



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N° 05-2177

54 TÍTULO DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILALQUIL-3-SULFONILINDOL O INDAZOL COMO LIGANDOS
DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 209/36 A61K31/404, A61P25/00

71 SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON ESTADO DE NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTA, D C 13 ENE 2005
702099

(FORMA P 10)

(SS)

PETITORIO



Radicación: 8382177 00000000 Folios: 135
 Fecha (IMP) 2005-01 13 16:30 41
 Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre WYETH

Dirección Five Giralda Farms Madison
 Estado de New Jersey 07940 Estados
 Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio Madison
 Estado de New Jersey Estados Unidos
 de América

Lugar de Constitución Estado de
 Delaware Estados Unidos de América

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E mail jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐
 CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º
 Bogotá Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E mail jllico@lloredacamacho.com

CC ☒ NIT ☐
 CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39 690 713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre BERNOTAS Ronald Charles y LENICEK Steven Edward

Dirección 106 Wicklow Way Bridge-water NJ 08807 y 47-08 Quali Ridge
 Drive Plainsboro NJ 08536

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2003/022485

Fecha 17/07/03

Publicación Internacional No WO 2004/009548 A1

Fecha 29/01/04

⑥

Título (54) DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILALQUIL-3-SULFONILINDOL O INDAZOL COMO
 LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 209/36 A61K31/404, A61P25/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

18/07/02

(31) Número de Solicitud

60/396 958

⑨

Comprobante de Pago No 05 290

Fecha 03-01-05

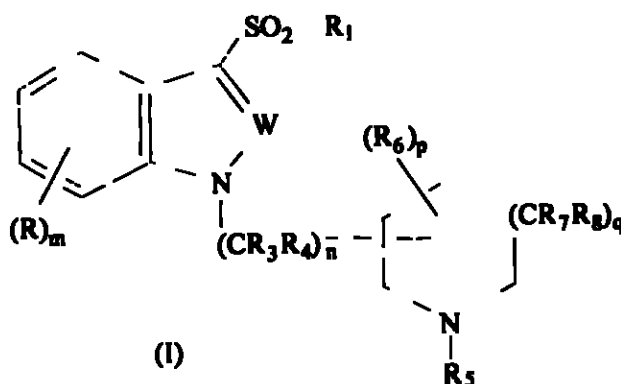
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones 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 Reivindicato originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción Opinión Escrita con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA.

C C 39 680 713

T P 53 215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 290
FECHA ENERO 3 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05002177 00000000 Folios: 135
Fecha (AMD): 2005-01 13 16:30:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-4	29723665	03/01/2005	4,460,000

***** 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

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

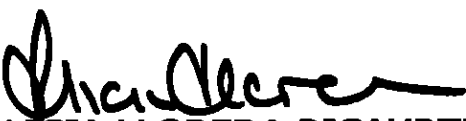
RESPONSABLE 

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 Bogota de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personeria 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

wyeth
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 Publico Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

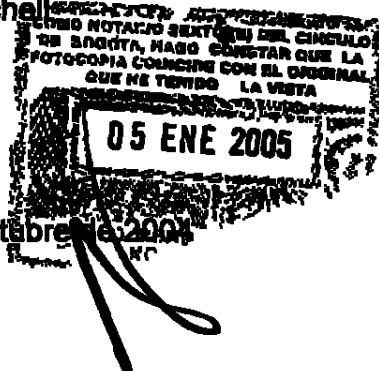
APOSTILLA

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

- 1 País Estados Unidos de América
- 2 Este documento publico ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
- 3 actuando como Notario Publico 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 segun 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 Republica de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

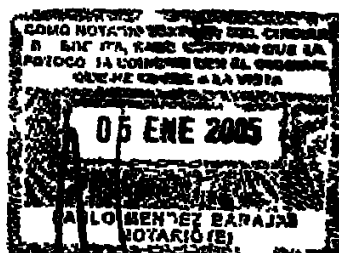
4

**MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

NOV 10 12 30 PM '64

1403
JEFEDEREALIZACIONES
DEBTAD C

783161
Anita Escobar!
¡YA FIRMAS APARECE EN EL
BOLETIN O DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



wyrh
5

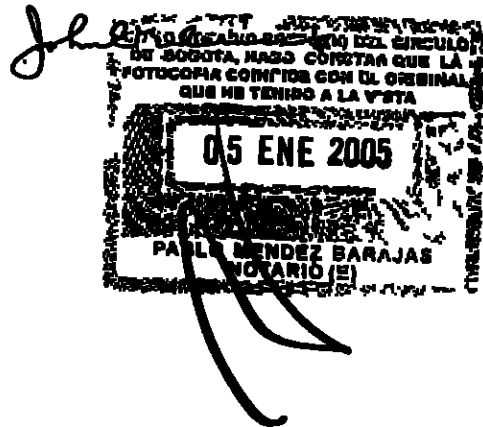
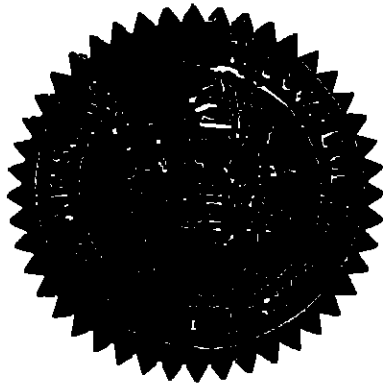
APOSTILLE

(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



5

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

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

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

domicled 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 desistir percibir y apelar con todas las demás facultades que resulten necesarias y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ or the agents by any one of them appointed are especially empowered to represent us before the administrative judicial or police authorities of Colombia in all proceedings pertaining to industrial property for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end to file petitions declarations claims recourses and withdrawals to draw up specifications to file amendments to limit the scope of applications file oppositions file cancellations total or partially waive registrations to pay all installments and effect all other payments prescribed by law to receive proper receipts to comply with all other requirements and in short to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and in case of opposition where the proceedings are pending in the courts we authorize them to act on our behalf as complainants or defendants before the competent judges with full power to make arrangements to submit to arbitrators to desist to collect to appeal and to transact further powers as may be required and hereby declare from now on as valid and effective that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

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

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

Given and signed this 6th day of October 2004
Wyeth


William H. Caiman
Assistant Secretary

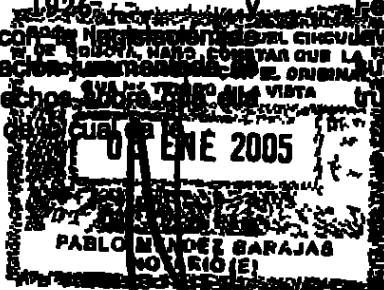
Dado y firmado

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es
de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware Estados Unidos de América domiciliada
en la ciudad de Madison Condado de Morris
Estado de New Jersey Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado que 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 del
dicho Estado la anterior declaración es suficiente
prueba suficiente de que los hechos sobre los que
versa son ciertos o verdaderos

Notary Public (Notario Público)



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

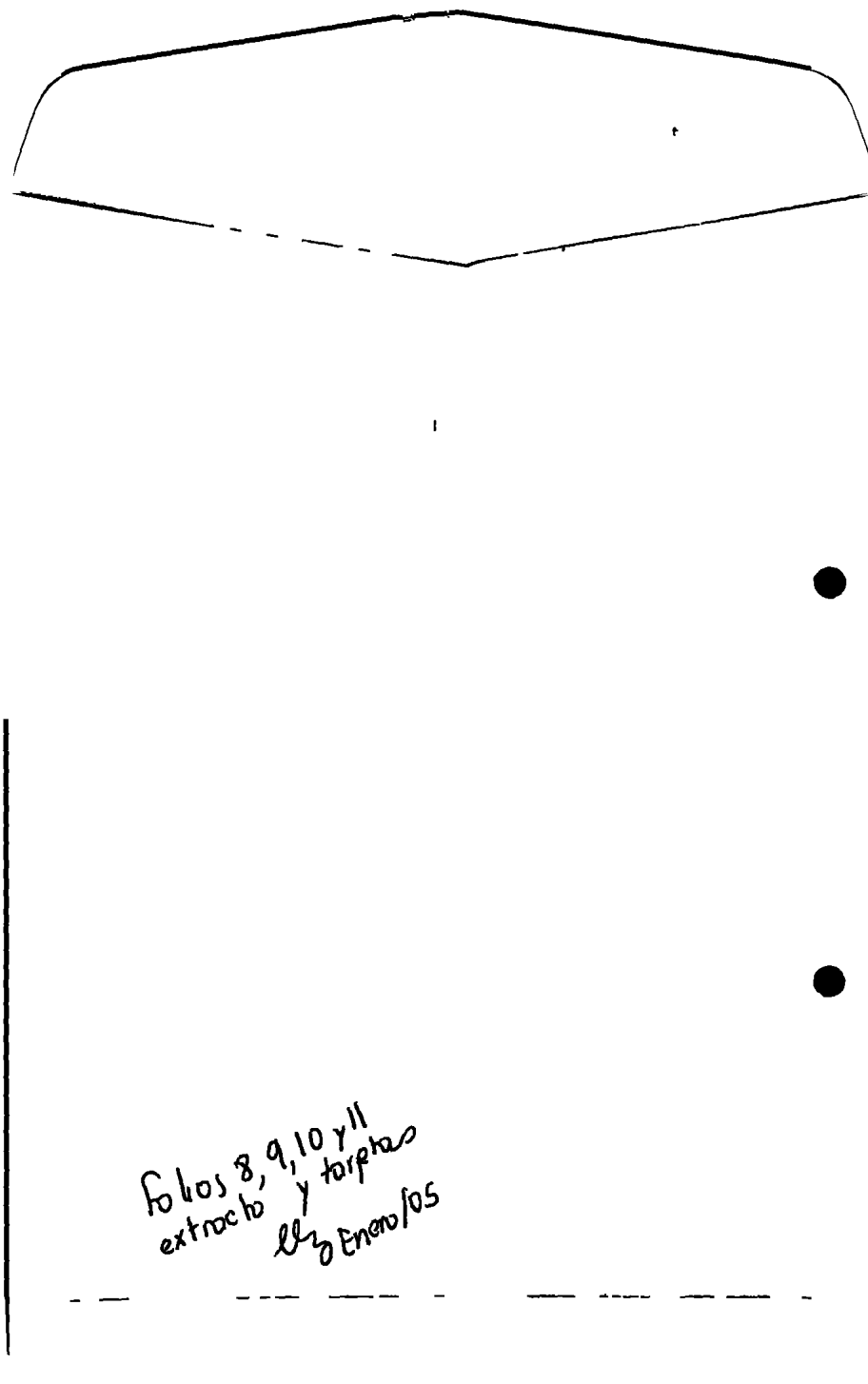
United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

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 8 2005

Expediente No		No de Folia
Item	05002177 No de unidades	✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS	
Observaciones No contiene Ate Final		



Folios 8, 9, 10 y 11
extracto y torpes
del Enero/05

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia del archivo del solicitante del agente AM100986	PARA ACCIONES ADICIONALES ver Notificación de Transmisión de Reporte de Búsqueda Internacional (Formulario PCT/ISA/220) así como en donde sea aplicable el recuadro 5 más abajo	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/22485	Fecha de Presentación internacional (día/mes/año) 17/07/2003	Fecha de Prioridad(anterior) (día/mes/año) 18/07/2002
Solicitante WYETH		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada de la Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Se está transmitiendo una copia a la Agencia Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de 3 hojas.
☒ También está acompañado por una copia de cada documento de la técnica anterior incluido en este reporte.

1 Bases del report

- a. Con respecto al idioma la búsqueda internacional se llevó a cabo en base a la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó a menos que se indique otra cosa bajo este punto.
- ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo sobre la base de un traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).
- b. Con respecto al estado de secuencia de los dígitos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional la búsqueda internacional se llevó a cabo en base al estado de secuencia
- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
 - ☐ presentado junto con la solicitud internacional en la forma legible por computadora
 - ☐ proporcionado posteriormente a esta Autoridad en la forma escrita
 - ☐ proporcionado posteriormente a esta Autoridad en la forma legible por computadora.
 - ☐ pero no acompañado por una declaración a efecto de que no se incluya materia más allá de la divulgación en la solicitud internacional como se presentó
 - ☐ la declaración que registra la información en la forma legible por computadora es idéntica al estado de secuencia escrito que se presentó

2 ☐ Ciertas referencias se encontraron inaccesibles (Ver Recuadro I).

3 ☐ La calidad de la impresión está ausente (Ver Recuadro II)

4 Con respecto al título
☒ el texto se aprobó como lo propuso el solicitante
☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para ser leído como sigue

5 Con respecto al resumen
☒ el texto se aprobó como lo propuso el solicitante
☐ el texto ha sido establecido de acuerdo a la Regla 38.2(b) por esta Autoridad como aparece en el Recuadro III. El solicitante puede dentro de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional presentar los comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos a ser publicada con el resumen es la Fg. No. _____
☐ como lo sugirió el solicitante
☐ debido que el solicitante no sugirió una figura ☒ ninguna de las figuras
☐ debido que esta figura caracteriza mejor la invención

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/22485

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO A CONSIDERAR IPC 7 C07D209/36 A61P25/00 A61K31/404 De Acuerdo a la Clasificación Internacional de Patentes (IPC), o también a la clasificación nacional e IPC				
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K Otra documentación buscada, diferente a la documentación mínima, hasta el punto en que tales documentos estén incluidos en los campos buscados				
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, y en donde sea aplicable, términos de la búsqueda empleados) EPO Internal PAJ WPI Data				
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES				
Categoría	Cita del documento, indicando, en donde sea apropiado, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N		
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 1 ejemplos 50 51	1,2 5 7 8 16		
X	WO 97 49699 A (JUDKINS BRIAN DAVID GLAXO GROUP LTD (GB) ALLEN DAVID GEORGE (GB)) 31 de diciembre de 1997 (1997 12-31) reivindicación 2	1 2 5 7 8 16		
A	WO 97 49382 A (BAXTER ALLAN GLAXO GROUP LTD (GB)) 31 de Diciembre de 1997 (1997 12-31) todo el documento	1 18		
P,A	WO 03 013512 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT WITTY DAVID T (GB) THOMPSON MERVYN () 20 de Febrero de 2003 (2003-02 20) reivindicación 1	1 18		
☐ Los documentos adicionales se listan en la continuación del recuadro C. ☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo.				
<table border="0"> <tr> <td> Categorías especiales de los documentos citados A documentos que definen el estado general de la técnica que no son considerados de relevancia particular E primer documento publicado en después de la fecha de presentación internacional L documento que puede crear dudas sobre las reivindicaciones de prioridad o que es citado para establecer la fecha de publicación de otra cita otra razón especial (según se especifique) O documento que se refiere una divulgación oral, uso, exhibición otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada </td> <td> T último documento publicado después de la fecha de presentación internacional fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero se citó para comprender el principio la técnica sobre la cual se apoya la invención X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa no puede considerarse que implique un paso de invención cuando el documento se tome solo Y documento de relevancia particular no puede considerarse que la invención reivindicada implique un paso de invención cuando el documento se combina con uno o más de otros de tales documentos, tal combinación es obvia para un experto en la técnica Z documento miembro de la misma familia de patentes </td> </tr> </table>			Categorías especiales de los documentos citados A documentos que definen el estado general de la técnica que no son considerados de relevancia particular E primer documento publicado en después de la fecha de presentación internacional L documento que puede crear dudas sobre las reivindicaciones de prioridad o que es citado para establecer la fecha de publicación de otra cita otra razón especial (según se especifique) O documento que se refiere una divulgación oral, uso, exhibición otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	T último documento publicado después de la fecha de presentación internacional fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero se citó para comprender el principio la técnica sobre la cual se apoya la invención X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa no puede considerarse que implique un paso de invención cuando el documento se tome solo Y documento de relevancia particular no puede considerarse que la invención reivindicada implique un paso de invención cuando el documento se combina con uno o más de otros de tales documentos, tal combinación es obvia para un experto en la técnica Z documento miembro de la misma familia de patentes
Categorías especiales de los documentos citados A documentos que definen el estado general de la técnica que no son considerados de relevancia particular E primer documento publicado en después de la fecha de presentación internacional L documento que puede crear dudas sobre las reivindicaciones de prioridad o que es citado para establecer la fecha de publicación de otra cita otra razón especial (según se especifique) O documento que se refiere una divulgación oral, uso, exhibición otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	T último documento publicado después de la fecha de presentación internacional fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero se citó para comprender el principio la técnica sobre la cual se apoya la invención X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa no puede considerarse que implique un paso de invención cuando el documento se tome solo Y documento de relevancia particular no puede considerarse que la invención reivindicada implique un paso de invención cuando el documento se combina con uno o más de otros de tales documentos, tal combinación es obvia para un experto en la técnica Z documento miembro de la misma familia de patentes			
Fecha de conclusión real de la búsqueda internacional 21 de Octubre de 2003		Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 29/10/2003		
Nombre y dirección para la correspondencia de la ISA Oficina Europea de Patentes, 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 Baston E		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No PCT/US 03/22485

Documento de patente citado en el reporte de investigación			Fecha de publicación	Miembros 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
				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
WO	9749699	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
				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
				ZA	9705431	A	21 12 1998
				HU	9902959	A2	28 05 2000
WO	9749382	A	31 12 1997	AU	3183397	A	14 01 1998
				WO	9749382	A1	32 12 1997
WO	03013510	A	20 02 2003	WO	03013510	A1	20 02 2003

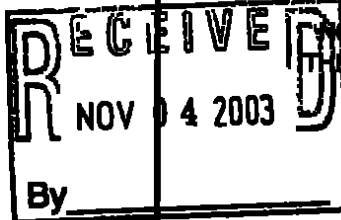
PATENT COOPERATION TREATY

P
11

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

29/10/2003

Applicant's or agent's file reference

AM100986

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/22485

International filing date

(day/month/year)

17/07/2003

Applicant

WYETH

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

Filing of amendments and statement under Article 18:

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.

DOCKETED
DUE DATE
BY

12/29/03
MD/16/B

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

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

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

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

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

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

Within 18 months from the priority date a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 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 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Stefan Brell

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 18, 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/is 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.

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 18, 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).

"Consequences 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 Office, 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.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM100986	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/ 22485	International filing date (day/month/year) 17/07/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/07/2002
Applicant WYETH		

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

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

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

1 Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form

☐ filed together with the international application in computer readable form

☐ furnished subsequently to this Authority in written form

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form

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

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

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

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

4 With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5 With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant;

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

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure

☐ because this figure better characterizes the invention

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/22485

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/36 A61P25/00 A61K31/404

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)

EPO-Internal PAJ WPI Data

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 examples 50 51	1 2 5 7 8 16
X	WO 97 49699 A (JUDKINS BRIAN DAVID GLAXO GROUP LTD (GB) ALLEN DAVID GEORGE (GB)) 31 December 1997 (1997-12-31) claim 2	1 2 5 7 8 16
A	WO 97 49382 A (BAXTER ALLAN GLAXO GROUP LTD (GB)) 31 December 1997 (1997-12-31) the whole document	1-18
P A	WO 03 013510 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT WITTY DAVID R (GB) THOMPSON MERVYN () 20 February 2003 (2003-02-20) claim 1	1-18

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

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special 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.
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2003

Date of mailing of the international search report

29/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31 70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31 70) 340-3018

Authorized officer

Baston E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/22485

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
			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
WO 9749699	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
			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
			ZA 9705431 A	21-12-1998
			HU 9902959 A2	28-05-2000
WO 9749382	A	31-12-1997	AU 3183397 A	14-01-1998
			WO 9749382 A1	31-12-1997
WO 03013510	A	20-02-2003	WO 03013510 A1	20-02-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

29 de Enero de 2004 (29 01 2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/009548 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 209/36
A61P 25/00, A61K 31/404

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/US2003/022485

(22) Fecha de Registro Internacional 17 de Julio de 2003
(17 07 2003)

(25) Idioma de registro INGLES

(26) Idioma de Publicación INGLES

(30) Información de Prioridad
60/396 958 18 de Julio de 2002 (18 07 2002) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto Estados Unidos de América) WYETH [US/US] Five Giralda Farms, Madison NJ 07940 (US)

(72) Inventores e

(75) Inventor (para los Estados Unidos de América únicamente) 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)

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

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

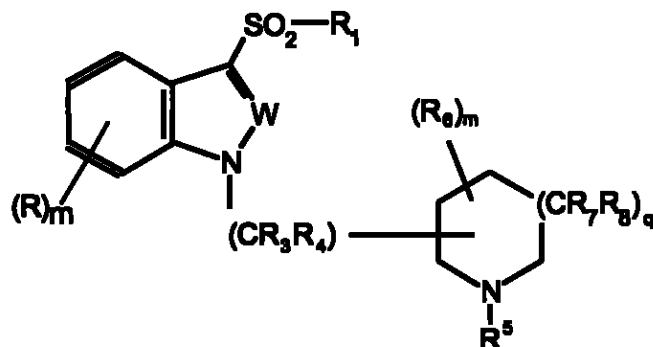
(84) Estados Designados (regionales) Patente ARIPO (GH GM KE LS MW MZ, SD SL, SZ TZ UG ZM ZW) Patente Euroasia (AM AZ, BY KG KZ, MD RU TJ TM) Patente Europea (AT BE, BG CH CY CZ DE, DK, EE, ES FI FR GB GR, HU IE IT LU MC, NL, PT RO SE, SI SK TR), Patente OAPI (BF BJ CF CG CI, CM GA, GN GQ, GW ML, MR,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

Publicado

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas referase a Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas que aparecen al comienzo de cada emisión regula de la Gaceta PCT

(54) Título "DERIVADOS DE 1 HETEROCICLIALQUIL-3-SULFONILINDOL O INDAZOL 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

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



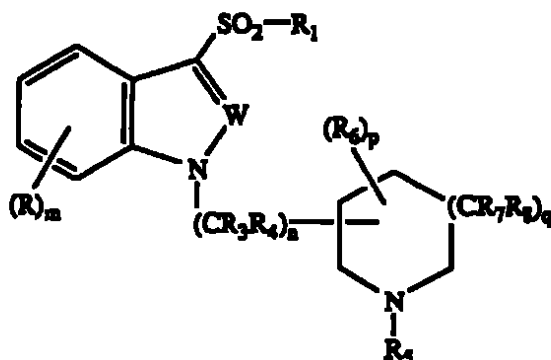
(43) International Publication Date
29 January 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/009548 A1

- (51) International Patent Classification⁷ C07D 209/36, A61P 5/00 A61K 31/404
- (21) International Application Number PCT/US2003/022485
- (22) International Filing Date 17 July 2003 (17.07.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data.
60/396 958 18 July 2002 (18.07.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US) WYETH [US/US] Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US)
- (72) Inventors and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BERNOTAS, Ronald, Charles [US/US] 106 Wicklow Way Bridge-water NJ 08807 (US). LENICEK, Steven, Edward [US/US] 47-08 Quail Ridge Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US).
- (74) Agents. CALNAN, William, H. et al Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (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
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eororian 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, TO)
- Published.
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title 1 HETEROCYCLYLALKYL-3-SULFONYLINDOLE OR INDAZOLE DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS



(I)

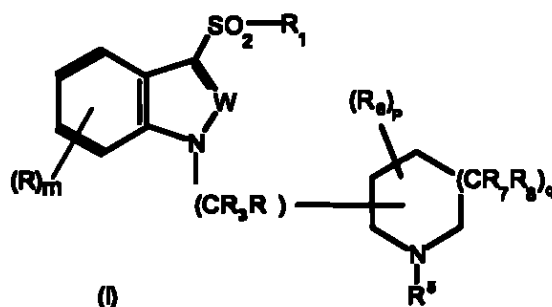
(57) Abstract The present invention provides a compound of formula (I) and the use thereof for the treatment of a central nervous system disorder related to or affected by the 5 HT6 receptor.

WO 2004/009548 A1

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

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de fórmula I



10 caracterizado porque

W es N o CR₂

R es halógeno CN OCO₂R₉ CO₂R₁₀ CONR₁₁R₁₂ SO_xR₁₃
NR₁₄R₁₅ OR₁₆ COR₁₇ o un grupo alquilo de C₁-C₆ alquenilo de
C₂-C₆ alquinilo de C₂-C₆ cicloalquilo de C₃-C₇ arilo o
15 heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido

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
20 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

25 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, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno
5 opcionalmente sustituido

R₆ es un grupo alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, alqueno de C₂-C₆ o alquino de C₂-C₆, cada uno
opcionalmente sustituido

R₇ y R₈ son cada uno independientemente H o alquilo
10 de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, alqueno de C₂-C₆ o alquino de C₂-C₆, cada uno opcionalmente sustituido

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

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

R₉, R₁₀, R₁₃ y R₁₇ son cada uno independientemente H
o un grupo alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido

R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente H o un
20 grupo alquilo de C₁-C₆ opcionalmente o R₁₁ y R₁₂ pueden ser tomados junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contienen opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S

25 R₁₄ y R₁₅ son cada uno independientemente H o un

grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido o R₁₄ y R₁₅ 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

5 NR₁₈ o SO_x

R₁₆ es 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 y

10 R₁₈ 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 o

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

15 2 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque n es 0

3 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 caracterizado porque R₅ es H

20 4 El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque R₁ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido

5 El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque q es 0 ó 1

25 6 El compuesto de conformidad con la

reivindicación 5 caracterizado porque el grupo piperidinilo o pirrolidinilo está unido en la posición 3

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

5 8 El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque m es 0

9 El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque W es N

10 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque es uno de los siguientes

6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

15 6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

5-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

20 6-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

6-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

25 3-(4 metilfenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

- 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1
H-indol
- 4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1
H-indol
- 5 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-indol
- 6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 6 cloro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 10 6-fluoro-3-(3-fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 5-cloro-3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 15 3-(2-clorofenilsulfonil)-6-fluoro-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 3-(2-fluorofenilsulfonil)-6 metoxi-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 3-(4-metilfenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1
H-indol
- 20 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1
H-indol
- 4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1
H-indol
- 25 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-

- 1H indol
- 6-hidroxi 3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indol
- 6-cloro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 5 6-fluoro-3-(3-fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 5-cloro-3-(3 clorofenilsulfonil)-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 10 3-(2-clorofenilsulfonil)-6-fluoro-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 3-(2-fluorofenilsulfonil)-6 metoxi-1-(piperidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 3-(fenilsulfonil) 1 (piperidin-4-ilmetil) 1H indol
- 15 3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil) 1H indol
- 3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-2 ilmetil)-1H-indol
- 3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-indol
- 20 indol
- 3-(fenilsulfonil) 1 (pirrolidin-2-ilmetil) 1H
- 6 metil-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)
- 1H indol
- 3-(4-metilfenilsulfonil)-1-(pirrolidin 3 ilmetil)-1H indol
- 25 6 bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin 3 ilmetil)-

- 1H-indol
- 4-cloro-2-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil) 1H-indol
- 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 5 6-hidroxi 3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H indol
- 10 1-(piperidin 3-ilmetil) 3-(2-piridinilsulfonil)-1H-indol
- 3-(2-piridinilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-indol
- 3-(2-piridinilsulfonil)-1 (pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 15 1H-indol
- 1-(piperidin-4 ilmetil) 3-(2-tienilsulfonil) 1H-indol
- 1 (piperidin-3-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H indol
- 20 1-(piperidin-2 ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-indol
- 1-(pirrolidin-3-ilmetil)-3-(3-tienilsulfonil) 1H indol
- 1-(pirrolidin-2 ilmetil) 3-(3-tienilsulfonil)-1H-indol
- 25 indol

- 3-(fenilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1H-indol
 3-(fenilsulfonil)-1-piperidin-3-il-1H-indol
 3-(fenilsulfonil)-1-pirrolidin 3 il-1H-indol
 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3 (fenilsulfonil)-1H-
 5 indol
 1-(1 bencilpiperidin 3-il)-3-(fenilsulfonil) 1H
 indol
 1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H
 indol
 10 3-(3-clorofenilsulfonil)-1-piperidin-4-il 1H-indol
 3-(4 fluorofenilsulfonil)-1-piperidin-3-il 1H
 indol
 3-(2-fluorofenilsulfonil)-1-pirrolidin-3-il-1H-
 indol
 15 1-(1-metilpiperidin 4 il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
 indol
 1 (1-etilpiperidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H
 indol
 1-(1-fenetilpirrolidin 3 il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
 20 indol
 1 piperidin-4-il-3-(2-piridilsulfonil)-1H-indol
 1-piperidin-3-il-3-(2-tienilsulfonil)-1H-indol
 1-pirrolidin 3-il-3-(3-tienilsulfonil)-1H-indol
 3-(fenilsulfonil)-1-[(2R)-pirrolidin 2-ilmetil]-1
 25 H-indazol

- 3-(fenilsulfonil) 1-[(2S) pirrolidin-2-ilmetil] 1
H-indazol
- 6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H indazol
- 5 6-fluoro-3-(fenilsulfonil) 1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H indazol
- 5-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)
1H-indazol
- 6-fluoro-3-(fenilsulfonil) 1 (piperidin-4-ilmetil)-
10 1H-indazol
- 6-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-indazol
- 6-metil-3-(fenilsulfonil)-1 (piperidin-4-ilmetil)-
1H-indazol
- 15 3-(4-metilfenilsulfonil)-1-(piperidin 3-ilmetil)-1
H-indazol
- 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-
1H-inazdol
- 6-metil 3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin 3 ilmetil)-
20 1H-indazol
- 3-(4-metilfenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1
H-indazol
- 3-(2-piridinilsulfonil) 1-(pirrolidin-2 ilmetil)-
1H-indazol
- 25 1-(piperidin-4-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-

indazol

1-(pirrolidin-3-ilmetil) 3 (3-tienilsulfonil)-1H-

indazol

1-(pirrolidin-2-ilmetil)-3-(3-tienilsulfonil) 1H

5 indazol

3 (fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-il)-1H-indazol

3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin 3-il)-1H-indazol

1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-

indazol

10

1-(1-bencilpiperidin 3 il)-3 (fenilsulfonil)-1H-

indazol

1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-

indazol

3-(3-clorofenilsulfonil)-1 (piperidin-4-il) 1H-

15

indazol

3-(4-fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin-3-il)-1H-

indazol

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

20

11 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 caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula

25

I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a

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

12 El método de conformidad con la reivindicación 11 caracterizado porque el trastorno es un trastorno motor
5 trastornos de ansiedad o trastorno cognoscitivo

13 El método de conformidad con la reivindicación 11 caracterizado porque el trastorno es un trastorno neurodegenerativo

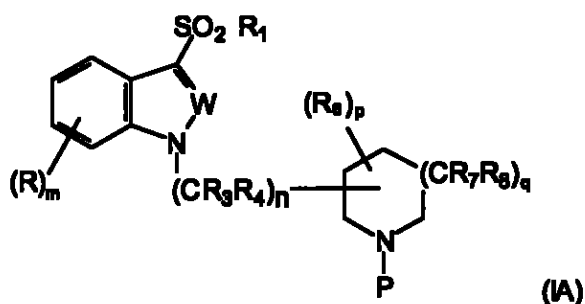
14 El método de conformidad con la reivindicación 11 caracterizado porque el trastorno es un trastorno del
10 déficit de la atención o trastorno compulsivo obsesivo

15 El método de conformidad con la reivindicación 13 caracterizado porque el trastorno es apoplejía o trauma de la cabeza

16 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 10 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

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

(b) desproteger un compuesto de formula (IA)



5

donde W R R₁ R₃ R₄ R₆ R₇ y R₈ y m n p y q son como se definieron en la reivindicación 1 y P es un grupo protector para dar la amina libre correspondiente de fórmula I donde R₅ es H o

10

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



15

donde L es un grupo saliente y R₅ es diferente de H

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

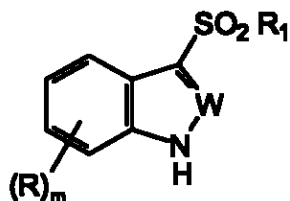
o

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

20

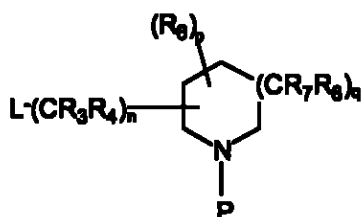
18 Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII

25



(VII)

5 donde W R R₁ y m son como se definieron en la reivindicación 1 con un compuesto azacíclico protegido de fórmula IX



(IX)

10

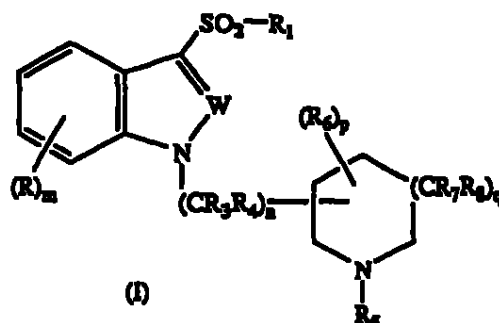
15 donde P representa un grupo protector L representa un grupo saliente y R₃ R₄ R₆ R₇ R₈ n m p y q son como se describieron aquí anteriormente en presencia de una primera base para dar el compuesto protegido de fórmula I y desproteger el compuesto para dar la amina libre de fórmula I donde R₅ es H opcionalmente alquilar la amina con un agente de alquilación R₅-L donde L es un grupo saliente en presencia de una segunda base

20

CLAIMS

1 A compound of formula I

5



wherein

W is N or CR₂,

R is halogen CN OCO₂R₉ CO₂R₁₀ CONR₁₁R₁₂ SO₂R₁₃ NR₁₄R₁₅ OR₁₆,

10 COR₁₇ or a C₁-C₈alkyl C₂-C₈alkenyl C₂-C₈alkynyl C₃-C₇cycloalkyl aryl or heteroaryl group each optionally substituted

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

15 1 2 or 3 additional heteroatoms selected from N O or S

R₂ is H halogen or a C₁-C₈alkyl C₁-C₈alkoxy C₃-C₇cycloalkyl aryl or heteroaryl group each optionally substituted

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

20 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-C₈alkyl C₃-C₇cycloalkyl C₂-C₈alkenyl or C₂-C₈alkynyl group each optionally substituted

25 R₇ and R₈ are each independently H or a C₁-C₈alkyl C₃-C₇cycloalkyl C₂-C₈alkenyl or C₂-C₈alkynyl group each optionally substituted

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

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

- R_9 , R_{10} , R_{13} and R_{17} are each independently H or a C_1 - C_8 alkyl C_2 - C_8 alkenyl C_2 - C_8 alkynyl C_3 - C_8 cycloalkyl cycloheteroalkyl aryl or heteroaryl group each optionally substituted
- R_{11} and R_{12} are each independently H or an optionally C_1 - C_8 alkyl group or R_{11} and R_{12} may be taken together with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-member ring optionally containing another heteroatom selected from O N or S
- R_{14} and R_{15} are each independently H or an optionally substituted C_1 - C_8 alkyl group or R_{14} and R_{15} may be taken together with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-membered ring optionally containing another heteroatom selected from O NR_{18} or SO_x
- R_{19} is a C_1 - C_8 alkyl C_2 - C_8 alkenyl C_2 - C_8 alkynyl C_3 - C_7 cycloalkyl cycloheteroalkyl aryl or heteroaryl group each optionally substituted and
- R_{19} is H or a C_1 - C_8 alkyl C_2 - C_8 alkenyl C_2 - C_8 alkynyl C_3 - C_7 cycloalkyl cycloheteroalkyl aryl or heteroaryl group each optionally substituted or
- a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 2 A compound according to claim 1 wherein n is 0
- 3 A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R_6 is H
- 4 A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R_1 is an optionally substituted phenyl group
- 5 A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein q is 0 or 1
- 6 The compound according to claim 5 wherein the piperidinyl or pyrrolidinyl group is attached in the 3-position
- 7 A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein p is 0
- 8 A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein m is 0

35

9 A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein W is N

10 A compound according to claim 1 which is one of the following

- 5 6-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 6-fluoro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 5-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 6-fluoro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 6-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 10 6-methyl-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 3-(4-methylphenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 6-bromo-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 7-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 15 6-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 6-chloro-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 6-fluoro-3-(3-fluorophenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 5-chloro-3-(3-chlorophenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 3-(2-chlorophenylsulfonyl)-6-fluoro-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 20 3-(2-fluorophenylsulfonyl)-6-methoxy-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 3-(4-methylphenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-indole
- 6-bromo-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-indole
- 4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-indole
- 7-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-indole
- 25 6-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-indole
- 6-chloro-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-indole
- 6-fluoro-3-(3-fluorophenylsulfonyl)-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-indole
- 5-chloro-3-(3-chlorophenylsulfonyl)-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-indole
- 3-(2-chlorophenylsulfonyl)-6-fluoro-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-indole
- 30 3-(2-fluorophenylsulfonyl)-6-methoxy-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-indole
- 3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indole
- 3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-ylmethyl)-1H-indole
- 3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-2-ylmethyl)-1H-indole

3/9

- 36
- 3-(phenylsulfonyl) 1 (pyrrolidin-3-ylmethyl)-1H-Indole
3-(phenylsulfonyl) 1-(pyrrolidin-2-ylmethyl) 1H-Indole
6 methyl-3-(phenylsulfonyl) 1 (pyrrolidin-3-ylmethyl) 1H-Indole
3-(4-methylphenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-3-ylmethyl) 1H-Indole
5 6-bromo-3-(phenylsulfonyl) 1 (pyrrolidin-3-ylmethyl) 1H Indole
4-chloro-2 methyl-3-(phenylsulfonyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl) 1H Indole
7-methoxy-3-(phenylsulfonyl) 1 (pyrrolidin-2-ylmethyl) 1H-Indole
6-hydroxy-3-(phenylsulfonyl) 1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-Indole
1 (piperidin-2-ylmethyl) 3-(2-pyridinylsulfonyl)-1H-Indole
10 1-(piperidin-3-ylmethyl)-3-(2-pyridinylsulfonyl) 1H Indole
3-(2-pyridinylsulfonyl) 1 (pyrrolidin-3-ylmethyl) 1H-Indole
3-(2-pyridinylsulfonyl) 1-(pyrrolidin-2-ylmethyl) 1H-Indole
1 (piperidin-4-ylmethyl)-3-(2-thienylsulfonyl) 1H-indole
1 (piperidin-3-ylmethyl)-3-(2-thienylsulfonyl) 1H-Indole
15 1-(piperidin-2-ylmethyl)-3-(2-thienylsulfonyl) 1H Indole
1 (pyrrolidin-3-ylmethyl)-3-(3-thienylsulfonyl)-1H-Indole
1 (pyrrolidin-2-ylmethyl)-3-(3-thienylsulfonyl) 1H Indole
3-(phenylsulfonyl) 1 piperidin-4-yl 1H Indole
3-(phenylsulfonyl) 1-piperidin-3-yl-1H indole
20 3-(phenylsulfonyl) 1 pyrrolidin-3-yl-1H-Indole
1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H Indole
1 (1-benzylpiperidin-3-yl)-3-(phenylsulfonyl) 1H-Indole
1 (1-benzylpyrrolidin-3-yl) 3-(phenylsulfonyl) 1H-Indole
3-(3-chlorophenylsulfonyl) 1-piperidin-4-yl 1H Indole,
25 3-(4-fluorophenylsulfonyl) 1 piperidin-3-yl 1H-Indole
3-(2-fluorophenylsulfonyl)-1 pyrrolidin-3-yl-1H-Indole
1 (1-methylpiperidin-4-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-Indole
1 (1-ethylpiperidin-3-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H Indole
1 (1-phenethylpyrrolidin-3-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H Indole
30 1-piperidin-4-yl-3-(2-pyridylsulfonyl) 1H indole
1 piperidin-3-yl-3-(2-thienylsulfonyl)-1H indole
1 pyrrolidin-3-yl-3-(3-thienylsulfonyl)-1H Indole
3-(phenylsulfonyl)-1-[(2R) pyrrolidin-2-ylmethyl]-1H Indazole
- 39-
- 40

- 3-(phenylsulfonyl) 1-[(2S) pyrrolidin-2-ylmethyl]-1H indazole
 6-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indazole
 6-fluoro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indazole
 5-chloro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indazole
 5 6-fluoro-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-indazole
 6-methoxy-3-(phenylsulfonyl) 1-(piperidin-4-ylmethyl) 1H-indazole
 6-methyl-3-(phenylsulfonyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H indazole
 3-(4-methylphenylsulfonyl) 1 (piperidin-3-ylmethyl)-1H-indazole
 6-bromo-3-(phenylsulfonyl) 1 (piperidin-3-ylmethyl) 1H-indazole
 10 6-methyl-3-(phenylsulfonyl)-1 (pyrrolidin-3-ylmethyl)-1H-indazole
 3-(4-methylphenylsulfonyl)-1 (pyrrolidin-3-ylmethyl) 1H-indazole
 3-(2 pyridinylsulfonyl)-1 (pyrrolidin-2 ylmethyl) 1H-indazole
 1 (piperidin-4-ylmethyl)-3-(2 thienylsulfonyl) 1H-indazole
 1-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-3-(3-thienylsulfonyl)-1H-indazole
 15 1 (pyrrolidin-2-ylmethyl)-3-(3-thienylsulfonyl)-1H indazole
 3-(phenylsulfonyl) 1-(piperidin-4-yl)-1H-indazole
 3-(phenylsulfonyl) 1 (pyrrolidin-3-yl) 1H-indazole
 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazole
 1-(1 benzylpiperidin-3-yl)-3-(phenylsulfonyl) 1H indazole
 20 1 (1-benzylpyrrolidin-3-yl)-3-(phenylsulfonyl) 1H-indazole
 3-(3-chlorophenylsulfonyl) 1-(piperidin-4-yl)-1H indazole or
 3-(4-fluorophenylsulfonyl) 1-(piperidin-3-yl) 1H indazole
 or a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

25

- 11 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 10 or a stereoisomer
 thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

30

- 12 A method according to claim 11 wherein said disorder is a motor
 disorder anxiety disorder or cognitive disorder

13 A method according to claim 11 wherein said disorder is a neurodegenerative disorder

5 14 A method according to claim 11 wherein said disorder is attention deficit disorder or obsessive compulsive disorder

15 A method according to claim 13 wherein said disorder is stroke or head trauma.

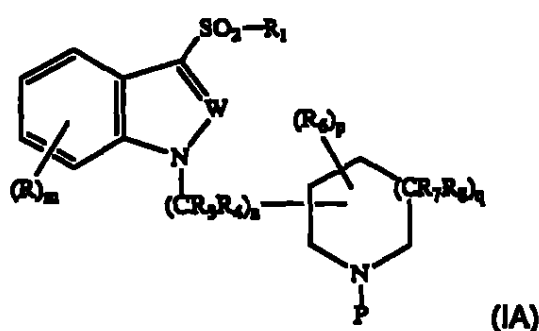
10

16 A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 10 or a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

15

17 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)



20

wherein W R R₁ R₃ R₄ R₆ R₇ and R₈ and m n p and q are as defined in claim 1 and P is a protecting group to give the free amine of formula I wherein R₆ is H or

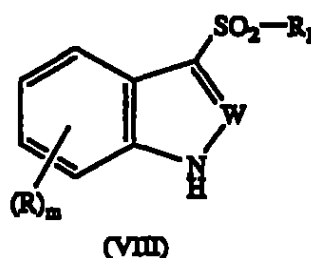
25 (b) alkylating a compound of formula I as defined in Claim 1 wherein R₆ is H with an alkylating agent of formula



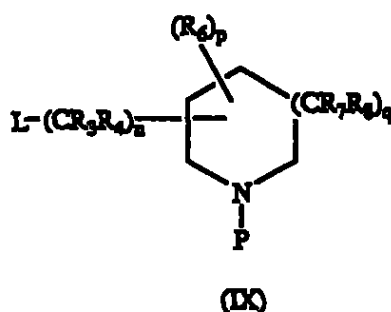
wherein L is a leaving group and R_6 is other than H

- (c) converting a basic compound of formula (I) to an acid addition salt or vice versa
 5 or
 (d) isolating an isomer of a compound of formula (I) from a mixture of isomers

- 10 18 A process for the preparation of a compound of formula I as defined in claim 1 which comprises reacting a compound of formula VIII



- 15 wherein W, R, R_1 and m are as defined in claim 1 with a protected azacyclic compound of formula IX



- 20 wherein P is a protecting group, L is a leaving group, and R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , n, p and q are as described hereinabove in the presence of a first base to give the protected formula I compound, and deprotecting said compound to give the free amine of formula I wherein R_6 is H, optionally alkylating said amine with an alkylating agent,

R_5-L wherein L is a leaving group in the presence of a second base

5

L

=

—

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A

BRADLEY A. CONNELLY M C et al
C/o Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead
Berkshire, SL6 OPHRECIBIDO
29 MAR 2004
DEPTO DE
PATENTES

AM 100986

PCT

OPINION ESCRITA

(Regla 66 del PCT)

Fecha de Envío
(día/mes/año)

26 03 2004 (6/26/04)

Referencia del archivo o del solicitante o mandatario

DEBE RESPONDERSE

dentro de 3 meses a partir de la fecha anterior de envío

Solicitud internacional No

PCT/US 03/22485

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)

17 07 2003

Fecha de prioridad (día/mes/año)

18 07 2002

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC

C07D209/36 C07D209/36

Solicitante

WYETH

ABRIL 05 2004

1 Esta opinión escrita es la primera redactada por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional

2 Esta opinión contiene las indicaciones relacionadas con los siguientes aspectos

I ☒ Bases de la opiniónII ☐ PrioridadIII ☒ Si se establece opinión con respecto a la novedad actividad inventiva o aplicabilidad industrialIV ☐ Carencia de unidad de la invenciónV ☒ Declaración razonada bajo la Regla 66 2(a)(ii) con respecto a la novedad actividad inventiva o aplicabilidad industrial
citas y explicaciones que soporten tal declaraciónVI ☐ Ciertos documentos citadosVII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacionalVIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3 Se invita por este conducto al solicitante a responder esta opinión

Cuándo Ver el límite de tiempo indicado anteriormente El solicitante puede antes de la expiración del límite de tiempo,
solicitar a esta Autoridad, le conceda una prórroga, ver Regla 66 2(d)Cómo Enviando una respuesta por escrito, acompañada, en donde sea apropiado, por las enmiendas, de acuerdo a la
Regla 66.3 Para la forma y lenguaje de las enmiendas ver las Reglas 66.8 y 66.9También Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas ver Regla 66.4
Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos ver Regla 66.4 bis
Para una comunicación informal con el examinador ver Regla 66.6

Si no se presenta respuesta el reporte de examen preliminar internacional será establecido en base a esta opinión.

4 La fecha final en la cual el reporte de examen preliminar internacional
que debe establecerse de acuerdo a la Regla 69.2 es 17 08 2004Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen
preliminar internacional[SELLO] Oficina Europea de Patentes
D-80288 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx. 523856 apmu d
Fax +49 89 2399-4485

Funcionario Autorizado

Funcionario Formal [SELLO]
(incluye extensión del límite de tiempo)
Ulrich, J
No de Teléfono +49 89 2399-8048

I. Bases de la opinión

1 Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido proporcionadas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 a la que se hace referencia en esta opinión como se "presentaron originalmente")

Descripción páginas

1-35 como se presentó originalmente

Reivindicaciones Números

1 18 como se presentaron originalmente

2 Con respecto al idioma todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron proporcionados a esta autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional a menos que se indique otra cosa bajo este punto
Estos elementos estuvieron disponibles o fueron proporcionados a esta Autoridad en el siguiente idioma el cual es

- ☐ el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23 1(b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48 3(b))
- ☐ el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3).

3 Con respecto a cualquier secuencia nucleotídica y/o de aminoácidos descrita en la solicitud internacional el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentado con la solicitud internacional en forma legible en computadora
- ☐ presentado posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
- ☐ presentado posteriormente a esta Autoridad en forma legible en computadora
- ☐ Se ha proporcionado la declaración de que el listado de secuencias es escrito proporcionado posteriormente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó
- ☐ Se ha presentado la declaración de que la información registrada en la forma legible en computadora es idéntica al listado de secuencias escrito

4 Las enmiendas han dado como resultado la cancelación de

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

5. ☐ Esta opinión ha sido establecida como si (alguna de) las enmiendas no fueron hechas ellas han sido consideradas para ir entre la descripción como se presenta (Regla 70 2(c));

6. Observaciones adicionales si es necesario

III Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad paso inventivo y aplicabilidad Industrial

1 Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa implicar un paso inventivo (por no ser obvio) o ser industrialmente aplicable no han sido y no serán examinadas con respecto a

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos 11 15 "con respecto a la aplicabilidad Industrial" debido a que
- ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos se relacionan con la siguiente materia la cual no requiere un examen preliminar internacional (especificar).

Véase la hoja separada

- ☐ la descripción las reivindicaciones o dibujos (indicar los elementos particulares abajo) o las reivindicaciones Nos 1 108 no son claras debido a que no pudo formarse una opinión significativa (especificar)
- ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nos están inadecuadamente apoyadas por la descripción de modo que no pudo formarse una opinión significativa
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para tales reivindicaciones Nos

2 No puede ser redactada una opinión escrita debido a que el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar proporcionado del Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ no ha sido proporcionada la forma escrita o no cumple con el Estándar
- ☐ no ha sido proporcionada la forma legible en computadora o no cumple con el Estándar

V Declaración razonada bajo el la Regla 86.2(a)(II) con respecto a la novedad paso inventivo y/o aplicabilidad Industrial citas y explicaciones que apoyen tal declaración

1 DECLARACION

Novedad (N)	Reivindicaciones No 1 2 5 7 8 16
Paso inventivo (IS)	Reivindicaciones No 1 16
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones No: 1 10 16-18

2 Citas y explicaciones
véase la hoja separada

Para la Sección III

Las reivindicaciones 11 15 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 formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT

Para la Sección V

Los siguientes documentos fueron citados en el reporte de búsqueda y fueron considerados para el examen de la presente solicitud

- D1 WO-A-9749698
- D2 WO A 9749699
- D3 WO A 9749382
- D4 WO-A-03013510

La presente solicitud se relaciona con derivados de indol los cuales están sustituidos en la posición 3 por un grupo $SO_2 R_1$ y en la posición 1 por una entidad o porción de piperidina que puede estar ligada via un elemento separador CR_2R_4 . Se considera que esos documentos son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas debido a la afinidad del receptor de 5 HT

Algunos de los compuestos actualmente reclamados son conocidos del documento D1 y D2 (diferente solicitud) y se solicita a la solicitante establecer la novedad sobre esas descripciones (Artículo 33(2) del PCT

- D1 Ejemplos 50 51
- D2 Reivindicación 2 (compárese también D3 reivindicación 2)

El documento D4 trata también con derivados de indol para el tratamiento de trastornos del SNC esos compuestos difieren de aquellos de la presente solicitud en que la piperacina está presente sobre la parte del benceno mientras que en la presente solicitud una piperidina se localiza en el nitrógeno del indol De este documento un experto en la técnica podría no haber derivado la modificación estructural para arribar a los compuestos de la presente solicitud De este modo podría ser conocida la implicación de una actividad inventiva (Artículo 33(3) del PCT) Sin embargo expresiones como "sustituido opcionalmente" tienen que ser suprimidas puesto que no es creíble que todos los derivados posibles revelen la actividad reclamada

45

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 11 15 sobre la cuestión de si son 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 y tratamiento médico 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 manufactura de un medicamento para un tratamiento médico novedoso.

46

PATENT COOPERATION TREATY

46
51
BL
Docketed
29 MAR 2004

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To

BRADLEY A CONNELLY, M.C. Br al
cb Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead
Berkshire SL6 OPH

RECEIVED

29 MAR 2004

PATENTS DEPT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

AM 100986

Date of mailing
(day/month/year)

28 03 2004

(6/26/04)

Applicant's or agent's file reference

REPLY DUE

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

International application No

PCT/US 03/22485

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

C07D209/36 C07D209/36

Applicant

WYETH

APR 05 2004

1 This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority

2 This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66 2(a)(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

3 The applicant is hereby invited to reply to this opinion

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

How? By submitting a written reply accompanied where appropriate by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments see Rules 66.6 and 66.9

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner see Rule 66.6

If no reply is filed the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion

4 The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69 2 is.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tlx 523858 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized Officer

Formalities officer (incl extension of time limits)
Ullrich J
Telephone No +49 89 2399-8048



WRITTEN OPINION

International application No

PCT/US 03/22485**I Basis of the opinion**

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

Description Pages

1 35 as originally filed

Claims Numbers

1 18 as originally filed

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55 3)

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

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

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
☐ the claims Nos
☐ the drawings sheets

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

- 6 Additional observations if necessary

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

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos 11 15 "with respect to industrial applicability"
- because
- ☒ the said international application or the said claims Nos 11 15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
- see separate sheet
- ☐ the description claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify)
- ☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos

- 2 A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard

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

1 Statement

Novelty (N)	Claims	No 1 2 5 7 8 16
Inventive step (IS)	Claims	No 1 18
Industrial applicability (IA)	Claims	Yes 1 10 16 18

2 Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No PCT/US 03/22485

To section III

Claims 11-15 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).

To section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

- D1 WO A 9749698
- D2 WO A 9749699
- D3 WO A 9749382
- D4 WO A 03013510

The present application relates to indole derivatives which are substituted in position 3 by a group SO_2R_1 and in position 1 by a piperidine moiety which can be linked via a spacer element CR_3R_4 . These compounds are considered to be useful for the treatment of neurodegenerative diseases due to affinity for the 5-HT receptor.

Some of the presently claimed compounds are known from documents D1 and D2 (different application) and the Applicant is requested to establish novelty over these disclosures (Art. 33(2) PCT).

D1 Examples 50-51

D2 Claim 2 (compare also D3 claim 2)

Document D4 deals also with indole derivatives for the treatment of CNS disorders; these compounds differ from those of the present application in that a piperazine is present on the benzene part, whereas in the present application a piperidine is located on the indole nitrogen. From this document, a person skilled in the art could not have derived the structural modification to arrive at compounds of the present application. The involvement of an inventive step could thus be acknowledged (Art. 33(3) PCT). However, expressions like "optionally substituted" have to be deleted, since it is not credible that all possible derivatives reveal the claimed activity.

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No PCT/US 03/22485

For the assessment of the present claims 11-15 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

51

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del archivo solicitante o del agente AM100986	PARA ACCIONES ADICIONALES Véase la Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/US 03/22485	Fecha de presentación 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 C07D209/36		
Solicitante WYETH		
1 Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante de acuerdo al Artículo 36 2 Este REPORTE consiste de un total de 5 hojas incluyendo esta hoja de cubierta ☐ Este reporte también está acompañado por los ANEXOS es decir las hojas de la descripción reivindicaciones y/o dibujos las cuales han sido enmendadas y con la base de este reporte y/o las hojas que contienen las rectificaciones hechas ante esta Autoridad (Véase la Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT) Esos anexos consisten de un total de hojas.		
3 Este reporte contiene las indicaciones relacionadas con los siguientes aspectos I ☒ Bases de la opinión II ☐ Prioridad III ☒ Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad paso inventivo y aplicabilidad industrial IV ☐ Carencia de unidad de la invención V ☒ Declaración razonada bajo la Regla 68.2(a)(II) con respecto a la novedad paso inventivo y aplicabilidad industrial citas y explicaciones que apoyen tal declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		

Fecha de presentación de la solicitud 28 01 2004	Fecha de conclusión de este reporte 17 09 2004
Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen preliminar internacional Oficina Europea de Patentes [SELLO] D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tlx 523556 epmu d Fax +49 89 2399 4465	Funcionario Autorizado Baston E [SELLO] No de Teléfono +49 89 2399-8229

Formulario PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Enero 2004)

55

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/US03/22485

I Bases del reporte

- 1 Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido proporcionadas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 a la que se hace referencia en este reporte como se "presentaron originalmente" y no se anexan al reporte puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción páginas

1-35 como se presento originalmente

Reivindicaciones Números

1 18 como se presento originalmente

- 2 Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron proporcionados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional a menos que se indique otra cosa bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron proporcionados a esta Autoridad en el siguiente idioma el cual es

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

- 3 Con respecto a cualquier secuencia nucleotídica y/o de aminoácidos descrita en la solicitud internacional el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentado con la solicitud internacional en forma legible en computadora
- ☐ presentado posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
- ☐ presentado posteriormente a esta Autoridad en forma legible en computadora
- ☐ Se ha proporcionado la declaración de que el listado de secuencias es escrito proporcionado posteriormente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó
- ☐ Se ha presentado la declaración de que la información registrada en la forma legible en computadora es idéntica al listado de secuencias escrito.

- 4 Las enmiendas han dado como resultado la cancelación de

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

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguna de) las enmiendas no fueron hechas ellas han sido consideradas para ir entre la descripción como se presenta (Regla 70.2(c)):

(Cualquier hoja reemplazada que contenga tales enmiendas se deberán referir bajo el punto 1 y anexar a este reporte)

8. Observaciones adicionales si es necesario

Formulario PCT/IPEA/408 (Enero 2004)

III Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad paso inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa implicar un paso inventivo (por no ser obvio) o ser industrialmente aplicable no han sido y no serán examinadas con respecto a

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos 11 15 "con respecto a la aplicabilidad industrial" debido a que
- ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos se relacionan con la siguiente materia la cual no requiere un examen preliminar internacional (especificar).
Véase la hoja separada
- ☐ la descripción las reivindicaciones o dibujos (indicar los elementos particulares abajo) o las reivindicaciones Nos no son claras debido a que no pudo formarse una opinión significativa (especificar):
- ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nos están inadecuadamente apoyadas por la descripción de modo que no pudo formarse una opinión significativa
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para tales reivindicaciones Nos

2 No puede ser redactada una opinión escrita debido a que el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar proporcionado del Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ no ha sido proporcionada la forma escrita o no cumple con el Estándar
- ☐ no ha sido proporcionada la forma legible en computadora o no cumple con el Estándar

V Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad paso inventivo y aplicabilidad industrial citas y explicaciones que apoyen tal declaración.

1 DECLARACION

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones 3 4 6 9-15
	No	Reivindicaciones 1 2 5,7,8 16
Paso inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1 18
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones 1 10 16-18
	No	Reivindicaciones

2 Citas y explicaciones
véase la hoja separada

54

Para la Sección III

Las reivindicaciones 11-15 se relacionan con materia objeto considerada por esta autoridad cubierta por las disposiciones de la Regla 67 I(iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Para la Sección V

Los siguientes documentos fueron citados en el reporte de búsqueda y fueron considerados para el examen de la presente solicitud:

- D1 WO-A 9749698
- D2 WO-A 9749699
- D3 WO A 9749382
- D4 WO A-03013510

La presente solicitud se relaciona con derivados de indol los cuales están sustituidos en la posición 3 por un grupo $\text{SO}_2 \text{R}_1$ y en la posición 1 por una entidad o porción de piperidina que puede estar ligada vía un elemento separador CR_3R_4 . Se considera que esos documentos son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas debido a la afinidad del receptor de 5-HT.

Algunos de los compuestos actualmente reclamados son conocidos del documento D1 y D2 (diferente solicitud) y se solicita a la solicitante establecer la novedad sobre esas descripciones (Artículo 33(2) del PCT).

- D1 Ejemplos 50-51
- D2 Reivindicación 2 (compárese también D3 reivindicación 2)

El documento D4 trata también con derivados de indol para el tratamiento de trastornos del SNC. Esos compuestos difieren de aquellos de la presente solicitud en que la piperacina está presente sobre la parte del benceno, mientras que en la presente solicitud una piperidina se localiza en el nitrógeno del indol. De este documento un experto en la técnica podría no haber derivado la modificación estructural para arribar a los compuestos de la presente solicitud. De este modo podría ser conocida la implicación de una actividad inventiva (Artículo 33(3) del PCT). Sin embargo, expresiones como "sustituido opcionalmente" tienen que ser suprimidas puesto que no es creíble que todos los derivados posibles revelen la actividad reclamada.

5/8

55

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 11-15 sobre la cuestión de si son 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 y tratamiento médico 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 manufactura de un medicamento para un tratamiento médico novedoso.

SA

PATENT COOPERATION T -ATY

BU
DOCKETED

21 09 04 RB

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To

BRADLEY A. CONNELLY M C et al
cb Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead
Berkshire SL6 0PH

RECEIVED

N3

21 SEP 2004

PATENTS DEPT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

17 09 2004

Applicant's or agent's file reference
AM100986

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/22485International filing date (day/month/year)
17 07 2003Priority date (day/month/year)
18 07 2002Applicant
WYETH

SEP 27 2004

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes if any established on the international application

2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices

3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the International
preliminary examining authorityEuropean Patent Office
D-80286 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized Officer

Ullrich J

Tel +49 89 2399-8048



PCT

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

Applicant's or agent's file reference AM100986	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAM/16)	
International application No PCT/US 03/22485	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 C07D209/36		
Applicant WYETH		
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 28 01 2004	Date of completion of this report 17 09.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tr 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4485	Authorized Officer Baston E Telephone No +49 89 2399-6229 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/US 03/22485**

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 18 as originally filed

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b))
 - ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
 - ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)
- 3** With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing
- ☐ contained in the international application in written form
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
 - ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
 - ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4** The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets

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

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

- 6** Additional observations if necessary

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 11 15 with respect to industrial applicability"

because

☒
the said international application or the said claims Nos 11 15 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	3 4 6 9 15
	No	Claims	1 2 5 7 8 16
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1 18
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 10 16-18
	No	Claims	

- 2
Citations and explanations

see separate sheet

To section III

Claims 11 15 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)

To section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application

- D1 WO A 9749698
- D2 WO A 9749699
- D3 WO A 9749382
- D4 WO-A-03013510

The present application relates to indole derivatives which are substituted in position 3 by a group $SO_2 R_1$ and in position 1 by a piperidine moiety which can be linked via a spacer element CR_3R_4 . These compounds are considered to be useful for the treatment of neurodegenerative diseases due to affinity for the 5 HT receptor

Some of the presently claimed compounds are known from documents D1 and D2 (different application) (Art 33(2) PCT)

- D1 Examples 50 51
- D2 Claim 2 (compare also D3 claim 2)

Document D4 also deals with indole derivatives for the treatment of CNS disorders. These compounds differ from those of the present application in that a piperazine is present on the benzene part whereas in the present application a piperidine is located on the indole nitrogen. From this document a person skilled in the art could not have derived the structural modification to arrive at compounds of the present application. However due to expressions like optionally substituted the involvement of an inventive step cannot be acknowledged (Art 33(3) PCT) since it is not credible that all possible derivatives reveal the claimed activity.

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No **PCT/US 03/22485**
EXAMINATION REPORT SEPARATE SHEET

For the assessment of the present claims 11-15 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILALQUIL-3 SULFONILINDOL O INDAZOL
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-HETEROCICLILALQUIL-3-SULFONILINDOL O INDAZOL
COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6

Esta invención se relaciona con derivados de
5 1-heterociclilalquil-3-sulfonilindol o indazol 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 través del
15 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 clonado por primera
20 vez de tejido de rata en 1993 (Monsma F J Shen Y
Ward R P Hamblin M W Molecular Pharmacology 1993
43 320-327) y posteriormente de tejido humano (Kohen R
Metcalf M A Khan N Druck T Huebner K
Sibley D R Journal of Neurochemistry 1996 66 47-56)
25 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
5 encuentra casi exclusivamente en las áreas del sistema
nervioso central (CNS por sus siglas en inglés) 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
10 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
15 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

20 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
25 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 conocidos como Trastorno por Déficit de la 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
10 conocimiento y aprendizaje como la enfermedad de Alzheimer y
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

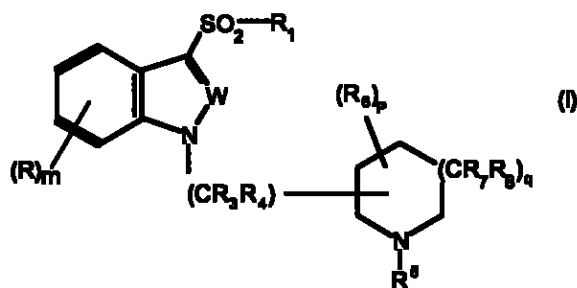
Otro objetivo de esta invención es proporcionar métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central relacionados con o afectados por el receptor de 5-HT₆

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-sulfonilindol o indazol de fórmula I



donde

W es N o CR₂

R es halógeno CN OCO₂R₉ CO₂R₁₀ CONR₁₁R₁₂ SO_xR₁₃ NR₁₄R₁₅ OR₁₆ COR₁₇ o un grupo alquilo de C₁-C₆ alquenoilo de C₂ C₆ alquinilo de C₂ C₆ cicloalquilo de C₃-C₇ arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido

R_1 es un grupo alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido cicloalquilo de C_3-C_7 arilo o heteroarilo o un sistema 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

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

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

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

R_9 , R_{10} , R_{13} y R_{17} 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

5 R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C_1-C_6 , opcionalmente o R_{11} y R_{12} pueden ser tomados junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contienen opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S

10 R_{14} y R_{15} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C_1-C_4 , opcionalmente sustituido o R_{14} y R_{15} 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

15 NR_{18} o SO_x

R_{16} 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 , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido y

20 R_{18} 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

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

25 La presente invención también proporciona métodos y

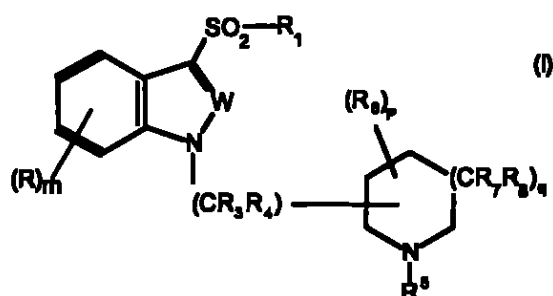
composiciones útiles para el tratamiento terapéutico de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor de 5-HT₆

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5 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
10 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
15 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
20 Rogers Current Opinion in Investigational Drugs 2001 2(1) 104-109 Pharma Press Ltd

De manera sorprendente ahora se ha encontrado que los derivados de 1-heterocicllalquil-3-sulfonilindazol e - indazol de fórmula I demuestra la afinidad por la 5-HT₆ De
25 manera ventajosa los derivados de indol e indazol 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
5 1-heterociclilalquil-3-sulfonilindol e indazol de fórmula I



10

donde

W es N o CR₂

R es halógeno CN OCO₂R₉ CO₂R₁₀ CONR₁₁R₁₂ SO_xR₁₃
NR₁₄R₁₅ OR₁₆ COR₁₇ o un grupo alquilo de C₁-C₆ alquénilo de
15 C₂-C₆ alquinilo de C₂-C₆ cicloalquilo de C₃-C₇ arilo o
heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido

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
20 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

R₂ es H halógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆
alcoxi de C₁-C₆ cicloalquilo de C₃-C₇ arilo o heteroarilo
25 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 cicloheteroalquilo arilo o heteroarilo cada uno
5 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
10 opcionalmente sustituido

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

q y x son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 ó 2
15

R_9 R_{10} R_{13} y R_{17} 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
20 heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido

R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C_1-C_6 opcionalmente o R_{11} y R_{12} pueden ser tomados junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contienen opcionalmente otro
25 heteroátomo seleccionado de O N o S

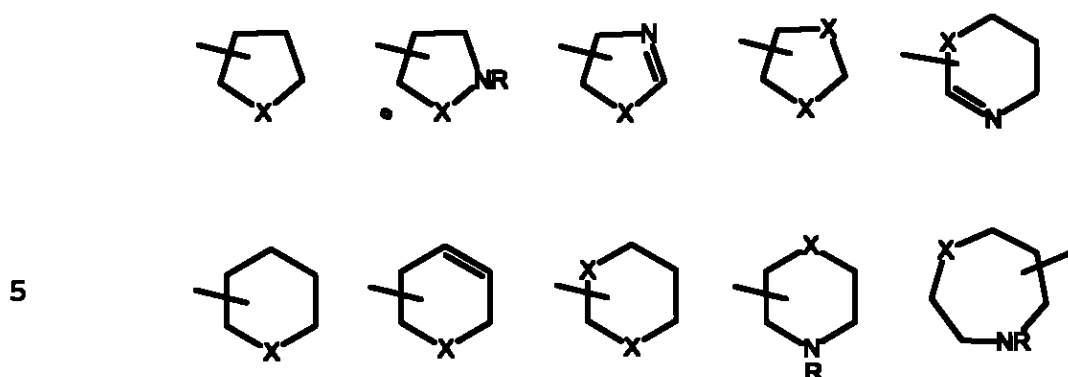
R_{14} y R_{15} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido o R_{14} y R_{15} pueden ser tomados junto con el átomo al cual se encuentran unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que
5 opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de O NR_{16} o SO_x

R_{16} 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 cicloheteroalquilo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido y

10 R_{18} 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

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

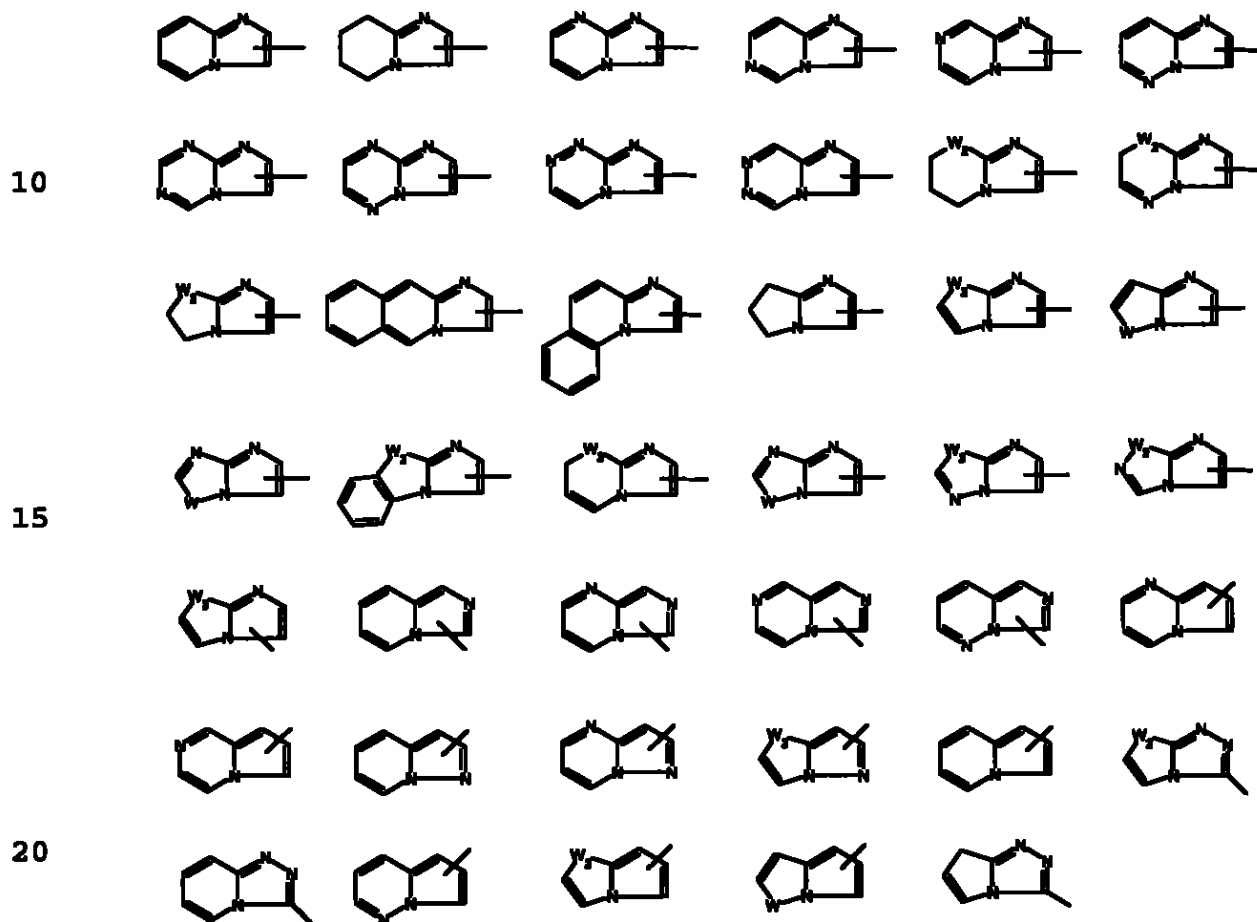
Como se usa en la especificación y en las reivindicaciones el término halógeno designa a F Cl Br o I y el término cicloheteroalquilo designa a un sistema anular de cicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2
20 heteroátomos los cuales pueden ser el mismo o diferentes seleccionados de N O o S y 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
25 H o un sustituyente opcional como se describe más adelante



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 triazolilo 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 halógeno los cuales pueden ser el mismo o diferentes y el término haloalcoxí 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

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
 5 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 alqueno de C₂ C₆
 25 alquino de C₂-C₆ cicloalquilo de C₃-C₇ cicloheteroalquilo

arilo heteroarilo o sistema anular bicíclico o tricíclico de 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 por ejemplo dos o tres el mismo o diferente de aquellos empleados de manera acostumbrada en el desarrollo de compuestos farmacéuticos o la modificación de 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 amino alquilamino dialquilamino formilo alcoxi carbonilo carboxilo alcanilo alquiltio alquilsulfinilo alquilsulfonilo carbamilo alquilamido fenilo fenoxi bencilo benciloxi heteroarilo cicloheteroalquilo o cicloalquilo preferiblemente átomos de halógeno o grupos alquilo inferior o alcoxi inferior Típicamente pueden estar presentes 0-3 sustituyentes el mismo o diferente Cuando cualquiera de los sustituyentes anteriores representa o contiene un grupo sustituyente alquilo por ejemplo alcoxi alcanilo éste puede ser lineal o ramificado y puede contener hasta 12 preferiblemente hasta 6 de manera más preferible hasta 4 átomos de carbono

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser

cualquier sal de adición de ácido formada por un compuesto de fórmula I y un ácido farmacéuticamente aceptable como el ácido fosfórico sulfúrico clorhídrico bromhídrico cítrico maleico malónico mandélico succínico fumárico
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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

15 R_5 puede ser por ejemplo H

R_1 es por ejemplo un grupo fenilo opcionalmente sustituido

Los ejemplos de q son 0 y 1 por ejemplo donde el grupo piperidinilo o pirrolidinilo está unido en la posición

20 3

Un ejemplo de p es 0

Un ejemplo de m es 0

W puede ser por ejemplo N

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I donde n es 0. También se

prefieren aquellos compuestos de fórmula I donde R_5 es H
 Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos
 compuestos donde R_1 es un grupo fenilo opcionalmente
 sustituido

5 Los compuestos más preferidos de la invención son
 aquellos de fórmula I donde n es 0 y q es 0 ó 1 Otro grupo
 de compuestos más preferidos son aquellos compuestos de
 fórmula I donde n m y p son cada uno 0 Los compuestos de
 fórmula I más preferidos son aquellos compuestos donde n es
 10 0 q es 0 ó 1 y el grupo piperidinilo o pirrolidinilo está
 unido en la posición 3

Los ejemplos de compuestos preferidos de fórmula I
 incluyen

6 cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1
 15 H-indol
 6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
 1H-indol
 5-cloro-3 (fenilsulfonil)-1-(piperidin 4 ilmetil)-1
 H-indol
 20 6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
 1H-indol
 6-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
 1H-indol
 6-metil-3 (fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1
 25 H-indol

- 3-(4 metilfenilsulfonil)-1-(piperidin 4 ilmetil) 1
H-indol
- 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1
H-indol
- 5 4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1 (piperidin-4-ilmetil)-1
H-indol
- 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4 ilmetil)-
1H-indol
- 6 hidroxí-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-
10 ilmetil)-1H-indol
- 6-cloro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 6-fluoro-3-(3 fluorofenilsulfonil)-1 (piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 15 5-cloro 3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(piperidin 4-
ilmetil) 1H-indol
- 3-(2-clorofenilsulfonil)-6-fluoro-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 3-(2 fluorofenilsulfonil)-6-metoxi-1-(piperidin-4-
20 ilmetil)-1H indol
- 3 (4 metilfenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1
H-indol
- 6-bromo-3-(fenilsulfonil) 1 (piperidin-3-ilmetil)-1
H-indol
- 25 4-cloro 3 (fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1

H indol

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

1H-indol

6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1 (piperidin-3-

5 ilmetil)-1H-indol

6-cloro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin-2-

ilmetil)-1H-indol

6 fluoro-3-(3-fluorofenilsulfonil)-1 (piperidin 2

ilmetil) 1H-indol

10 5-cloro-3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(piperidin-2-

ilmetil)-1H-indol

3-(2-clorofenilsulfonil)-6 fluoro-1-(piperidin-2-

ilmetil)-1H-indol

3-(2-fluorofenilsulfonil)-6-metoxi-1-(piperidin 2

15 ilmetil)-1H-indol

3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin 4-ilmetil)-1H-indol

3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indol

3-(fenilsulfonil)-1 (piperidin 2-ilmetil)-1H-indol

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

20 indol

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

indol

6-metil 3 (fenilsulfonil) 1-(pirrolidin-3-ilmetil)-

1H-indol

25 3-(4-metilfenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil) 1

H-indol

6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin 3-ilmetil)-

1H-indol

4-cloro-2-metil-3-(fenilsulfonil)-1 (pirrolidin-2-

5 ilmetil) 1H-indol

7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-

ilmetil)-1H-indol

6-hidroxi 3 (fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-

ilmetil)-1H-indol

10 1 (piperidin-2-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil) 1H-indol

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

indol

3-(2-piridinilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-

15 1H-indol

3-(2-piridinilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-

1H-indol

1-(piperidin-4-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-

indol

20 1-(piperidin-3-ilmetil)-3-(2 tienilsulfonil)-1H-indol

1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-

indol

1-(pirrolidin-3-ilmetil)-3-(3-tienilsulfonil)-1H-

25 indol

- 1-(pirrolidin-2-ilmetil)-3-(3-tienilsulfonil)-1H-indol
- 3-(fenilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1H-indol
- 3-(fenilsulfonil)-1-piperidin 3-il-1H-indol
- 5 3-(fenilsulfonil)-1-pirrolidin 3-il-1H-indol
- 1-(1-bencilpiperidin-4-il) 3 (fenilsulfonil)-1H-indol
- 1-(1-bencilpiperidin 3 il)-3-(fenilsulfonil) 1H-indol
- 10 1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol
- 3-(3-clorofenilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1H-indol
- 3-(4 fluorofenilsulfonil)-1-piperidin 3-il-1H-indol
- 15 3-(2-fluorofenilsulfonil)-1-pirrolidin-3-il-1H-indol
- 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3 (fenilsulfonil)-1H-indol
- 1-(1-etilpiperidin-3-il) 3-(fenilsulfonil)-1H-indol
- 20 1-(1-fenetilpirrolidin 3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol
- 1-piperidin-4-il-3-(2-piridilsulfonil)-1H-indol
- 1-piperidin-3-il-3-(2-tienilsulfonil)-1H-indol
- 25 1-pirrolidin-3-il-3-(3-tienilsulfonil)-1H-indol

- 3-(fenilsulfonil) 1 [(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1
H-indazol
- 3-(fenilsulfonil)-1-[(2S)-pirrolidin-2 ilmetil]-1
H-indazol
- 5 6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-indazol
- 6-fluoro 3 (fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-indazol
- 5-cloro 3 (fenilsulfonil)-1-(piperidin 4 ilmetil)
10 1H-indazol
- 6 fluoro-3-(fenilsulfonil)-1 (piperidin-4-ilmetil)-
1H-indazol
- 6-metoxi-3-(fenilsulfonil) 1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-indazol
- 15 6-metil-3 (fenilsulfonil)-1-(piperidin 4 ilmetil)-
1H-indazol
- 3-(4-metilfenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1
H-indazol
- 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin 3-ilmetil)-
20 1H inazdol
- 6-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-
1H-indazol
- 3-(4-metilfenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1
H-indazol
- 25 3-(2-piridinilsulfonil) 1-(pirrolidin-2-ilmetil)-

1H-indazol

1-(piperidin-4-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-

indazol

1-(pirrolidin-3-ilmetil)-3-(3-tienilsulfonil)-1H-

5 indazol

1-(pirrolidin 2 ilmetil) 3-(3-tienilsulfonil)-1H-

indazol

3-(fenilsulfonil) 1 (piperidin-4-il) 1H-indazol

3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol

10

1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(fenilsulfonil)-1H

indazol

1-(1-bencilpiperidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-

indazol

1-(1-bencilpirrolidin 3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-

15

indazol

3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(piperidin-4-il) 1H-

indazol

3-(4-fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin-3-il)-1H-

indazol

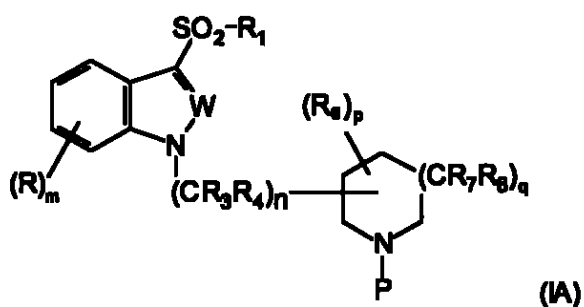
20

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

Esta invención también proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (I) proceso el cual comprende uno de los siguientes

25

(a) desproteger un compuesto de formula (IA)



5

donde W R R₁ R₃ R₄ R₆ R₇ y R₈ y m n p y q son como se definen aquí y P es un grupo protector para dar la amina libre correspondiente de fórmula I donde R₅ es H o

10

(b) alquilar un compuesto de fórmula I como se define aquí donde R₅ es H con un agente alquilante de fórmula



donde L es un grupo saliente y R₅ es como se define aquí diferente de H

15

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

o

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

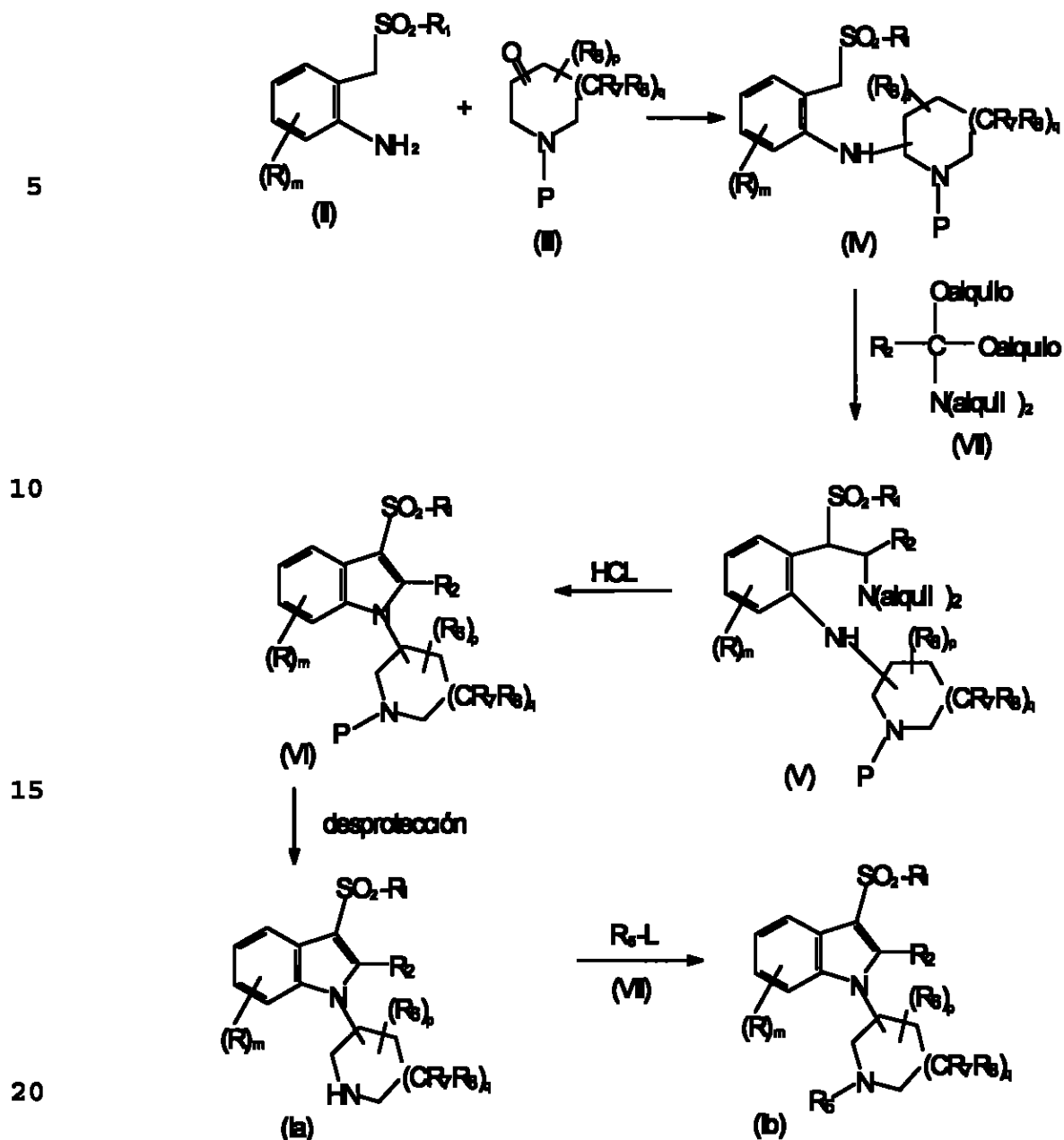
20

Los compuestos de fórmula I también pueden ser preparados convenientemente usando métodos sintéticos convencionales y si se requiere técnicas de separación o aislamiento estándar

25

9/2

Por ejemplo los compuestos de fórmula I donde n es 0 W es CR₂ y R₅ es H (Ia) pueden ser preparados por la aminación reductiva del compuesto de fórmula II con una azinona protegida de fórmula III para dar el intermediario de fórmula IV haciendo reaccionar el intermediario de fórmula IV con un amido cetel de fórmula VII en presencia de un ácido como el ácido p-toluensulfónico para dar la enamina de fórmula V ciclizando la enamina en presencia de un ácido como HCL acuoso para dar el compuesto de VI y desprotegiendo el compuesto de fórmula VI para dar el producto deseado de Ia Aquellos compuestos de fórmula I donde n es 0 W es CR₂ y R₅ es diferente de H (Ib) pueden ser preparados fácilmente alquilando el compuesto de fórmula Ia con un agente alquilante de fórmula VII Las reacciones se muestran en el diagrama de flujo I donde P representa un grupo protector y L representa un grupo saliente

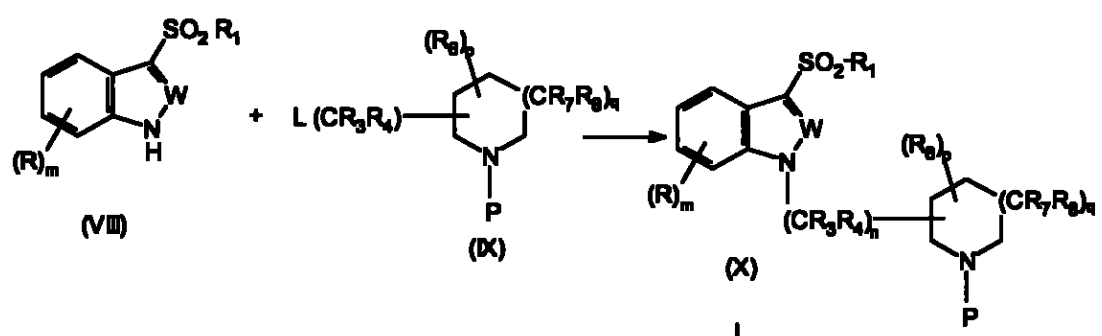
Esquema de Reacción I

Los compuestos de fórmula I donde R_5 es H (Ia) también pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII con un compuesto azacíclico

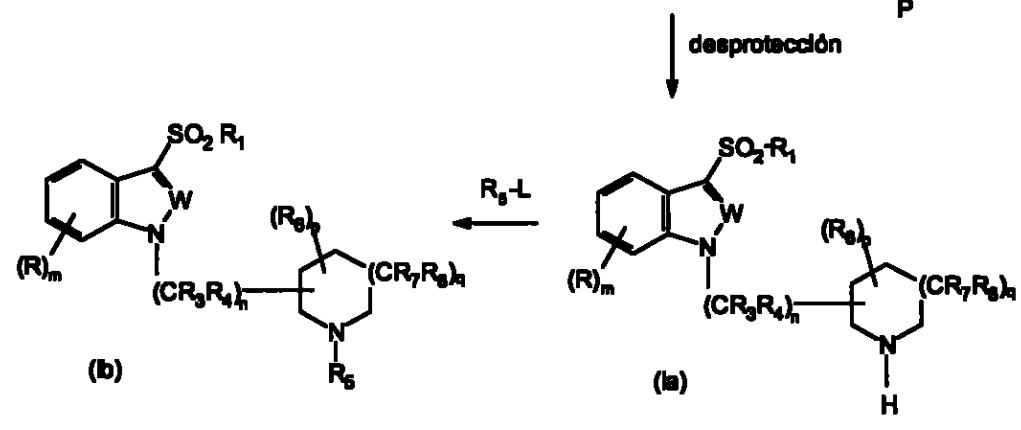
protegido de fórmula IX en presencia de una base para dar el compuesto protegido de fórmula X la desprotección da el compuesto deseado de Ia La alquilación de Ia se muestra en el esquema de reacción I aquí anteriormente del compuesto de fórmula I donde R_5 es diferente de H (Ib) La reacción se muestra en el diagrama de flujo II donde P representa un grupo protector y L y L representan un grupo saliente

Esquema de Reacción II

10



15



20

Los grupos protectores adecuados para usarse en las reacciones mostradas aquí anteriormente incluyen carboxilato de t-butilo bencilo acetilo benciloxycarbonilo o

cualquier grupo convencional conocido para proteger un nitrógeno básico en procedimientos sintéticos estándar

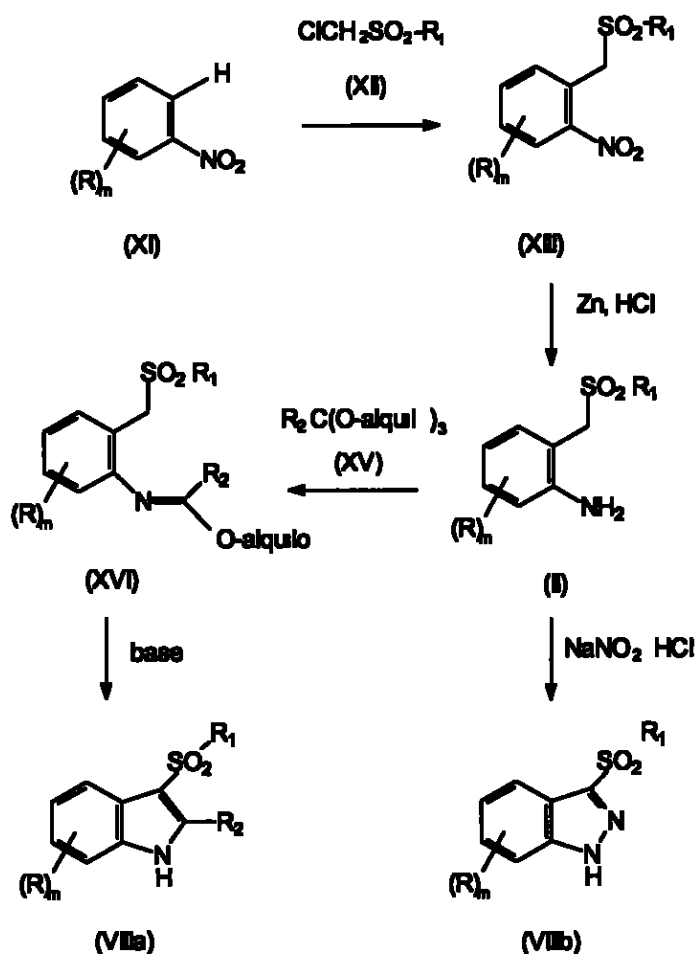
Las condiciones adecuadas para desproteger los compuestos de fórmula VI o X pueden variar dependiendo de la naturaleza del grupo protector. Por ejemplo para un grupo protector de carboxilado de t-butilo la desprotección puede tomar lugar en presencia de un ácido como el ácido trifluoroacético o HCl y opcionalmente un solvente aprótico como el dioxano para un grupo protector bencilo la desprotección puede tomar lugar vía hidrogenación catalítica

Los grupos salientes adecuados para usarse en las reacciones mostradas aquí anteriormente incluyen Cl Br I OH tosilo mesilo o similares

Los compuestos de fórmula VII pueden ser preparados usando métodos sintéticos convencionales y si se requiere técnicas de separación y aislamiento estándar. Por ejemplo para compuestos de fórmula VIII donde W es CR₂ (VIIIa) puede hacerse reaccionar un compuesto de nitrobenzeno de fórmula XI con un compuesto de clorometilsulfonilo de fórmula XII en presencia de una base fuerte para dar el intermediario de fórmula XIII el intermediario de fórmula XIII puede entonces ser tratado con un agente reductor como el Fe Zn o Sn en presencia de un ácido para dar la amina de fórmula II la amina puede entonces hacerse reaccionar con el ortoéster apropiado de fórmula XV para dar el compuesto de fórmula XVI

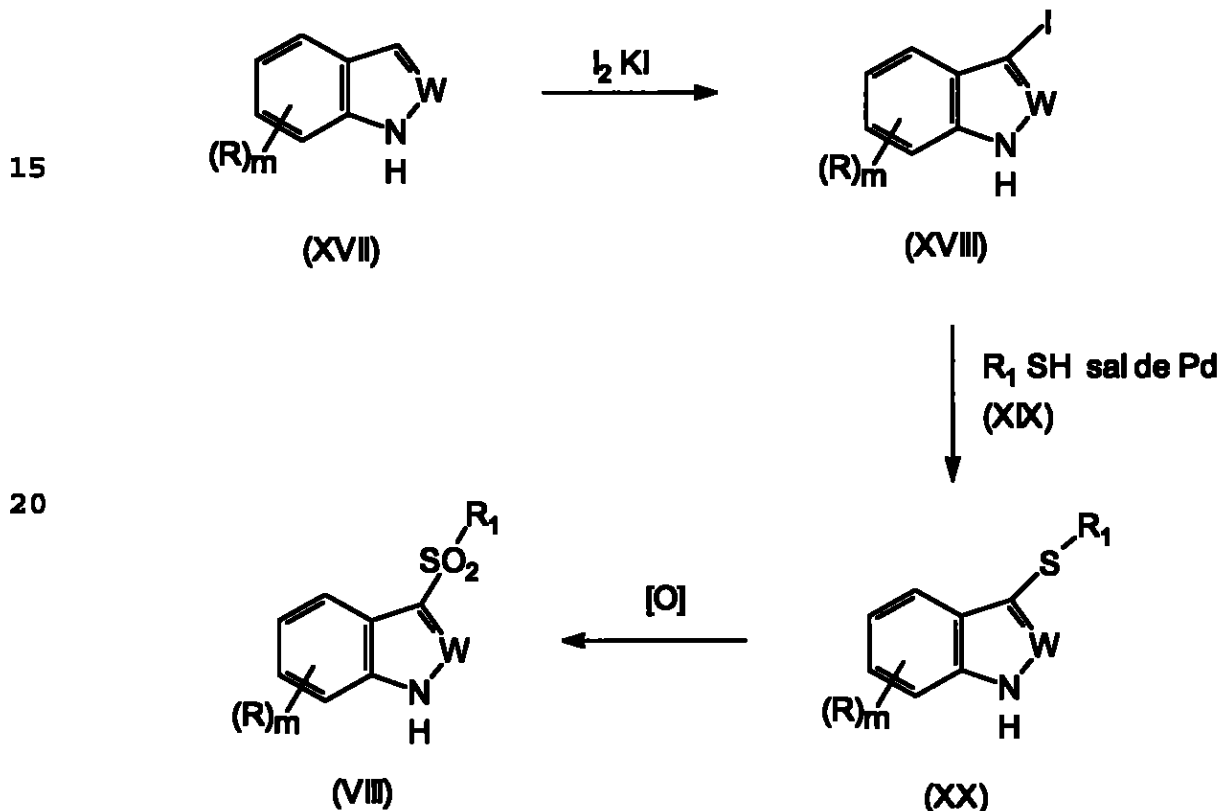
y el compuesto de fórmula XVI puede ser ciclado en presencia de una base para dar el 3-sulfonilindol de fórmula VIIa deseado. El método sintético general es descrito por W Wojciechowski y M Makosza *Synthesis* 1986 651-653. De manera similar la amina de fórmula II puede hacerse reaccionar con NaNO_2 en presencia de un ácido para dar aquellos compuestos de fórmula VIII donde W es N (VIIb). Las secuencias de reacción se muestran en el esquema de reacción III.

Esquema de Reacción III



Los compuestos de fórmula VIII también pueden ser preparados directamente a partir de un indol o indazol de fórmula XVII haciendo reaccionar el sustrato de fórmula XVII con yodo para dar el 3-yodoindol o -indazol de fórmula XVIII acoplado el compuesto de fórmula XVIII con un tiol apropiado de fórmula XIX para dar el 3-tioindol o indazol de fórmula XX y oxidando el compuesto de fórmula XX con un agente oxidante convencional como H_2O_2 ácido m-cloroperbenzoico o similar para dar el intermediario de fórmula VIII deseado La reacción se muestra en el esquema de reacción IV

Esquema de Reacción IV



De manera alternativa el compuesto de 3 tioindol o -azazindol de fórmula XX puede ser preparado en un solo paso a partir del sustrato de fórmula XVII haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XVII con el tiol de fórmula XIX en presencia de yodo preferiblemente en un solvente polar como un alcohol acuoso El compuesto de fórmula XX así obtenido puede entonces ser oxidado como se mostró aquí anteriormente para dar el intermediario de fórmula VIII El intermediario de fórmula VIII así obtenido puede entonces ser llevado a los compuestos deseados de fórmula I vía la alquilación del átomo de nitrógeno de indol o indazol básico como se muestra en el esquema de reacción II aquí anteriormente

De manera ventajosa la presente invención proporciona otro proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII con un grupo azacíclico protegido de fórmula IX en presencia de una primera base para dar la amina protegida de fórmula X y desproteger la amina para dar el compuesto de fórmula I donde R_s es H alquilando opcionalmente el compuesto con un agente alquilante R_s-L donde L es un grupo saliente en presencia de una segunda base para dar el compuesto de fórmula I donde R_s es diferente de H El proceso de la invención es ilustrado en el diagrama de flujo II aquí anteriormente

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 el nitrógeno básico

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

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
10 de remover un protón de un átomo de nitrógeno de indol o
indazol

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
15 trietilamina o similares

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
20 comportamiento psiquiátricos cognoscitivos
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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
variar de acuerdo a las condiciones específicas que estén
25 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 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

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 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 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 cacahuete 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 y 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

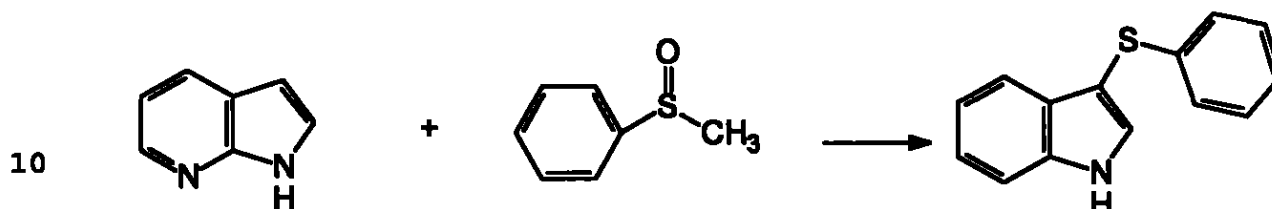
El término HNMR designa la resonancia magnética

nuclear del protón Los términos CH_2Cl_2 , THF y DMF designan cloruro de metileno tetrahidrofurano y dimetil formamida respectivamente Todas las cromatografías se efectuaron usando SiO_2 como soporte

5

EJEMPLO 1

Preparación de 3-(Feniltio)-1H-indol



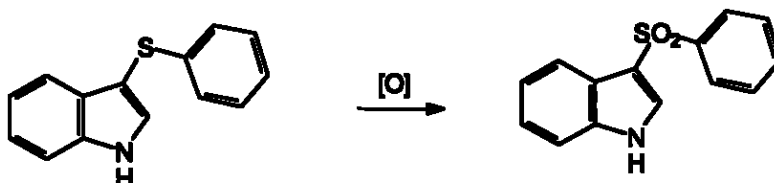
Una solución de metil fenil sulfóxido (4 g 147 mmol) en CH_2Cl_2 es enfriada a -78°C y tratada por goteo con anhídrido trifluoroacético (4.0 mL 28.5 mmol) agitada durante 30 min a -78°C tratada con una solución de indol (1.82 g 15.6 mmol) en CH_2Cl_2 agitada durante 30 min a -78°C tratada con trietilamina (20 mL 145 mmol) agitada durante 4 días a temperatura ambiente y diluida con agua Las fases son separadas La fase orgánica es secada sobre MgSO_4 y concentrada in vacuo El residuo resultante es sometido a cromatografía (metanol CH_2Cl_2 1:99) para dar el compuesto del título como un sólido blanco 3.08 g (rendimiento de 88%) pf $149-151^\circ\text{C}$ caracterizado por análisis espectrales de masas y análisis de HRMN

25

105

EJEMPLO 2**Preparación de 3-(Fenilsulfonil)-1H-indol**

5



10

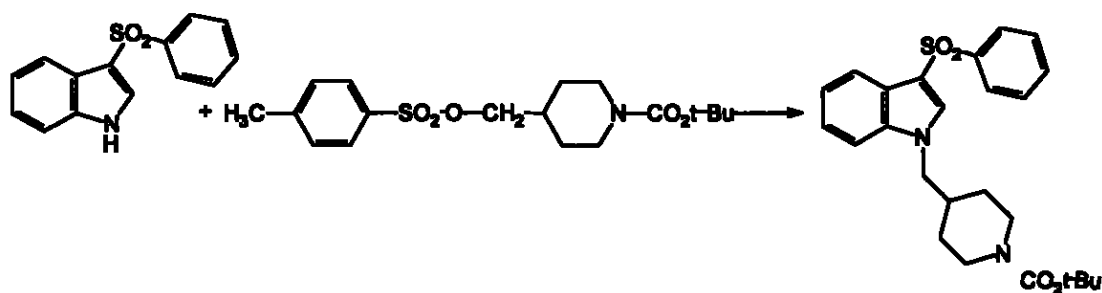
Una solución con agitación de 3-(feniltio)-1H-indol (12 0 g 53 3 mmol) en CH_2Cl_2 (800 mL) es enfriada a 0°C tratada con ácido 3-cloroperbenzónico (20 2 g 117 mmol) y agitada durante 4 h a temperatura ambiente La reacción es lavada secuencialmente con agua y NaHCO_3 saturada secada sobre MgSO_4 y concentrada in vacuo

15

La cromatografía (metanol CH_2Cl_2 1 49) del residuo resultante produce el compuesto del título como un sólido blanco 9 83 g (rendimiento del 72%) pf $149-151^\circ\text{C}$ caracterizado por análisis espectral de masas y HRMN

EJEMPLO 3**Preparación de 4-[3-(Fenilsulfonil)-1H-indol-1-**

20

imetil]piperidin-1 carboxilato de t-butilo

25

Una solución con agitación de 3-(fenilsulfonyl)-1H-indol (700 mg 2.72 mmol) en DMF anhidro es enfriada 0°C tratada con hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (163 mg 4.08 mmol) agitada durante 2 h a temperatura ambiente
 5 tratada con ter-butyl éster del ácido 4-(toluen-4-sulfonyloxymethyl)-piperidin-1-carboxílico¹ (1.26 g 3.40 mmol) agitando durante 16 h a 55°C enfriada a temperatura ambiente diluida con agua y extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados son concentrados in vacuo. El
 10 residuo resultado es triturado bajo hexano y cristalizado en metanol/agua para dar el producto del título como un sólido amarillo claro 0.97 g pf 181-182°C identificado por análisis de HRMN y espectral de masas

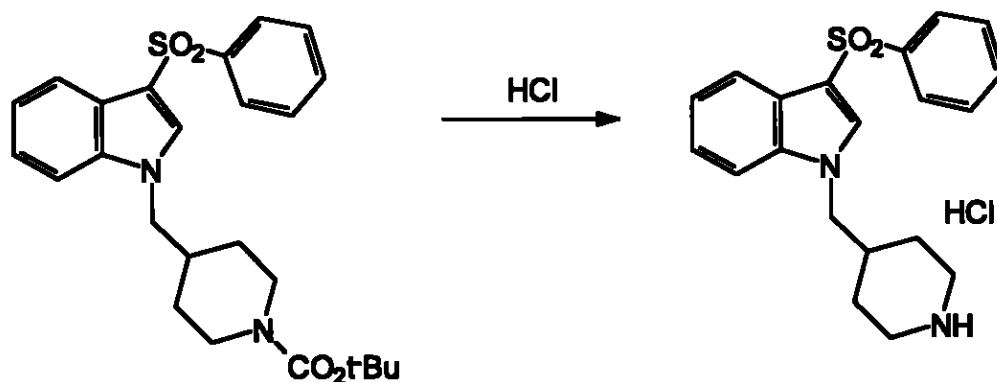
¹ Journal of Labeled Compound Radiopharm 1999 42 1289 1300

15

EJEMPLO 4

Preparación de clorhidrato de 3-(Fenilsulfonyl)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

20

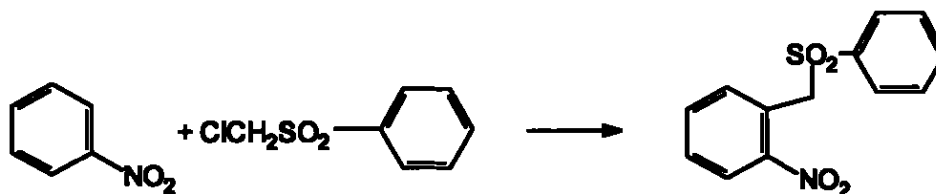


Una solución con agitación de ter-butyl éster de ácido 4-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-1metil]-piperidin-1-carboxílico (500 mg 1 10 mmol) en dioxano tratado con HCl 4N en dioxano (4 5 mL 18 mmol) agitada durante 5 h a temperatura ambiente y concentrada in vacuo La cristalización del residuo sólido resultante de etanol éter da el compuesto del título como un sólido blanco 351 mg (rendimiento del 82%) pf >250°C identificado por análisis de HRMN y espectral de masas

10

EJEMPLO 5**Preparación de 2-(Fenilsulfonilmetil)-1-nitrobenceno**

15



20

25

Una solución de nitrobenceno (3 08 g 25 0 mmol) y clorometilfenilsulfona (4 76 g 25 0 mmol) en THF seco es enfriada a -50°C y tratada con Ko^tBu 1 0M/THF (55 0 mL 55 0 mmol) La reacción se deja calentar a -30 C durante 1 h tratada con ácido acético glacial (3 6 mL) calentada a 20°C tratada con agua y extraída con CH₂Cl₂ Los extractos combinados son secados sobre MgSO₄ y concentrados in vacuo

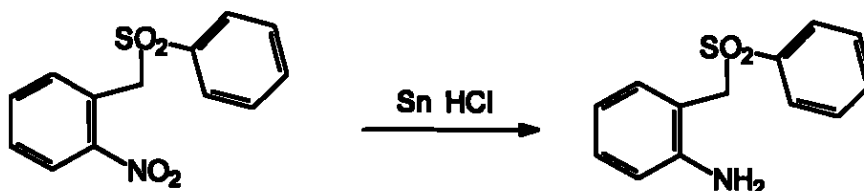
La cromatografía (acetato de etilo hexano 1 1) del residuo resultante da producto del título como un sólido blanco 5 62 g (rendimiento del 81%) pf 106-108 C identificado por análisis espectral de masas y HRMN

5

EJEMPLO 6

Preparación de 2-(Fenilsulfonilmetil)anilina

10

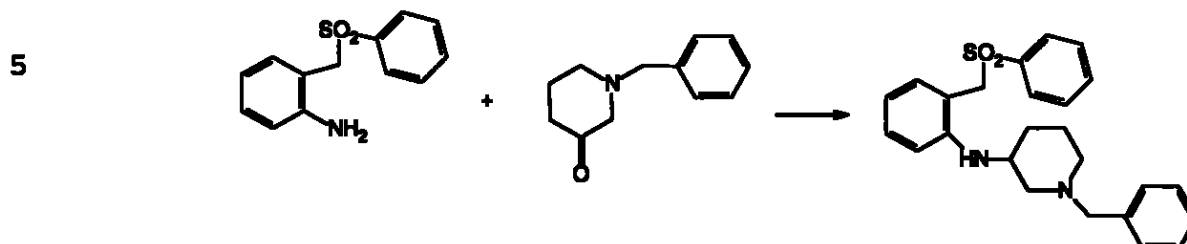


15

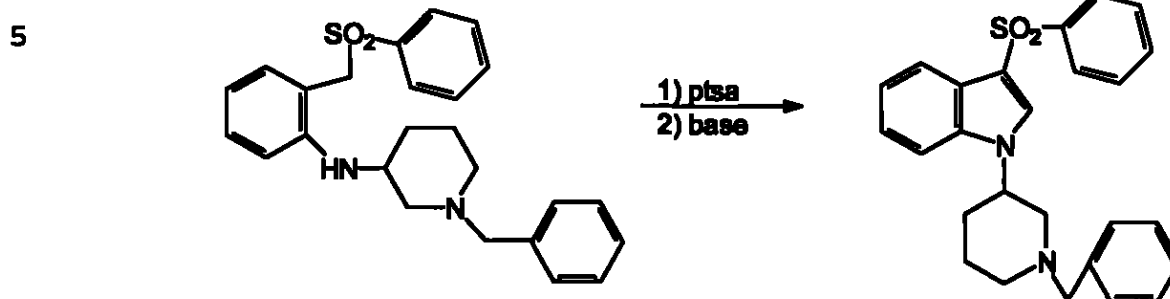
20

25

Una mezcla con agitación de 2-(fenilsulfonilmetil)-1-nitrobenceno (5 55 g 20 0 mmol) y estaño granular (10 4 g 88 mmol) en metanol y HCl concentrado (60 mL) es agitado bajo nitrógeno a 45°C durante 5 h enfriada a temperatura ambiente durante un periodo de 18 h vertida en NaHCO₃ (80 g) con agitación tratada con agua y extraída con acetato de etilo Los extractos combinados son lavados con salmuera (2 x 100 mL) secados sobre MgSO₄ y concentrados in vacuo para dar el producto del título como un sólido blanco mate 4 41 g (89%) pf 175-176 C identificado por análisis de HRMN y espectral de masas

EJEMPL 7Preparación de 1-Bencil-3-{[2-(fenilsulfonil)metil]anilin}piperidina

Una mezcla de 2 [(fenilsulfonil)metil]anilina
 10 (1 24 g 5 00 mmol) Na_2SO_4 (7 1 g 50 mmol) y 1
 bencil-3-piperidinona (2 26 g 10 0 mmol) en ácido
 acético glacial es agitada bajo nitrógeno a
 temperatura ambiente durante 45 min tratada con NaBH
 (OC(O)CH₃)₃ (3 16 g 15 0 mmol) agitada durante 2 5
 15 h vertida lentamente sobre una mezcla agitada de
 NaHCO_3 y agua y extraída con acetato de etilo Los
 extractos combinados son lavados con salmuera
 secados sobre MgSO_4 y concentrados in vacuo El
 residuo resultante es sometido a cromatografía
 20 (acetato de etilo hexano 1 1) para dar el compuesto
 del título como un aceite viscoso amarillo pálido
 1 94 g (rendimiento del 92%) identificado por
 análisis de HRMN y espectral de masas

EJEMPLO 8Preparación de 1-(1-Bencilpiperidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol

10 Una solución de 1-bencil-3-{[2-(fenilsulfonil)metil]anilín}-piperidina (1 85 g 4 40 mmol) y monohidrato de ácido para-toluensulfónico (pTSA) (0 20 g) en N N-dimetilformamida dimetil acetal es calentada a temperatura de reflujo durante 76 h y concentrada in vacuo El residuo

15 resultante es tratado con NaHCO₃ acuoso saturado y extraído con CH₂Cl₂. Los extractos combinados son concentrados in vacuo hasta un aceite anaranjado Este aceite es sometido nuevamente a cromatografía (acetato de etilo al 100%) para dar un aceite anaranjado El aceite es agitado en etanol y

20 HCl acuoso 2 0 M a temperatura ambiente durante 2 5 h tratado con NaHCO₃ acuoso saturado y extraído con CH₂Cl₂. Los extractos son combinados secados sobre MgSO₄ y concentrados in vacuo El residuo resultante es sometido a cromatografía (acetato de etilo hexano 1 1) para dar el producto del título

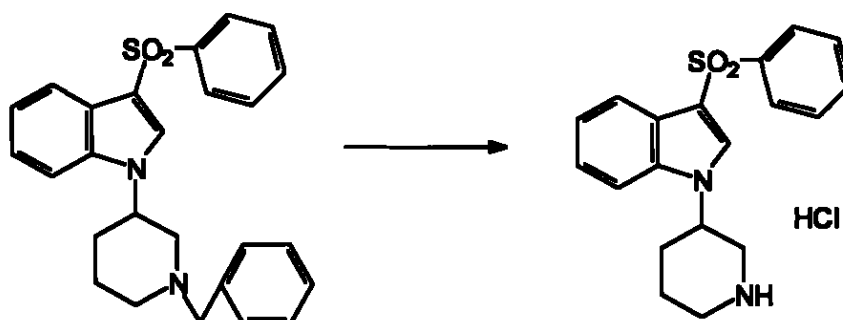
25 como un sólido anaranjado claro 0 56 g (rendimiento del

30%) pf 219-221°C identificado por análisis de HRMN y
espectral de masas

5

EJEMPLO 9**Preparación de clorhidrato de 3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-il)-1H-indol**

10

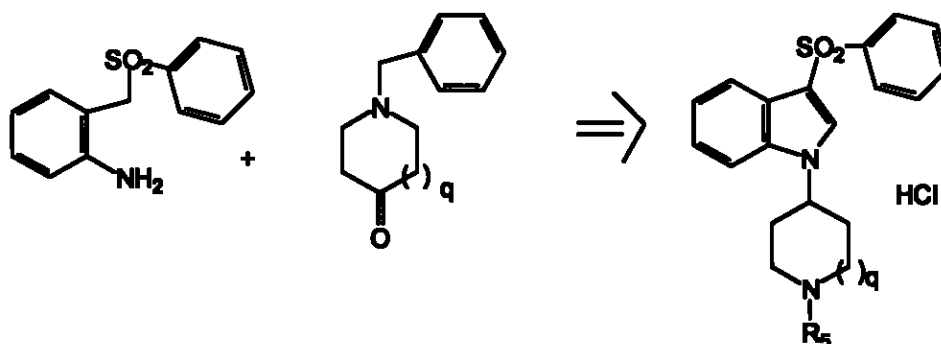


Una solución de 1 (1-bencilpiperidin-3-il)-3-
15 (fenilsulfonil)-1H-indol (431 mg 1 00 mmol) en 1 2-
dicloroetano seco es tratado con cloroformiato de 1-
cloroetilo (0 27 mL 2 50 mmol) calentada a temperatura de
reflujo durante 2 5 h enfriada y concentrada in vacuo
(concentrada dos veces de CH_2Cl_2) El residuo resultante es
20 calentado a temperatura de reflujo en metanol durante 3 h
enfriado y concentrado in vacuo para dar un aceite El aceite
es concentrado nuevamente de etanol y entonces de éter para
dar un sólido canela El sólido es triturado con etanol y
filtrado La torta de filtración es secado bajo vacío para
25 dar el producto del título como un sólido blanco mate 322 mg

(rendimiento del 85%) pf 254-256°C identificado por análisis de HRMN y espectral de masas

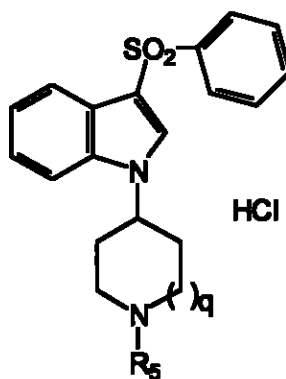
EJEMPLOS 10-13

5 Preparación de derivados de 1-Heterociclil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol



Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 7 y 8 aquí anteriormente y empleando un reactivo de piperidinona o pirrolidinona protegido apropiado se obtuvieron los compuestos mostrados en la Tabla I e identificados por análisis de HRMN y espectral de masas

Tabla 1

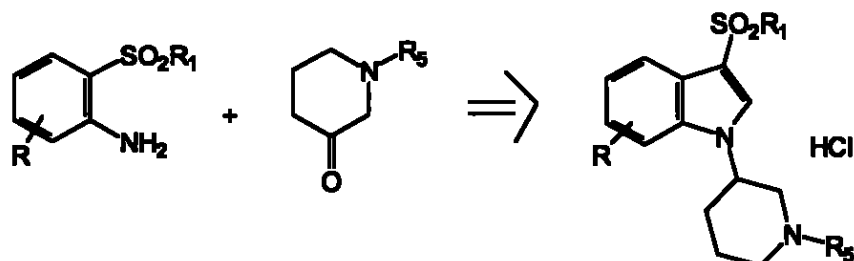


Ej No	c	R5	pf C
10	0	bencilo	140 (espuma)
11	0	H	209-211
12	1	bencilo	288-291
5 13	1	H	294-297

EJEMPLOS 14-26

Preparación de Derivados de 1-(3-Piperidinil)-3-

arilsulfonil-1H-indol

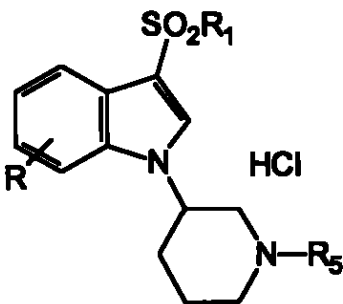


15

Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 5 hasta 9 aquí anteriormente y empleando el nitrobencono sustituido apropiadamente cloruro de arilsulfonilo y 3-piperidinona protegida se obtuvieron los compuestos mostrados en la Tabla II y se identificaron por análisis de HRMN y espectral de masas

20

Tabla II



5

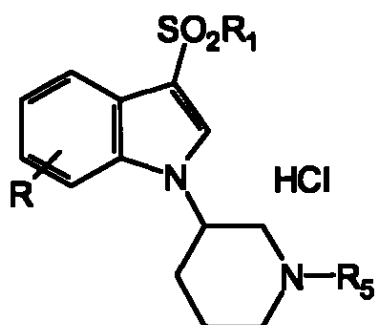
10

15

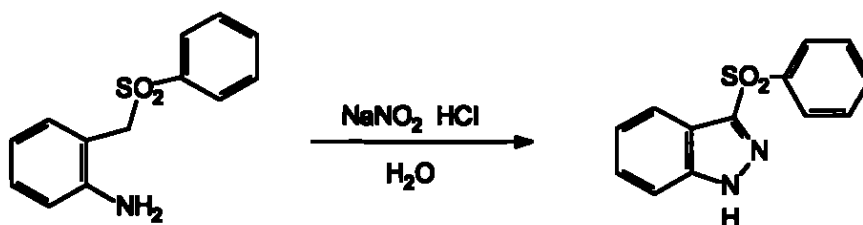
20

25

Ej No	R	R1	R5	pf C
			H	
14	H	1-naftilo	H	> 180 (desc)
15	H	8-quinolinilo	H	> 195 (desc)
16	H	3-F-C ₆ H ₄	H	> 150 (desc)
17	H	3-Cl-C ₆ H ₄	H	> 150 (desc)
18	5-OCH ₃	3 F C ₆ H ₄	H	267-270
19	5-OCH ₃	3-F-C ₆ H ₄	CH ₃	262-265
20	5-F	3-F-C ₆ H ₄	H	275-278
21	5-F	3-F-C ₆ H ₄	CH ₃	255 257

Tabla II cont

Ej No	R	R1	R5	Pf °C
22	5-Cl	3-F-C ₆ H ₄	H	--
23	5-Cl	3-F-C ₆ H ₄	CH ₃	242-245
24	5-OCH ₃	3-F-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	227 228
25	5-Cl	3-F-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	225-226
26	H	8-quinolinilo	CH ₃	> 250 (desc)

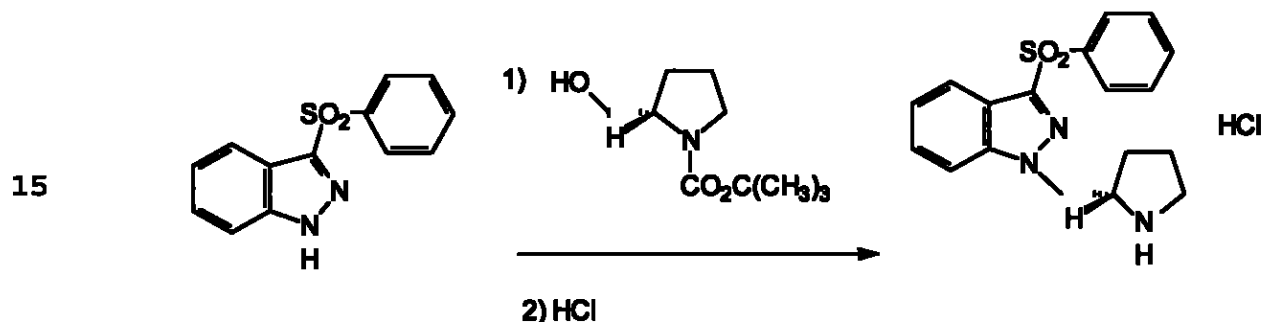
EJEMPLO 27Preparación de 3-(Fenilsulfonil)-1H-indazol

Una solución con agitación de 2-
 [(fenilsulfonil)metil]anilina (247 mg 1 00 mmol) en HCl 4N

(50 ml) es tratada con una solución de NaNO_2 (100 mg 1.5 mmol) en agua a temperaturas de baño de hielo agitada durante 30 min neutralizada con NaOH al 10% y filtrada. La torta de filtración es disuelta en CH_2Cl_2 , secada sobre MgSO_4 y concentrada *in vacuo* para dar el producto del título como un sólido amarillo canela 240 mg (rendimiento del 93%) *pf* 118°C identificado por análisis espectral de masas y HRMN.

EJEMPLO 28

10 Preparación de clorhidrato de 3-fenilsulfonyl-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indazol



Una mezcla de 3-fenilsulfonyl-1H-indazol (258 mg 1.00 mmol), N-t-BOC-D-prolinol (402 mg 2.00 mmol) y trifenilfosfina (524 mg 2.00 mmol) en THF es tratada con azodicarboxilato de diisopropilo (404 mg 2.00 mmol) a temperatura ambiente agitada durante la noche y concentrada *in vacuo*. El residuo resultante es sometido a cromatografía (acetato de etilo/hexano 30/70) para dar el producto.

25

protegido con Boc contaminado con subproducto derivado de azodicarboxilato de diisopropilo. Esta mezcla de producto es tratada con HCl 4.0 M en dioxano (0.05 mL) en 5 mL de metanol agitada y concentrada in vacuo. El residuo es
5 dispersado en éter y filtrado. La torta de filtración sólida blanca repartida entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica es lavada con agua, secada sobre MgSO₄ y concentrada in vacuo. El residuo resultante es sometido a cromatografía (acetato de etilo/amoniaco etanólico
10 al 2% 90/10) para dar la amina libre del producto del título. La amina es disuelta en metanol y tratada con HCl 4.0 M en dioxano y concentrada in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco. 65 mg (rendimiento del 19%) pf 225-227°C identificada por análisis de HRMN y espectral de
15 masas.

EJEMPLO 29

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

La afinidad de los compuestos de prueba para el
20 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
25 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 de 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 µl A cada pozo se agrega la siguiente mezcla 80.0 µl 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 µl de [³H]-LSD (S.A. 86.0 Ci/mmol disponible de Amersham

Life Science) 30 nM La constante de disociación K_D de [^3H] LSD en el receptor de 5-HT₆ de serotonina humana es de 29 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 μ M 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 CI₅₀ y el K_i 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 CI₅₀ y se determinó el valor de K_i sobre la base de la siguiente ecuación

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

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_i 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 III a continuación

Tabla III

Compuesto de Prueba	K _i de unión de 5-HT ₆
(Ej No)	(nM)
4	27
8	122
9	13

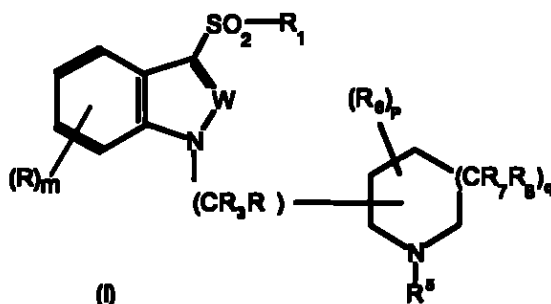
Tabla 111 (Continuación)

	Compuesto de Prueba		K _i de unión de 5-HT ₆
	(Ej	No)	(nM)
5			
		10	113
		11	5
		12	49
		13	91
10		14	21
		15	6
		17	5
		18	11
15		19	68
		20	4
		22	29
		23	62
	Ejemplos		K _i de unión de 5-HT ₆
20	<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

Como puede verse de los datos mostrados en la Tabla III anteriormente los compuestos de la invención demuestran afinidad significativa para el receptor 5-HT₆

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de fórmula I



10 caracterizado porque

W es N o CR₂

R es halógeno CN OCO₂R₉ CO₂R₁₀ CONR₁₁R₁₂ SO_xR₁₃
NR₁₄R₁₅ OR₁₆ COR₁₇ o un grupo alquilo de C₁-C₆ alquenilo de
C₂ C₆ alquinilo de C₂-C₆ cicloalquilo de C₃ C₇ arilo o
15 heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido

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
20 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

25 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
5 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
10 de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, alquenilo de C₂-C₆ o alquinilo de C₂-C₆, cada uno opcionalmente sustituido

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

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

R₉, R₁₀, R₁₃ y R₁₇ son cada uno independientemente 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

R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente H o un
20 grupo alquilo de C₁-C₆ opcionalmente o R₁₁ y R₁₂ pueden ser tomados junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contienen opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S

25 R₁₄ y R₁₅ son cada uno independientemente H o un

grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido o R₁₄ y R₁₅ 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
 5 NR₁₈ o SO_x

R₁₆ es 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 y

R₁₈ 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
 10 opcionalmente sustituido o

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

15 2 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque n es 0

3 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 caracterizado porque R₅ es H

20 4 El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque R₁ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido

5 El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque q es 0 ó 1

25 6 El compuesto de conformidad con la

reivindicación 5 caracterizado porque el grupo piperidinilo o pirrolidinilo está unido en la posición 3

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

5 8 El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque m es 0

9 El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque W es N

10 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque es uno de los siguientes

6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

15 6-fluoro 3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

5-cloro 3 (fenilsulfonil)-1-(piperidin-4 ilmetil) 1H-indol

6 fluoro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil) 1H-indol

20 6-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin 4 ilmetil)-1H-indol

6-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol

25 3 (4-metilfenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil) 1H-indol

- 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1
H-indol
- 4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil) 1
H-indol
- 5 7 metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-indol
- 6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1 (piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 6-cloro 3 (4 fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin-4-
10 ilmetil)-1H-indol
- 6-fluoro 3 (3 fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin 4
ilmetil)-1H-indol
- 5-cloro-3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 15 3-(2-clorofenilsulfonil)-6-fluoro-1-(piperidin-4-
ilmetil)-1H-indol
- 3-(2 fluorofenilsulfonil)-6-metoxi-1-(piperidin 4-
ilmetil)-1H-indol
- 3 (4-metilfenilsulfonil)-1-(piperidin-3 ilmetil)-1
20 H-indol
- 6-bromo-3-(fenilsulfonil) 1-(piperidin-3-ilmetil)-1
H-indol
- 4-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1
H-indol
- 25 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-

1H-indol

6 hidroxı-3-(fenılsulfonıl)-1-(pıperıdın-3-ılmetıl)-1H-indol

6-cloro-3-(4-fluorofenılsulfonıl)-1-(pıperıdın-2-ılmetıl)-1H-indol

5 6-fluoro-3-(3-fluorofenılsulfonıl)-1-(pıperıdın 2-ılmetıl)-1H-indol

5-cloro-3 (3 clorofenılsulfonıl)-1-(pıperıdın-2-ılmetıl)-1H-indol

10 3-(2 clorofenılsulfonıl)-6-fluoro 1-(pıperıdın-2-ılmetıl)-1H indol

3 (2-fluorofenılsulfonıl) 6-metoxı-1-(pıperıdın-2 ılmetıl)-1H-indol

3-(fenılsulfonıl)-1-(pıperıdın-4-ılmetıl)-1H indol

15 3-(fenılsulfonıl)-1-(pıperıdın-3-ılmetıl)-1H indol

3-(fenılsulfonıl)-1-(pıperıdın-2-ılmetıl)-1H-indol

3-(fenılsulfonıl)-1-(pırrolıdın-3-ılmetıl)-1H-

indol

3-(fenılsulfonıl) 1 (pırrolıdın-2-ılmetıl) 1H-

20 indol

6-metıl 3 (fenılsulfonıl)-1-(pırrolıdın-3-ılmetıl)

1H-indol

3-(4-metılfenılsulfonıl)-1 (pırrolıdın-3-ılmetıl)-1

H-indol

25 6-bromo-3-(fenılsulfonıl)-1-(pırrolıdın 3 ılmetıl)-

- 1H-indol
- 4 cloro-2-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 7-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 5 1H-indol
- 6-hidroxi-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-indol
- 10 1-(piperidin-3-ilmetil)-3-(2-piridinilsulfonil)-1H-indol
- 3-(2-piridinilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-indol
- 3-(2-piridinilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol
- 15 1H-indol
- 1-(piperidin-4-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-indol
- 1-(piperidin-3-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-indol
- 20 1-(piperidin-2-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-indol
- 1-(pirrolidin-3-ilmetil)-3-(3-tienilsulfonil)-1H-indol
- 1-(pirrolidin-2-ilmetil)-3-(3-tienilsulfonil)-1H-indol
- 25 indol

- 3-(fenilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1H-indol
3-(fenilsulfonil)-1 piperidin-3-il-1H indol
3-(fenilsulfonil)-1-pirrolidin-3-il-1H-indol
1 (1-bencilpiperidin-4-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
5 indol
1-(1-bencilpiperidin-3-il) 3-(fenilsulfonil)-1H
indol
1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
indol
10 3-(3-clorofenilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1H-indol
3-(4-fluorofenilsulfonil)-1 piperidin-3-il 1H
indol
3-(2-fluorofenilsulfonil)-1-pirrolidin 3-il-1H-
indol
15 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-
indol
1-(1-etilpiperidin-3-il) 3-(fenilsulfonil)-1H-
indol
1-(1-fenetilpirrolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil) 1H-
20 indol
1-piperidin-4-il-3-(2-piridilsulfonil)-1H indol
1-piperidin-3-il-3-(2-tienilsulfonil)-1H indol
1-pirrolidin-3-il-3-(3 tienilsulfonil)-1H-indol
3-(fenilsulfonil) 1 [(2R)-pirrolidin-2-ilmetil] 1
25 H-indazol

- 3-(fenilsulfonil)-1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]-1
H-indazol
- 6-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-indazol
- 5 6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-indazol
- 5-cloro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)
1H-indazol
- 6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
10 1H-indazol
- 6-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)
1H-indazol
- 6-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-
1H-indazol
- 15 3-(4-metilfenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1
H-indazol
- 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-
1H-indazol
- 6-metil-3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)
20 1H-indazol
- 3-(4-metilfenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1
H-indazol
- 3-(2-piridinilsulfonil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-
1H-indazol
- 25 1-(piperidin-4-ilmetil)-3-(2-tienilsulfonil)-1H-

indazol

1-(pirrolidin-3-ilmetil)-3 (3-tienilsulfonil)-1H-

indazol

1-(pirrolidin-2-ilmetil)-3-(3-tienilsulfonil)-1H-

5 indazol

3-(fenilsulfonil)-1-(piperidin 4-il)-1H-indazol

3-(fenilsulfonil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol

1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-

indazol

10

1-(1-bencilpiperidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-

indazol

1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-

indazol

3-(3-clorofenilsulfonil)-1-(piperidin-4-il)-1H-

15

indazol

3 (4-fluorofenilsulfonil)-1-(piperidin-3-il)-1H

indazol

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

20

11 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 10 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

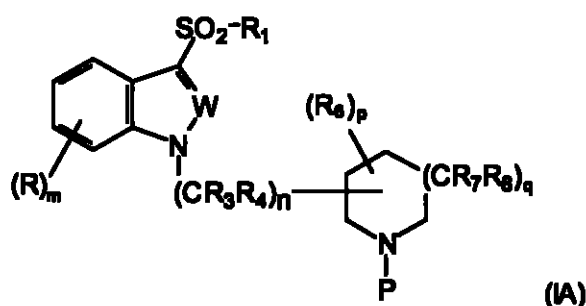
25

12 Un proceso para la preparación de un compuesto

de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado porque comprende uno de los siguientes

(b) desproteger un compuesto de fórmula (IA)

5



10

donde W R R₁ R₃ R₄ R₆ R₇ y R₈ y m n p y q son
como se definieron en la reivindicación 1 y P es un grupo
protector para dar la amina libre correspondiente de fórmula
15 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



20

donde L es un grupo saliente y R₅ es diferente de H

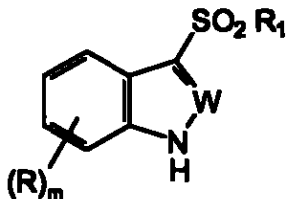
(c) convertir un compuesto básico de fórmula (I) a
una sal de adición de ácido o viceversa

o

(d) aislar un isómero de un compuesto de fórmula
25 (I) de una mezcla de isómeros

13 Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII

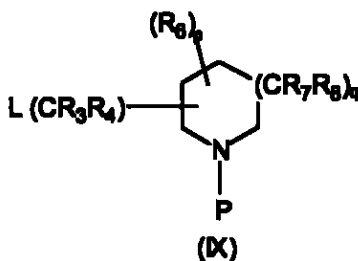
5



(VIII)

10

donde W R R₁ y m son como se definieron en la reivindicación 1 con un compuesto azacíclico protegido de fórmula IX



15

donde P representa un grupo protector L representa un grupo saliente y R₃ R₄ R₆ R₇ R₈ n m p y q son como se describieron aquí anteriormente en presencia de una primera base para dar el compuesto protegido de fórmula I y desproteger el compuesto para dar la amina libre de fórmula I donde R₅ es H opcionalmente alquilar la amina con un agente de alquilación R₅-L donde L es un grupo saliente en presencia de una segunda base

25

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

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

Extracts Publications
Folios 137 y 138

133

139

2020
Bogotá D C

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

Oficio N
-1970

ASUNTO

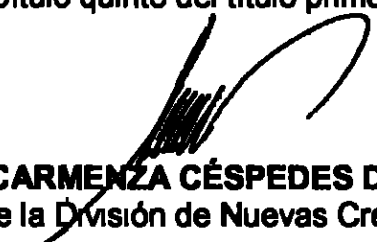
Radicación N	05-2177
Solicitud internacional	PCT/US2003/022485
Fecha inicio fase nacional	18/02/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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 Unica 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 Unica 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
_____ 28 ENE 2005

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 7-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
C. m. ut. dor: 840840 F. x. 3505 0
Sede C. A. N. T. 40A N. 38-50 3153265 169
F. x. 50 220 11 sin 9800-910 16
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D. C. - Colombia