)-1H-pirrolo
[2,3-c]piridina;

1-piperidin-3-il-3-(2-tienilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-b]piridina;

1-pirrolidin-3-il-3-(3-tienilsulfonil)-1H-
pirrolo[3,2-b]piridina;

25 1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-

10

(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-(3-fluorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

1-[(1-bencilpirrolidin-2-il)metil]-3-(3-clorofenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-(3-clorofenilsulfonil)-1-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1-(piperidin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

3-[(6-clorotien-2-il)sulfonil]-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

los estereoisómero de los mismos; y

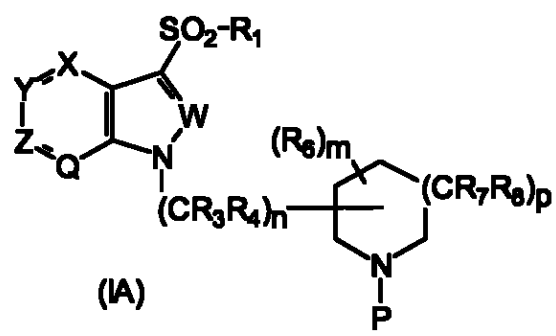
las sales farmacéuticamente aceptables de los

mismos.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende uno de los siguientes:

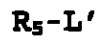
- 5 (a) desproteger un compuesto de formula (IA)

10



donde W, X, Y, Z, Q, R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 y m, n y q son como se definen en la reivindicación 1 y P es un grupo protector; para dar la amina libre correspondiente de fórmula I donde R_5 es H; o

- 15 (b) alquilar un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 donde R_5 es H con un agente alquilante de fórmula

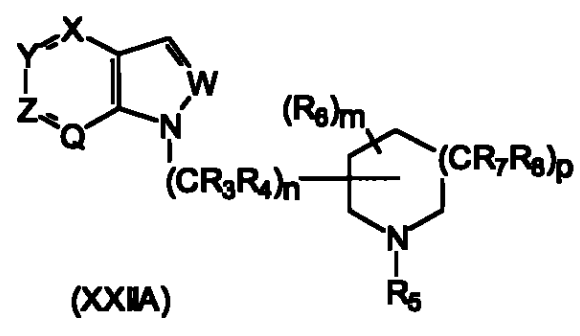


donde L' es un grupo saliente y R_5 es como se define en la reivindicación 1, diferente de H; o

20

- (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

25



donde R_5 es como se define en la reivindicación 1 exceptuando hidrógeno, y W, X, Y, Z, Q, R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 y m, n y q son como se definen en la reivindicación 1; con un
5 compuesto de fórmula (XXIII):



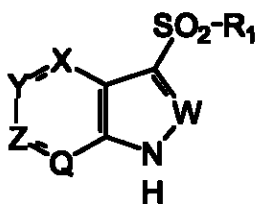
donde R_1 es como se define en la reivindicación 1, en presencia de un ácido de Lewis, (por ejemplo, trifluorometansulfonato de plata) para dar un compuesto
10 correspondiente de fórmula (I); o

(d) convertir un compuesto básico de fórmula (I) a una sal de adición de ácido o viceversa;

o

(e) aislar un isómero de un compuesto de fórmula
15 (I) de una mezcla de isómeros.

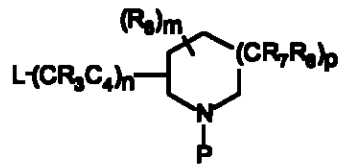
16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el proceso se caracteriza porque comprende hacer
20 reaccionar un compuesto de fórmula II



(II)

donde W, X, Y, Z y Q son como se describieron aquí anteriormente con un compuesto azacíclico protegido de fórmula III

5



(III)

10

donde L representa un grupo saliente; P representa un grupo protector y R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , n, m y p son como se describieron aquí anteriormente en presencia de una primera base para dar la amina protegida de fórmula I; y desprotegen tal amina para dar el compuesto de fórmula I donde R_5 es H opcionalmente alquilando dicho compuesto de fórmula I con un compuesto $R_5\text{-L}'$, donde L' es un grupo saliente en presencia

15

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

138

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]1
- ◆ Descripción de la invención [x]65
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]2

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

137 133



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

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

Oficio N°
21069

ASUNTO:

Radicación N°	05-2175
Solicitud internacional	PCT/US2003/022506
Fecha inicio fase nacional	18/02/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

29 ENE. 2005
202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia