



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-52654

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

"AMINOALCOXIINDOLES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR 5-HT6 PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SNC"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/404

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

2. BOGOTÁ, D.C. 31 MAY 2005

T.P 53.215

✓
05

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA : COMERCIO
 Radicación : 05052654 00000000 Folios: 183
 Fecha (AMD): 2005-05-11 15:47:53
 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 03-07-05

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ZHAO, Shu-Hai. Dirección: 426 Ositos Avenue, Sunnyvale, CA 94086. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
5 PCT (88) Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/013372 Fecha: 27/11/03 Publicación Internacional No. WO 2004/050085 A1 Fecha: 17/06/04			
6 Título (54) "AMINOALCOXIINDOLES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR 5-HT6 PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SNC"			
7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/404			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 03.12.2002	(31) Número de Solicitud 60/430,506
9 Comprobante de Pago No. 05- 36,754 Fecha: Mayo 18 de 2005			

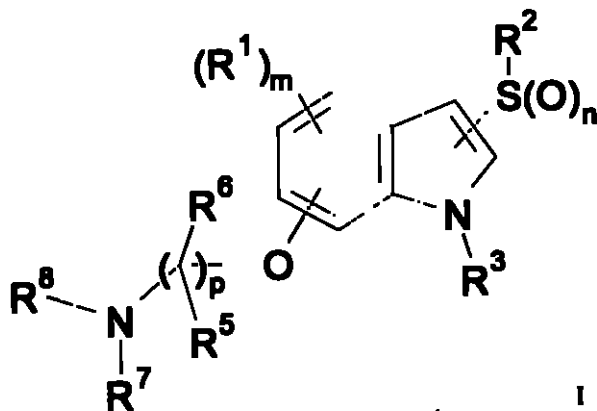
10

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 (cesión del inventor a SYNTEX (U.S.A.) LLC y cesión de SYNTEX (U.S.A.) LLC a F. HOFFMANN-LA-ROCHE AG).
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén

T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00052651 00000000 Folios: 163
Fecha (AMB): 2005-05-31 15:47:33
Tramite : 011 021-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

✓

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 36,754
FECHA : MAYO 18 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37737038	18/05/2005	8.937,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	9 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

12

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

abajo firmados, F.H FFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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.

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

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

Dado y firmado

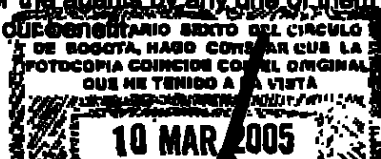
The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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.

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

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



Given and signed this 11th day of August 2004.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Ströbel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Sulza
Basilea

(ss)

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strek a quien conozco y a quien me consta que firmó el anterior documento, y quien juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; 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 Sulza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strek came both Swiss citizens and Swiss resident 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 Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; 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 Sulza, ciudad de Basel, under data of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

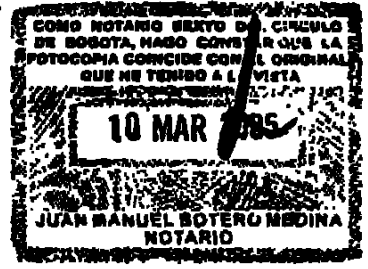
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. - 4 - 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterakirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Krich*

3. in his/her function as *Att. Adv.*

4. and certified by the seal of the *Com. de*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

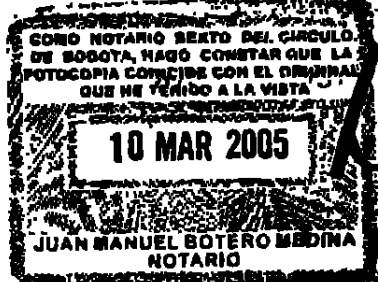
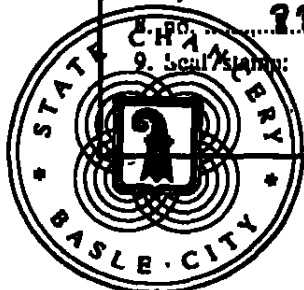
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **2235/10 226**

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *R*

Heidi Egg



TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presenta.-

Traducción de la apostilla en Inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e Inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13378

9. Sello

Cancillería de Estado
de la ciudad de Basel (Basilea)

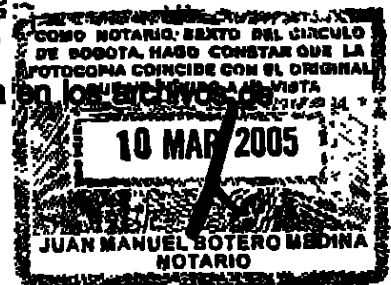
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Egge

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



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

Expediente No		0608 2654	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene 1 figura de arte tñq1

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET -3 P 12:12

Plan y Urcochea

Luc
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COTIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPESA
LAS FUENTES INMUEBLES

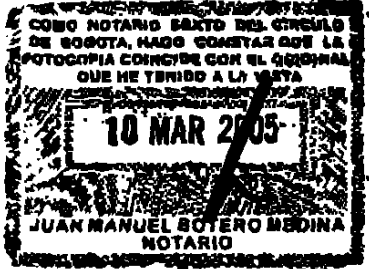


foto de extrados
9410 terzeta

Q

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente CASO 21544	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/13372	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/11/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 03/12/2002

Solicitante
F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 7 hojas.

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

1. Bases del reporte

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

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

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

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

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

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

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

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

AMINOALCOXIINDOLES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR 5-HT₂ PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SNC

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

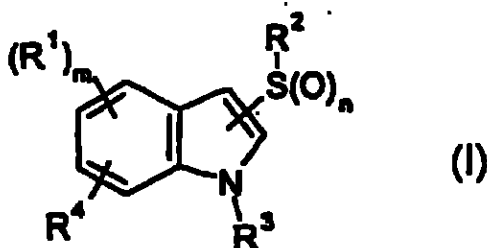
☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

Item III. Texto del Resumen (sigue del punto 5 de la primera hoja)

La invención proporciona el compuesto de fórmula:



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se ha definido en la presente. La invención proporciona también métodos para su preparación, composiciones que los contienen, y el empleo de los compuestos de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de desordenes mediados por 5-HTG.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13372

10

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: A61K 31/404 C07D209/30 C07D403/12 C07D401/12 C07D498/06

A61P 25/28

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 02 059088 A (WYETH) 1 de agosto de 2002 (2002-08-01) reivindicaciones; ejemplos 4,8,10,20	1-19
Y	WO 02 085853 A (WYETH) 31 de octubre de 2002 (2002-10-31) reivindicaciones 1-11, 22	1-19
Y	WO 98 08817 A (AMERICAN HOME PROD) 5 de marzo de 1998 (1998-03-05) página 7, línea 9-15; reivindicaciones; ejemplos página 19, línea 1-página 21, línea 20	1-19
A	WO 01 09142 A (UPJOHN CO; TENBRINK RUTH E (US)) 8 de febrero de 2001 (2001-02-08) página 18, línea 30-página 25, línea 8; reivindicaciones; ejemplos	1-19

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

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

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

29 de Marzo de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

06/04/2004

Nombre y dirección del correo de ISA

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

Funcionario autorizado

Gavriliu, D

13

11

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 90 07505 A (STERLING DRUG INC) 12 de julio de 1990 (1990-07-12) página 64, línea 20-página 65, línea 19; reivindicaciones; ejemplos	1-19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13372**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.: -

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.:

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

ver INFORMACIÓN CONTINUADA hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

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

Comentario sobre Protesta

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

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

SIGUIENTE INFORMACION CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Continuación Casilla 1.2

La presente reivindicación 1 no cumple con los requerimientos del Artículo 6 del PCT por cuanto la materia para la cual se busca protección no está claramente definida. El término funcional "profármaco" no permite que la persona versada determine cuáles compuestos específicos caen dentro del alcance de dicha reivindicación. Una falta de unidad dentro del significado del Artículo 6 PCT surge hasta tal punto que hace que una búsqueda significativa de las reivindicaciones sea imposible. Además, la definición de que uno de R7 o R8 junto con R3 y los átomos entre ellos puedan formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (ver la presente Reivindicación 1) no es clara puesto que p puede ser 2 o 3; por lo tanto, el anillo anteriormente mencionado debe tener al menos 7 átomos. Por consiguiente, la búsqueda no incluye ni el profármaco de los compuestos de fórmula I ni el posible sistema de anillos condensados correspondientes a la posibilidad de uno de R7 o R8 para formar (un anillo de 5 o 6 miembros) a través de un enlace con R3.

La reivindicación 20 no cumple con los requerimientos del Artículo 6 del PCT (claridad) hasta tal punto que no fue buscada.

Todos los ejemplos se han buscado.

Se llama atención del solicitante respecto del hecho de que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, relacionadas con las invenciones respecto de las cuales no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional no tienen que ser el objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se le informa al solicitante que la política de la EPO al actuar como Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar sobre un asunto que no se ha buscado. Este es el caso prescindiendo de si se han enmendado las reivindicaciones o no después del recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

..
.
.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13372

14

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02059088	A 01-08-2002	BR 0206633 A CA 2435566 A1 EP 1353904 A1 NO 20033300 A WO 02059088 A1 US 6509357 B1 US 2003149018 A1	17-02-2004 01-08-2002 22-10-2003 03-09-2003 01-08-2002 21-01-2003 07-08-2003
WO 02085853	A 31-10-2002	CA 2444036 A1 EP 1392682 A2 HU 0303801 A2 NO 20034647 A WO 02085853 A2 US 2003078286 A1	31-10-2002 03-03-2004 01-03-2004 20-11-2003 31-10-2002 24-04-2003
WO 9808817	A 05-03-1998	AT 234281 T AU 4091697 A CA 2264080 A1 CN 1234023 A DE 69719765 D1 DE 69719765 T2 DK 923548 T3 EP 0923548 A1 ES 2188970 T3 JP 2000516936 T KR 2000035880 A PT 923548 T SI 923548 T1 WO 9808817 A1	15-03-2003 19-03-1998 05-03-1998 03-11-1999 17-04-2003 16-10-2003 23-06-2003 23-06-1999 01-07-2003 19-12-2000 26-06-2000 30-06-2003 30-06-2003 05-03-1998
WO 0109142	A 08-02-2001	AT 251167 T AU 767282 B2 AU 6219700 A BR 0012791 A CA 2376927 A1 CN 1361781 T DE 60005685 D1 DK 1200447 T3 EP 1200447 A1 JP 2003506328 T WO 0109142 A1 US 2002169317 A1 US 6448397 B1 ZA 200110539 A	15-10-2003 06-11-2003 19-02-2001 18-06-2002 08-02-2001 31-07-2002 06-11-2003 02-02-2004 02-05-2002 18-02-2003 08-02-2001 14-11-2002 10-09-2002 24-03-2003
WO 9007505	A 12-07-1990	US 4939138 A CA 2006769 A1 CA 2362632 A1 WO 9007505 A1 US 5109135 A US 5066803 A	03-07-1990 29-06-1990 29-06-1990 12-07-1990 28-04-1992 19-11-1991

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 21544	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/EP 03/13372	International filing date (day/month/year) 27/11/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/12/2002
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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 7 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:

AMINOALKOXYINDOLES AS 5-HT₆-RECEPTOR LIGANDS FOR THE TREATMENT OF CNS-DISORDERS

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.

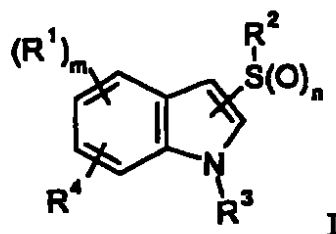
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/13372

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

The invention provides compound of the Formula:



and pharmaceutically acceptable salts wherein R, R, R, R, m and n are as defined herein. The invention also provides methods for preparing, compositions comprising, and the use of compounds of formula I for the manufacture of a medicament for the treatment of 5-HT₆ mediated diseases.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/404 C07D209/30 C07D403/12 C07D401/12 C07D498/06
A61P25/28

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 059088 A (WYETH) 1 August 2002 (2002-08-01) claims; examples 4,8,10,20 ---	1-19
Y	WO 02 085853 A (WYETH) 31 October 2002 (2002-10-31) claims 1-11,22 ---	1-19
Y	WO 98 08817 A (AMERICAN HOME PROD) 5 March 1998 (1998-03-05) page 7, line 9-15; claims; examples page 19, line 1 -page 21, line 20 ---	1-19
A	WO 01 09142 A (UPJOHN CO ;TENBRINK RUTH E (US)) 8 February 2001 (2001-02-08) page 18, line 30 -page 25, line 8; claims; examples --- -/--	1-19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2004

Date of mailing of the international search report

06/04/2004

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) 340-3016

Authorized officer

Gavrillu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13372

10

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 90 07505 A (STERLING DRUG INC) 12 July 1990 (1990-07-12) page 64, line 20 -page 65, line 19; claims; examples	1-19

4

21
23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/13372

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

The present Claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The functional term "prodrug" does not enable the skilled person to determine which specific compounds fall within the scope of the said claim. A lack of unity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Moreover, the definition that one of R7 and R8 together with R3 and the atoms therebetween may form a heterocyclic ring of 5 or 6 members (see present Claim 1) is not clear since p can be 2 or 3, therefore the above-mentioned ring should have at least 7 atoms. Consequently, the search does not include neither the prodrug of the compounds of formula I nor the possible condensed ring system corresponding to the possibility of one of R7 or R8 to form (a 5 or 6 members ring) through a linkage with R3.

Claim 20 does not fulfil the requirements of Article 6 PCT (clarity) to such an extent that it was not searched.

All the examples have been searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/13372

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02059088	A	01-08-2002	BR 0206633 A	17-02-2004
			CA 2435566 A1	01-08-2002
			EP 1353904 A1	22-10-2003
			NO 20033300 A	03-09-2003
			WO 02059088 A1	01-08-2002
			US 6509357 B1	21-01-2003
			US 2003149018 A1	07-08-2003
WO 02085853	A	31-10-2002	CA 2444036 A1	31-10-2002
			EP 1392682 A2	03-03-2004
			HU 0303801 A2	01-03-2004
			NO 20034647 A	20-11-2003
			WO 02085853 A2	31-10-2002
			US 2003078286 A1	24-04-2003
WO 9808817	A	05-03-1998	AT 234281 T	15-03-2003
			AU 4091697 A	19-03-1998
			CA 2264080 A1	05-03-1998
			CN 1234023 A	03-11-1999
			DE 69719765 D1	17-04-2003
			DE 69719765 T2	16-10-2003
			DK 923548 T3	23-06-2003
			EP 0923548 A1	23-06-1999
			ES 2188970 T3	01-07-2003
			JP 2000516936 T	19-12-2000
			KR 2000035880 A	26-06-2000
			PT 923548 T	30-06-2003
			SI 923548 T1	30-06-2003
			WO 9808817 A1	05-03-1998
WO 0109142	A	08-02-2001	AT 251167 T	15-10-2003
			AU 767282 B2	06-11-2003
			AU 6219700 A	19-02-2001
			BR 0012791 A	18-06-2002
			CA 2376927 A1	08-02-2001
			CN 1361781 T	31-07-2002
			DE 60005685 D1	06-11-2003
			DK 1200447 T3	02-02-2004
			EP 1200447 A1	02-05-2002
			JP 2003506328 T	18-02-2003
			WO 0109142 A1	08-02-2001
			US 2002169317 A1	14-11-2002
			US 6448397 B1	10-09-2002
			ZA 200110539 A	24-03-2003
WO 9007505	A	12-07-1990	US 4939138 A	03-07-1990
			CA 2006769 A1	29-06-1990
			CA 2362632 A1	29-06-1990
			WO 9007505 A1	12-07-1990
			US 5109135 A	28-04-1992
			US 5066803 A	19-11-1991

22

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

17 de junio de 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/050085 A1

(31) Clasificación Internacional de Patentes¹: A61K 31/404, C07D 209/30, 403/12, 401/12, 498/06, A61P 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/013372

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Noviembre de 2003 (27.11.2003)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/430,506 3 de diciembre de 2002 (03.12.2002) US

(71) Solicitante: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor: ZHAO, Shu-Hai; 426 Oatons Avenue, Sunnyvale, CA 94086 (US).

(74) Agente: WAECHTER, Dieter; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

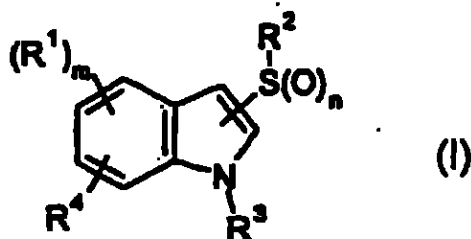
Publicado:

- Con reporte de Búsqueda Internacional

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

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

(54) Título: AMINOALCOXIINDOLES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR 5-HT₆ PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SNC



(57) Resumen: La invención proporciona el compuesto de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹, R², R³, R⁴, m y n son como se ha definido en la presente. La invención proporciona también métodos para su preparación, composiciones que los contienen, y el empleo de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de desordenes mediados por 5-HTG.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 June 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/050085 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/404,
C07D 309/30, 403/12, 401/12, 498/06, A61P 25/28

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/013372

(22) International Filing Date:
27 November 2003 (27.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/430,506 3 December 2002 (03.12.2002) 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, EG, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor: ZHAO, Shu-Hui; 426 Ostos Avenue, Sunny-
vale, CA 94086 (US).

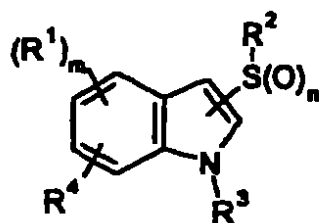
(74) Agent: WAECHTER, Dieter; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

Published:

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

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

(54) Title: AMINOALKOXYINDOLES AS 5-HT₆-RECEPTOR LIGANDS FOR THE TREATMENT OF CNS-DISORDERS



(I)

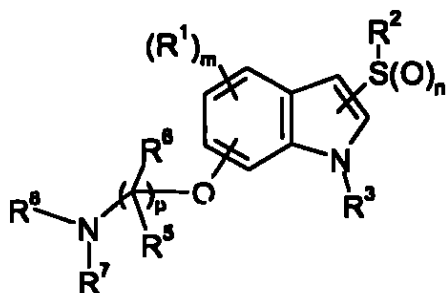
(57) Abstract: The invention provides compound of the Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts wherein R¹, R², R³, R⁴, m and n are as defined herein. The invention also provides methods for preparing, compositions comprising, and the use of compounds of formula (I) for the manufacture of a medicament for the treatment of 5-HT₆ mediated diseases.

WO 2004/050085 A1

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de la misma,

en donde:

m es de 0 a 3;

n es de 0 a 2;

cada R^1 es independiente entre sí, hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, heteroalquilo, nitro, alcoxilo, ciano, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2-R^a$, $-C(=O)-NR^aR^b$, $-SO_2-NR^aR^b$, $-N(R^a)-C(=O)-R^b$, ó $-C(=O)-R^a$, en donde cada R^a y R^b es independiente entre sí, hidrógeno o alquilo, o dos R^1 pueden formar un alquileno o un grupo alquilendioxilo;

R^2 es arilo opcionalmente substituído o heteroarilo opcionalmente substituído;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

p es 2 ó 3;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 juntamente con uno de R^7 y R^8 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, ó R^7 y R^8 juntamente con el nitrógeno que comparten pueden formar un anillo

heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R⁷ y R⁸ juntamente con R³ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde
- 5 m es 0;
- n es 0 ó 2;
- R¹ es hidrógeno;
- R² es arilo opcionalmente sustituido; R³ es hidrógeno o alquilo;
- 10 p es 2 ó 3; y
- R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno, independientemente entre sí hidrógeno o alquilo, o uno de R⁵ y R⁶ juntamente con uno de R⁷ y R⁸ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, ó R⁷ y R⁸ juntamente
- 15 con el nitrógeno que comparten pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R⁷ y R⁸ juntamente con R³ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros.

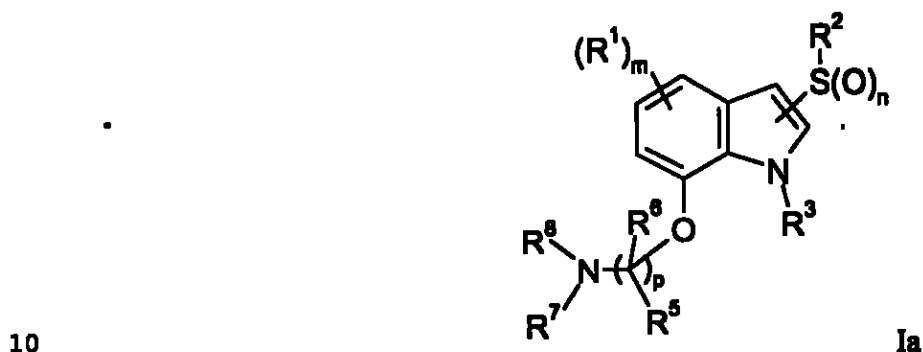
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R²
- 20 es fenilo opcionalmente sustituido; R⁵ y R⁶ juntamente con uno de R⁷ y R⁸ y los átomos de nitrógeno entre los mismos pueden formar un azetidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilo o piperidin-4-ilo; ó R⁷ y R⁸ juntamente con el nitrógeno que comparten pueden formar un pirrolidin-1-ilo; o uno de R⁷ y R⁸
- 25 juntamente con R³ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 6 miembros.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R² es 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo,

3,5-dihalofenilo, 2-alcoxifenilo, 3-alcoxifenilo, 4-alcoxifenilo, 2,3-dialcoxifenilo, 2,4-dialcoxifenilo, 3,4-dialcoxifenilo, 3,5-dialcoxifenilo, ó 2,5-dialcoxifenilo.

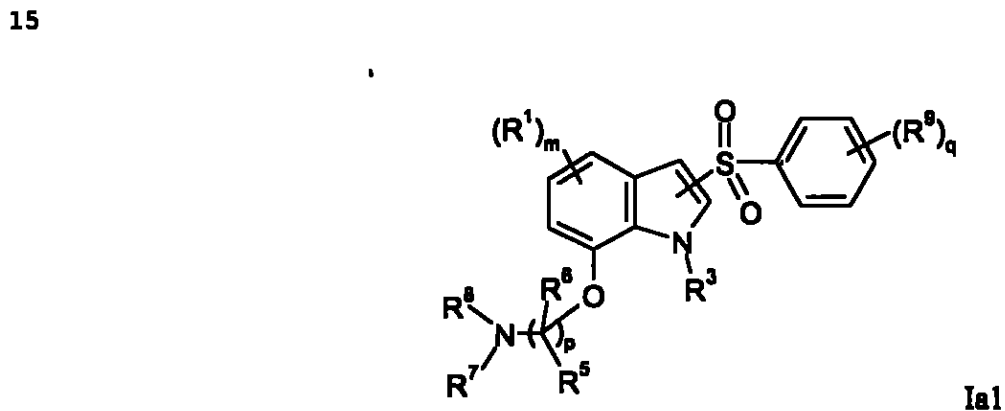
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^2 es 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo ó 2-metoxifenilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula



en donde m, n, p, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son como se ha definido en la reivindicación 1.

7. el compuesto de la reivindicación 6, en donde dicho compuesto es de fórmula



en donde:

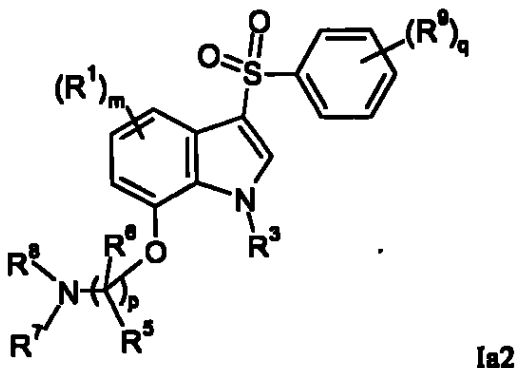
m, p, R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se ha definido en la reivindicación 1;

20

q es de 0 a 4; y

cada R⁹ independientemente entre sí es hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde dicho compuesto es de fórmula:



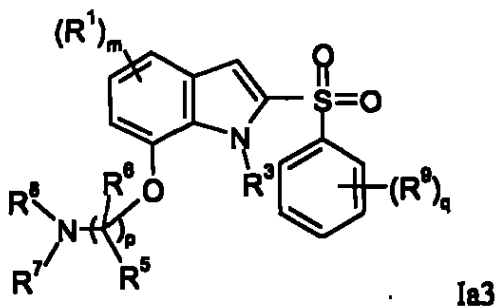
en donde:

10 m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y

cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

15 9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde dicho compuesto es de fórmula



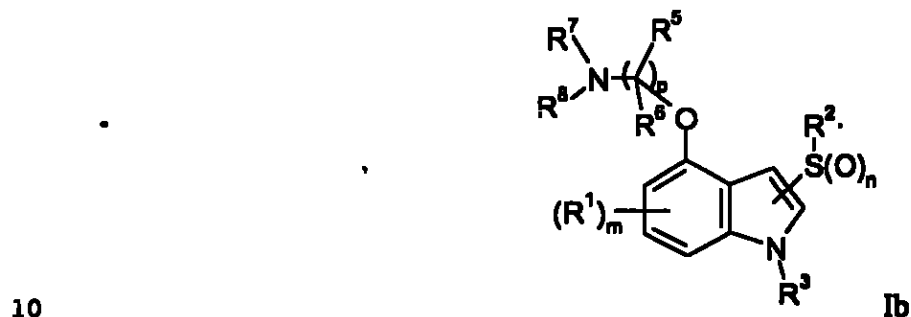
en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y

5 cada R⁹ es independientemente entre sí, hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

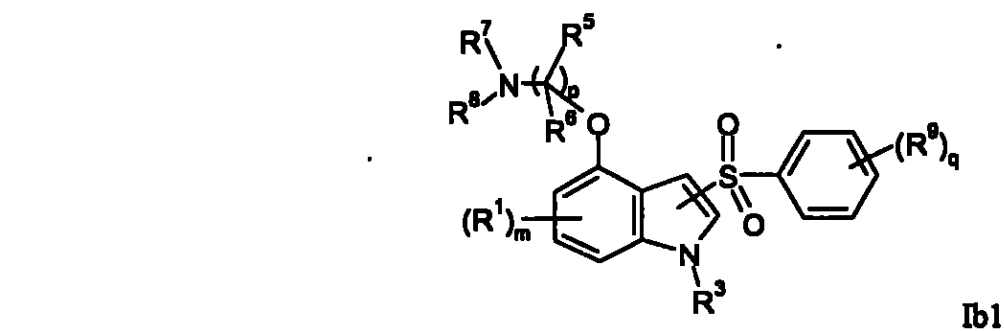
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula:



en donde:

m, n, p, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde
15 dicho compuesto es de fórmula:



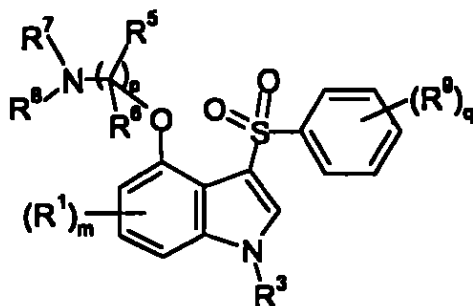
20 en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y

cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde dicho compuesto es de fórmula



Ib2

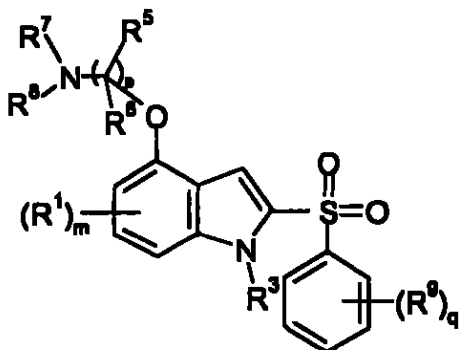
en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y

cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde dicho compuesto es de fórmula



Ib3

en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha
definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y

5 cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo,
alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 a 13, en donde
dicho compuesto se selecciona de:

- 3-fenilsulfanil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;
- 10 3-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;
- 3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
xi)-1H-indol;
- 3-(4-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
xi)-1H-indol;
- 15 3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-1H-indol;
- 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
xi)-1H-indol;
- 3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
20 etoxi)-1H-indol;
- 3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
xi)-1H-indol;
- 3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
xi)-1H-indol;
- 25 3-(3-metoxilo-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-1H-indol;
- 3-(2-metoxilo-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-1H-indol;

32

[2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-dime-
til-amina;

{2-[3-(2-metoxilo-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-
etil}-dimetil-amine;

5 {2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-
etil}-dimetil-amina;

{2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-
etil}-metil-amine;

[2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-
10 amine;

• 2-(3-bencenosulfonil-1-metil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-
metil-amina;

(S)-3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-(pirrolidin-2-
ilme-toxi)-1H-indol;

15 3-bencenosulfonil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol;

{2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-4-iloxi)-etil}-metil-
amina;

[2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-
amina;

20 3-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-1H-indol;

2-bencenosulfonil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

4-(azetidin-3-ilmetoxi)-2-bencenosulfonil-1H-indol; y

2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil-
25 amina.

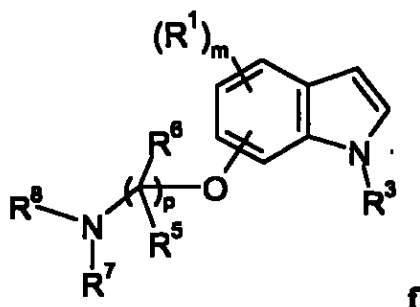
1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-5-oxa-2a-aza-
acenaftilen-3-ilamina

15. Un procedimiento para la producción de indol

23

substituído, el cual comprende:

(a) puesta en contacto de un compuesto de indol de fórmula:



5

en donde:

m es de 0 a 3;

cada R¹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, heteroalquilo, nitro, alco-
xilo, ciano, -NRᵃRᵇ, -S(O)₃Rᵃ, -C(=O)-NRᵃRᵇ, -SO₂-NRᵃRᵇ,
-N(Rᵃ)-C(=O)-Rᵇ, ó -C(=O)-Rᵃ, en donde cada Rᵃ y Rᵇ son
independientemente entre sí hidrógeno o alquilo;

R³ es hidrógeno o alquilo; y:

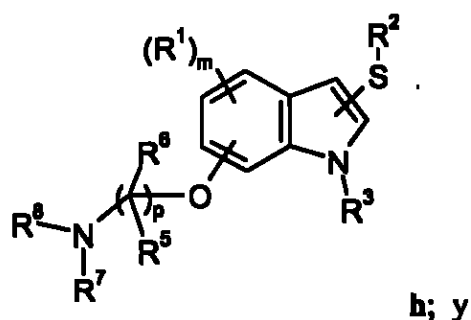
p es 2 ó 3;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo, ó R⁵ y R⁶ juntamente con uno de R⁷ y R⁸ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, ó uno de R⁷ y R⁸ juntamente con el nitrógeno compartido pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R⁷ y R⁸ juntamente con R³ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros,

con un disulfuro de fórmula R²-S-S-R² en donde R² es

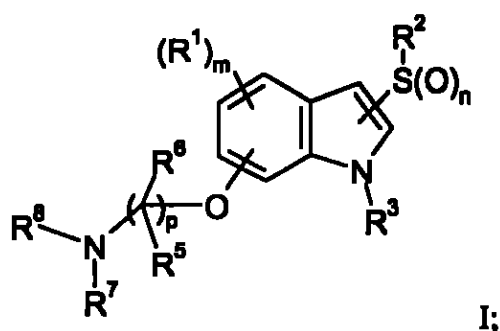
arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, para producir un compuesto de indol sulfanilado de fórmula:

5



(b) opcionalmente oxidando el indol sulfanilado h para producir un indol sustituido de fórmula:

10



en donde n es 1 ó 2.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable.

17. Empleo de uno o varios compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un estado de una enfermedad del sistema nervioso central.

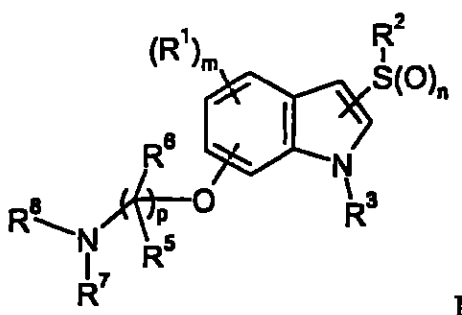
18. El empleo de la reivindicación 17, en donde el estado de la enfermedad se selecciona de psicosis, esquizofrenia, depresiones maniacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno del déficit de
5 atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

19. Empleo de uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un
10 trastorno del tracto gastrointestinal.

• 20. La invención como se ha descrito hasta aquí.

Claims

1. A compound of the formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof,

5 wherein:

m is from 0 to 3;

n is from 0 to 2;

10 each R^1 is independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, heteroalkyl, nitro, alkoxy, cyano, $-NR^aR^b$, $-S(O)_n-R^a$, $-C(=O)-NR^aR^b$, $-SO_2-NR^aR^b$, $-N(R^a)-C(=O)-R^b$, or $-C(=O)-R^a$, where each of R^a and R^b is independently hydrogen or alkyl, or two of R^1 may form an alkylene or alkylene dioxy group;

R^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

R^3 is hydrogen or alkyl;

15 p is 2 or 3;

20 R^5 , R^6 , R^7 and R^8 each independently is hydrogen or alkyl, or one of R^5 and R^6 together with one of R^7 and R^8 and the atoms therebetween may form a heterocyclic ring of 4 to 7 members, or R^7 and R^8 together with their shared nitrogen may form a heterocyclic ring of 5 to 7 members; or one of R^7 and R^8 together with R^3 and the atoms therebetween may form a heterocyclic ring of 5 to 7 members.

2. The compound of claim 1, wherein

m is 0;

n is 0 or 2;

R¹ is hydrogen;

R² is optionally substituted aryl; R³ is hydrogen or alkyl;

p is 2 or 3; and

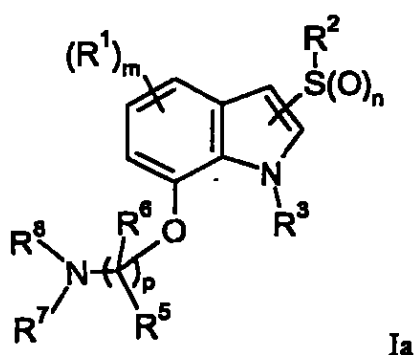
5 R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ each independently is hydrogen or alkyl, or one of R⁵ and R⁶ together with one of R⁷ and R⁸ and the atoms therebetween may form a heterocyclic ring of 4 to 7 members, or R⁷ and R⁸ together with their shared nitrogen may form a heterocyclic ring of 5 to 7 members; or one of R⁷ and R⁸ together with R³ and the atoms therebetween may form a heterocyclic ring of
10 5 to 7 members.

3. The compound of claim 2, wherein R² is optionally substituted phenyl; R⁵ and R⁶ together with one of R⁷ and R⁸ and the nitrogen atoms therebetween may form a azetidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl or piperidin-4-yl; or R⁷ and R⁸ together with their shared nitrogen may form a pyrrolidin-1-yl; or one of R⁷ and R⁸ together with R³ and the atoms
15 therebetween may form a heterocyclic ring of 6 members

4. The compound of claim 2, wherein R² is 2-halophenyl, 3-halophenyl, 4-halophenyl, 2,3-dihalophenyl, 2,4-dihalophenyl, 3,4-dihalophenyl, 2,5-dihalophenyl, 3,5-dihalophenyl, 2-alkoxyphenyl, 3-alkoxyphenyl, 4-alkoxyphenyl, 2,3-dialkoxyphenyl, 2,4-dialkoxyphenyl, 3,4-dialkoxyphenyl, 3,5-dialkoxyphenyl, or 2,5-dialkoxyphenyl.

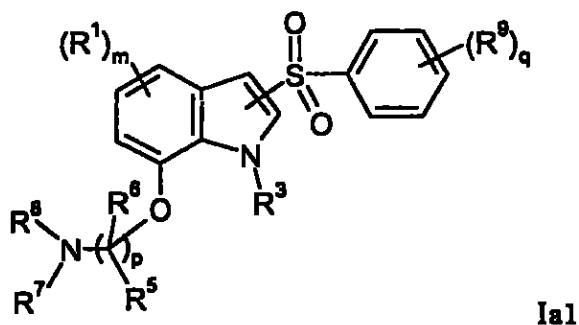
20 5. The compound of claim 4, wherein R² is 4-chlorophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, or 2-methoxyphenyl.

6. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula



wherein m, n, p, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are as defined in claim 1

7. The compound of claim 6, wherein said compound is of the formula



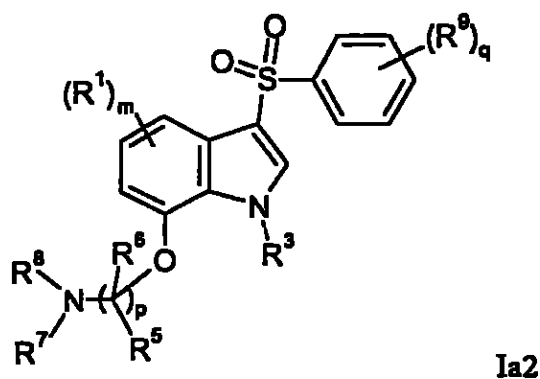
wherein:

m , p , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as defined in claim 1;

5 q is from 0 to 4; and

each R^9 is independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy.

8. The compound of claim 7, wherein said compound is of the formula



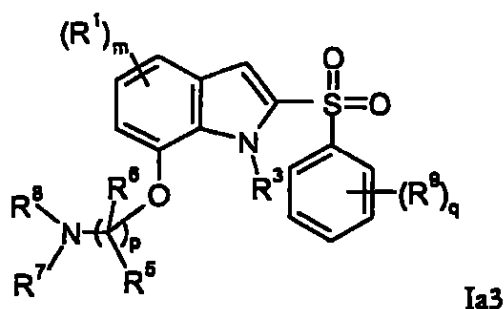
wherein:

10 m , p , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as defined in claim 1;

q is from 0 to 4; and

each R^9 is independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy.

9. The compound of claim 7, wherein said compound is of the formula



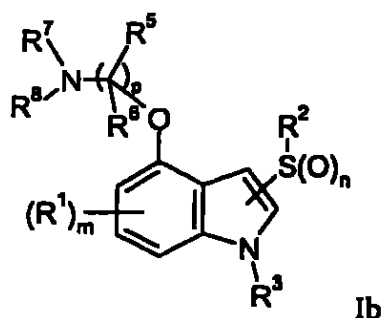
wherein:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are as defined in claim 1;

q is from 0 to 4; and

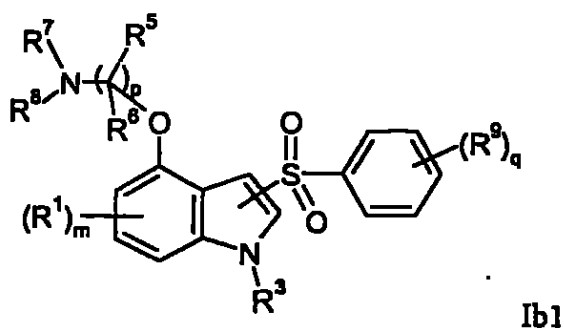
5 each R⁹ is independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy.

10. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula



wherein m, n, p, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are as defined in claim 1

11. The compound of claim 1, wherein said compound is of the formula



10

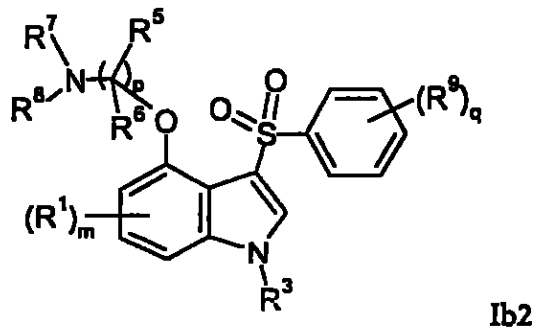
wherein:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are as defined in claim 1;

q is from 0 to 4; and

each R^9 is independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy.

12. The compound of claim 11, wherein said compound is of the formula



5

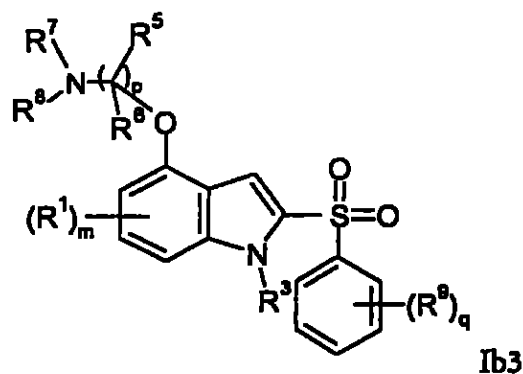
wherein:

m, p, R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as defined in claim 1;

q is from 0 to 4; and

each R^9 is independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy.

13. The compound of claim 11, wherein said compound is of the formula



10

wherein:

m, p, R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as defined in claim 1;

q is from 0 to 4; and

each R^9 is independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy.

15

- 41
14. The compound of claim 1 to 13, wherein said compound is selected from:
- 3-Phenylsulfanyl-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 3-Benzenesulfonyl-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 3-(3-Chloro-benzenesulfonyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 5 3-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 3-(2,3-Dichloro-benzenesulfonyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 3-(2-Chloro-benzenesulfonyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 3-(3,4-Dichloro-benzenesulfonyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 3-(2-Fluoro-benzenesulfonyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 10 3-(3-Fluoro-benzenesulfonyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 3-(3-Methoxy-benzenesulfonyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 3-(2-Methoxy-benzenesulfonyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- [2-(3-Benzenesulfonyl-1*H*-indol-7-yloxy)-ethyl]-dimethyl-amine;
- {2-[3-(2-Methoxy-benzenesulfonyl)-1*H*-indol-7-yloxy]-ethyl}-dimethyl-amine;
- 15 {2-[3-(2-Fluoro-benzenesulfonyl)-1*H*-indol-7-yloxy]-ethyl}-dimethyl-amine;
- {2-[3-(2-Fluoro-benzenesulfonyl)-1*H*-indol-7-yloxy]-ethyl}-methyl-amine;
- [2-(3-Benzenesulfonyl-1*H*-indol-7-yloxy)-ethyl]-methyl-amine;
- 2-(3-Benzenesulfonyl-1-methyl-1*H*-indol-7-yloxy)-ethyl-methyl-amine;
- (*S*)-3-(2-Fluoro-benzenesulfonyl)-7-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-1*H*-indole;
- 20 3-Benzenesulfonyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1*H*-indole;
- [2-(2-Benzenesulfonyl-1*H*-indol-4-yloxy)-ethyl]-methyl-amine;
- [2-(2-Benzenesulfonyl-1*H*-indol-7-yloxy)-ethyl]-methyl-amine;
- 3-(2,5-Dichloro-benzenesulfonyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1*H*-indole;
- 74

2-Benzenesulfonyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1H-indole;

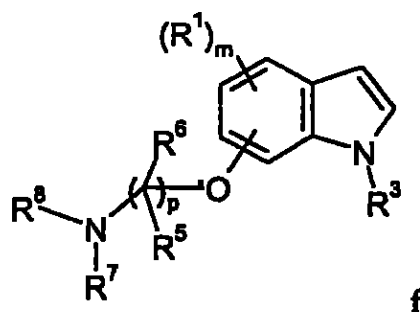
4-(Azetidin-3-ylmethoxy)-2-benzenesulfonyl-1H-indole; and

2-[3-(2-Fluoro-benzenesulfonyl)-1H-indol-7-yloxy]-ethylamine.

1-(2-Fluoro-benzenesulfonyl)-3,4-dihydro-5-oxa-2a-aza-acenaphthylen-3-ylamine

5 15. A process for producing a substituted indole, comprising:

(a) contacting an indole compound of the formula:



wherein:

m is from 0 to 3;

10 each R¹ is independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, heteroalkyl, nitro, alkoxy, cyano, -NRᵃRᵇ, -S(O)ᵣ-Rᵃ, -C(=O)-NRᵃRᵇ, -SO₂-NRᵃRᵇ, -N(Rᵃ)-C(=O)-Rᵇ, or -C(=O)-Rᵃ, where each of Rᵃ and Rᵇ is independently hydrogen or alkyl;

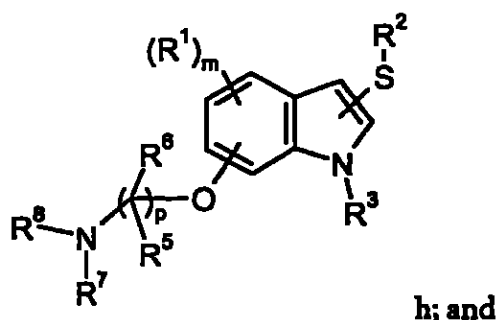
R³ is hydrogen or alkyl; and:

15 p is 2 or 3;

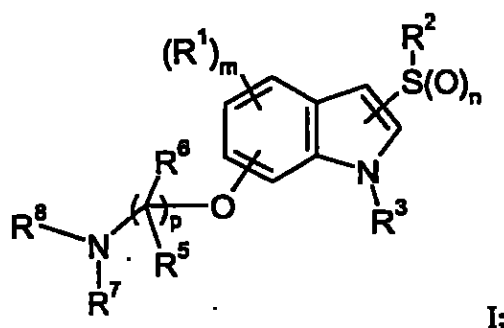
R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ each independently is hydrogen or alkyl, or one of R⁵ and R⁶ together with one of R⁷ and R⁸ and the atoms therebetween may form a heterocyclic ring of 4 to 7 members, or R⁷ and R⁸ together with their shared nitrogen may form a heterocyclic ring of 5 to 7 members; or one of R⁷ and R⁸ together with R³ and the atoms therebetween may form a heterocyclic ring of 5 to 7 members,

20

with a disulfide of the formula $R^2-S-S-R^2$ wherein R^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, to produce a sulfanylated indole compound of the formula:



- 5 (b) optionally oxidizing the sulfanylated indole h to produce a substituted indole of the formula:



wherein n is 1 or 2.

16. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of the
10 compound of claim 1 in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.
17. Use of one or more compounds of any claim 1 to 14 for the manufacture of a
medicament for the treatment or prevention of a central nervous system disease state.
18. The use of claim 17, wherein the disease state is selected from psychoses,
schizophrenia, manic depressions, neurological disorders, memory disorders, attention
15 deficit disorder, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease
and Huntington's disease.
19. Use of one or more compound of any claim 1 to 14 for the manufacture of a
medicament for the treatment of prevention of a disorder of the gastrointestinal tract.
20. The invention as hereinbefore described.

44

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes Caso 21544	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/13372	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.11.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.12.2002																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/404																										
Solicitante F.HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.																										
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☒</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			I	☒	Bases del reporte	II	☐	Prioridad	III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases del reporte																								
II	☐	Prioridad																								
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial																								
IV	☐	Falta de unidad de invención																								
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
VI	☐	Ciertos documentos citados																								
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 24.06.2004	Fecha de terminación de este reporte 24.11.2004																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Gavriltu, D Teléfono No. +49 89 2399-8274																									

I. Bases del Reporte

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17)

Descripción, Páginas

1-65 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos

1-20 como se presentaron originalmente

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

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

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23 1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b))
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55 3)

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

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

- 4 Las modificaciones han resultado en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, Hojas

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c))
 (Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

- 6 Observaciones adicionales, si son necesarias

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

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

- ☐
 toda la solicitud internacional.
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 20

Porque:

- ☐
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
- ☐
 la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐
 las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐
 no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐
 el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

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

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-19
	No:	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-19
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-19
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, paso Inventivo y aplicabilidad Industrial

Para el razonamiento respecto de la materia objeto no buscada, ver el Formato PCT/ISA/210 del Reporte de Búsqueda Internacional. No se llevará a cabo un Examen Preliminar Internacional respecto a la materia objeto que no está cubierta por el reporte de búsqueda (Regla 66.1(e)PCT). (v.g. la búsqueda no se llevó a cabo para la definición que no está clara de qué uno de los sustituyentes de R7 o R8 pueden formar juntos un anillo heterocíclico R3 a 5-7.

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(II) respecto a novedad, paso Inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-02059088

D2: WO-A-02085853

D3: WO-A-9808817

D4: WO-A-0109142

D5: WO-A-9007405

2. Novedad (Artículo 33(1) y (2) PCT):

La presente solicitud revela derivados de indol de fórmula (I) como ligandos 5-HT6. Los presentes compuestos difieren de los compuestos revelados por D1-D2 a través de la posición de la sustitución de la mitad sulfonil/sulfanil en el anillo indol (posición 1 para D1-D2 y posiciones 2 o 3 para los presentes compuestos). Los compuestos revelados por D3 no contienen ninguna función sulfonil/sulfanil sobre la estructura del indol (ver Reivindicación 1 de D3 y la presente Reivindicación 1). Los compuestos de fórmula A (ver la Reivindicación 24) de D5 difieren del presente ejemplo 26 a través del grupo metileno ligante entre el amino y el anillo morfolina. Los compuestos revelados por D4 difieren a través de la estructura central de los compuestos presentes (ver Reivindicación 1 de la presente solicitud y de D4). Por lo tanto, se considera que la materia objeto de la presente solicitud cumple con los requerimientos para novedad del Artículo 33(2) PCT.

3. Paso Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

48

La presente solicitud se relaciona con aminoalcoxiindoles sustituidos en posición 2 o 3 con la función arilosulfonil o heteroarilosulfonil como ligandos 5-HT6 y por lo tanto útiles para tratar desórdenes del SNC.

D1, que es considerado como la técnica anterior más cercana, también revela ligandos 5-HT6 que difieren de los compuestos presentes únicamente a través de la posición de sustitución con la mitad sulfonil en el anillo indol (ver los ejemplos presentes y los ejemplos 4, 8 y 10 de D1).

Se asume que los compuestos presentes poseen de hecho la supuesta actividad (ver el presente ejemplo 9).

El problema técnico, que sustenta el presente caso, puede sin embargo no ser visto para proporcionar derivados aminoalcoxiindol adicionales útiles para tratar desórdenes del SNC por las siguientes razones:

D3 revela derivados de indol útiles para las mismas solicitudes terapéuticas (ver las páginas 7-líneas 9-15 y la Reivindicación 17 de D3), que también son sustituidos en el anillo fenilo de la estructura indol con una mitad aminoalcoxi y no están sustituidos en posiciones 1-3 del anillo indol.

Los presentes compuestos presentan únicamente una posición diferente de sustitución de la mitad sulfonil en el anillo indol comparados con los compuestos revelados por D1 o D2 (ver también los ejemplos 1-11 de D2 -que también revelaron ligandos 5-HT6 - y el presente ejemplo 18) y de D3 es aparente que también es posible tener indoles aminoalcoxi N- no sustituidos sin pérdida de actividad. Por consiguiente, sería obvio para la persona versada esperar que el mismo efecto cualitativo se mantuviera en dichos compuestos semejantes.

El problema que sustenta la presente solicitud debe por lo tanto ser visto para proporcionar derivados aminoalcoxiindol novedosos con efectos inesperados o sorprendentes comparados con aquellos de la técnica anterior más cercana.

No puede reconocerse un paso inventivo ya que la información apropiada no ha mostrado aún, v.g. en forma de datos experimentales, que sustancialmente todos los compuestos reivindicados tienen una propiedad inesperada o una actividad significativamente mejorada sobre los compuestos de la técnica anterior estructuralmente más cercana (D1), que es atribuible a la característica distintiva de la invención.

1/51

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)51
49

Applicant's or agent's file reference Case 21544	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/EP 03/13372	International filing date (day/month/year) 27.11.2003	Priority date (day/month/year) 03.12.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/404		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
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 24.06.2004	Date of completion of this report 24.11.2004	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Gavrilu, D Telephone No. +49 89 2399-8274 	

52

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/13372**

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

1-65 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/13372**

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. 20
- because:
- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

52

Re Item III

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

For reasoning with regards to unsearched subject-matter, see Form PCT/ISA/210 of the International Search Report. No International Preliminary Examination will be carried out with respect to subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66.1(e)PCT). (e.g. the search was not performed for the unclear definition that one of the substituents of R7 or R8 can form together R3 a 5-7 heterocyclic ring).

Re Item V

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

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-02059088

D2: WO-A-02085853

D3: WO-A-9808817

D4: WO-A-0109142

D5: WO-A-9007405

2. Novelty (Article 33(1) and (2)PCT):

The present application discloses indole derivative of formula (I) as 5-HT6 ligands. The present compounds differ from the compounds disclosed by D1-D2 through the position of the substitution of the sulfonyl/sulfanyl moiety on the indole ring (position 1 for D1-D2 and positions 2 or 3 for the present compounds). The compounds disclosed by D3 do not contain any sulfonyl/sulfanyl function on the indole structure (see Claim 1 of D3 and the present Claim 1). Compounds of formula A (see Claim 24) of D5 differ from the present example 26 through the linkage methylene group between the amino and the morpholine ring. The compounds disclosed by D4 differ through the core-structure from the present compounds (see Claims 1 of the present application and of D4). Thus, the subject-matter of the present application is considered to meet the requirements for the novelty of Article 33(2) PCT.

3. Inventive step (Article 33(3)PCT)

35

The present application relates to aminoalkoxyindoles substituted in position 2 or 3 with arylsulfonyl or heteroarylsulfonyl function as 5-HT₆ ligands and therefore useful to treat CNS disorders.

D1, which is regarded as being the closest prior art, discloses also 5-HT₆ ligands which differ from the present compounds only through the position of substitution with the sulfonyl moiety on the indole ring (see the present examples and the examples 4, 8 and 10 of D1).

It is assumed that the present compounds possess in fact the alleged activity (see present example 9).

The technical problem underlying the present case, can however not to be seen in providing further aminoalkoxyindole derivatives useful to treat CNS disorders for the following reasons:

D3 discloses indole derivative useful for the same therapeutic applications (see page 7-lines 9-15 and Claim 17 of D3), which are also substituted on the phenyl ring of the indole structure with an aminoalkoxy moiety and are unsubstituted in positions 1-3 of the indole ring.

The present compounds present only a different position of substitution of the sulfonyl moiety on the indole ring compared with the compounds disclosed by D1 or D2 (see also the examples 1-11 of D2-which disclosed also 5-HT₆ ligands- and the present example 18) and from D3 it is apparent that it is also possible to have N-unsubstituted aminoalkoxy indoles without loss of the activity. Consequently, it would be obvious for the skilled person to expect that the same qualitative effect would be maintained in such similar compounds.

The problem underlying the present application should thus be seen in providing of novel aminoalkoxyindole derivatives with unexpected or surprising effects compared to those of the closest prior art.

An inventive step cannot be recognized as it is not yet shown by appropriate information, e.g. in form of experimental data, that substantially all the claimed compounds have an unexpected property or significantly improved activity over the structurally closest prior art compounds (D1), which is attributable to the distinguishing feature of the invention.

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.

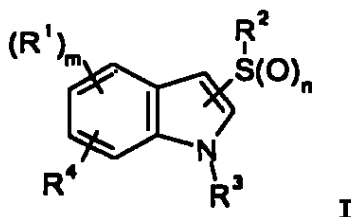
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del Invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

AMINOALCOXIINDOLES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR 5-HT₆ PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SNC

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona el compuesto de fórmula:

5



y las sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de
10 los mismos, en donde R¹, R², R³, R⁴, m y n son como se ha
definido en la presente. La invención proporciona también
métodos para su preparación, composiciones que los contie-
nen, y métodos para el empleo de los compuestos de fórmula
I.

15

56

AMINOALCOXIINDOLES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR 5-HT₆ PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SNC

Esta solicitud tiene derecho a beneficiarse de la solicitud provisional de la patente U.S. serie No. 60/430.506 registrada el 3 de Diciembre de 2002, la descripción de la cual se incorpora aquí como referencia.

5 Esta invención se refiere a aminoalcoxiindoles y composiciones asociadas, métodos para su empleo como agentes terapéuticos y métodos de preparación de los mismos.

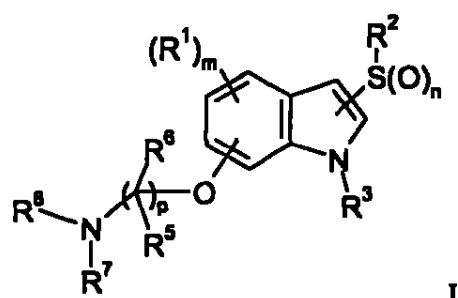
Las acciones de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) como neurotransmisor modulador principal del cerebro, están reguladas a través de un número de familias receptoras denominadas 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇. Basado en un alto nivel del receptor 5-HT₆ mRNA en el cerebro, se ha establecido que el receptor 5-HT₆ puede jugar un papel en la patología y tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central. En particular, los ligandos 5-HT₂-selectivo y 5-HT₆ selectivo han sido identificados como potencialmente de utilidad en el tratamiento de ciertos trastornos del SNC tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maniaca, psicosis, epilepsia, trastornos de obsesión compulsiva, trastornos del humor, migraña, enfermedad de Alzheimer (aumento de la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos de la alimentación como la anorexia, bulimia y obesidad, ataques de pánico, acatisia, trastorno de hiperactividad del déficit de atención (ADHD), trastorno del déficit de atención (ADD), abstinencia del abuso de drogas como p. ej., cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia y también trastornos asociados con trauma de la espina dorsal, y/o

57

daños en la cabeza como hidrocefalo. Estos compuestos se espera también que puedan emplearse en el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI) tales como trastornos funcionales intestinales. Ver por ejemplo, B.L. Roth y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268 páginas 1403-14120, D. R. Sibley y col., *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320-327, A.J. Sleight y col., *Neurotransmission*, 1995, 11, 1-5, y A.J. Sleight y col., *Serotonin ID Research Alert*, 1997, 2(3), 115-8.

Aunque se han descrito muchos moduladores de la 5-hidroxitriptamina continúa la necesidad de disponer de compuestos que sean útiles para modular el 5-HT₂, 5-HT₆ y otros receptores de la 5-HT.

Un objeto de la presente invención es (i) un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de la misma,

en donde:

m es de 0 a 3;

n es de 0 a 2;

cada R¹ es independiente entre sí, hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, heteroalquilo, nitro,

alcoxilo, ciano, $-NR^aR^b$, $-S(O)_5-R^a$, $-C(=O)-NR^aR^b$, $-SO_2-NR^aR^b$, $-N(R^a)-C(=O)-R^b$, ó $-C(=O)-R^a$ en donde cada R^a y R^b es independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo, o dos R^1 pueden formar un alquileo o un grupo alquilendioxilo;

5 R^2 es arilo opcionalmente substituído o heteroarilo opcionalmente substituído;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

p es 2 ó 3;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son cada uno independientemente entre sí, 10 hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 juntamente con uno de R^7 y R^8 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, ó R^7 y R^8 juntamente con el nitrógeno que comparten pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R^7 y R^8 juntamente con R^3 y los 15 átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros.

Otros objetos de la presente invención son:

(ii) El compuesto de (i), en donde

m es 0;

20 n es 0 ó 2;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es opcionalmente arilo substituído; R^3 es hidrógeno o alquilo;

p es 2 ó 3; y

25 R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son cada uno, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 juntamente con uno de R^7 y R^8 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, ó R^7 y R^8 juntamente con el nitrógeno que comparten pueden formar un anillo

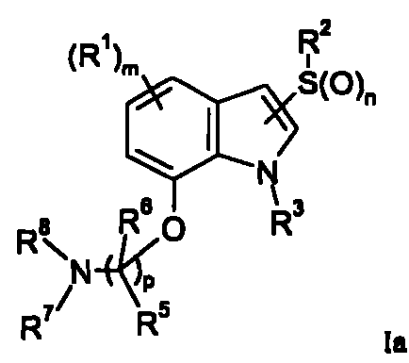
heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R⁷ y R⁸ juntamente con R³ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros.

(iii) El compuesto de (ii), en donde R² es fenilo opcionalmente sustituido; R⁵ y R⁶ juntamente con uno de R⁷ y R⁸ y los átomos de nitrógeno entre los mismos pueden formar un azetidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilo o piperidin-4-ilo; ó R⁷ y R⁸ juntamente con el nitrógeno que comparten pueden formar un pirrolidin-1-ilo; o uno de R⁷ y R⁸ juntamente con R³ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 6 miembros,

(iv) El compuesto de (ii) en donde R² es 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 3,5-dihalofenilo, 2-alcoxifenilo, 3-alcoxifenilo, 4-alcoxifenilo, 2,3-dialcoxifenilo, 2,4-dialcoxifenilo, 3,4-dialcoxifenilo, 3,5-dialcoxifenilo, ó 2,5-dialcoxifenilo.

(v) El compuesto de (iv), en donde R² es 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo ó 2-metoxilofenilo.

(vi) El compuesto de (i) en donde dicho compuesto es de fórmula

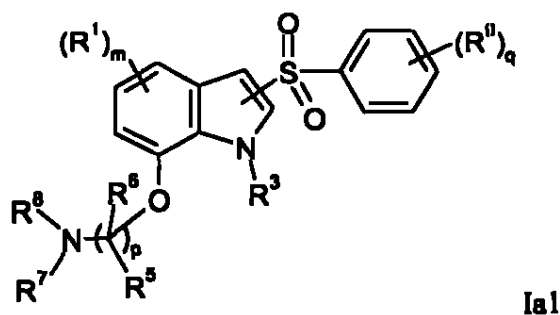


6

en donde m , n , p , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son como se ha definido en (i).

(vii) el compuesto de (vi), en donde dicho compuesto es de fórmula

5



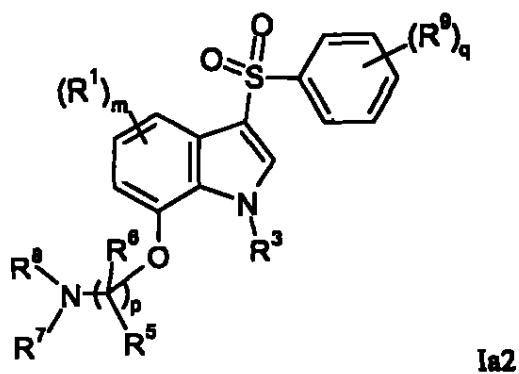
en donde:

m , p , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son como se ha definido en
10 (i);

q es de 0 a 4; y

cada R^9 es independientemente entre sí, halo, alquilo, haloalquilo o alcóxido.

(viii) El compuesto de (vii) en donde dicho compuesto
15 es de fórmula:



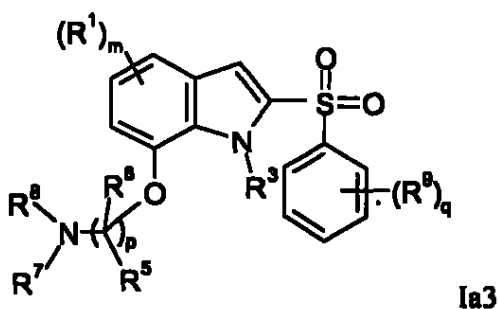
en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en (i);

q es de 0 a 4; y

cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcóxido.

(ix) El compuesto de (vii), en donde dicho compuesto es de fórmula



10

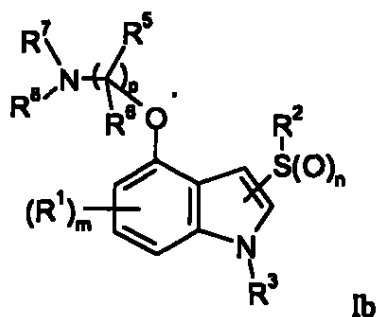
en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en (i).

q es de 0 a 4; y

15 cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcóxido.

(x) El compuesto de (i) en donde dicho compuesto es de fórmula:

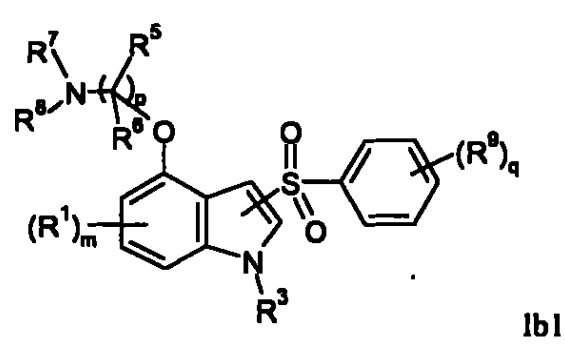


20

en donde:

m, n, p, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se ha definido en (i).

(xi) El compuesto de (i), en donde dicho compuesto tie-
5 ne la fórmula:



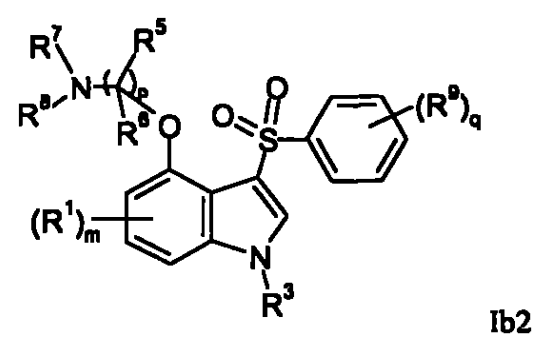
10 en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha defini-
do en (i).

q es de 0 a 4; y

cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo,
15 alquilo, haloalquilo o alcóxido.

(xii) El compuesto de (xi), en donde dicho compuesto
tiene la fórmula



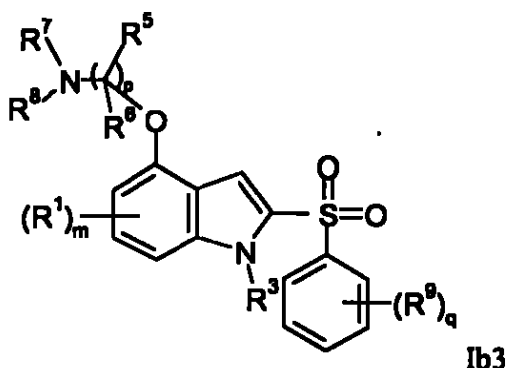
en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en (i).

q es de 0 a 4; y

5 cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

(xiii) El compuesto de (xi) en donde dicha compuesta tiene la fórmula



10

en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en (i).

q es de 0 a 4; y

15 cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

(xiv) El compuesto de (i) a (xiii), en donde dicho compuesto se selecciona de:

3-fenilsulfanil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

20 3-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

3-(4-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

5 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

10 3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

3-(3-metoxilo-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

15 3-(2-metoxilo-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

[2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-dimetil-amina;

20 {2-[3-(2-metoxilo-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil}-dimetil-amina;

{2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil}-dimetil-amina;

{2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil}-metil-amine;

25 [2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amine;

2-(3-bencenosulfonil-1-metil-1H-indol-7-iloxi)-etil}-metil-amina;

(S)-3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-1H-indol;

3-bencenosulfonil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol;

[2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-4-iloxi)-etil]-metil-
5 amina;

[2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-
amina;

3-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-1H-indol;

10 2-bencenosulfonil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

4-(azetidín-3-ilmetoxi)-2-bencenosulfonil-1H-indol; y

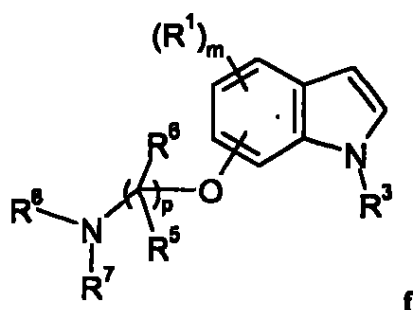
2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil-
amina.

15 1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-5-oxa-2a-aza-
acenaftilen-3-ilamina

(xv) Un procedimiento para la producción de indol subs-
tituido, el cual comprende:

(a) puesta en contacto de un compuesto de indol de fór-
mula:

20



en donde:

m es de 0 a 3;

cada R^1 es independientemente entre sí, hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, heteroalquilo, nitro, alcoxilo, ciano, $-NR^aR^b$, $-S(O)_p-R^a$, $-C(=O)-NR^aR^b$, $-SO_2-NR^aR^b$, $-N(R^a)-C(=O)-R^b$, ó $-C(=O)-R^a$, en donde cada R^a y R^b es independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo;

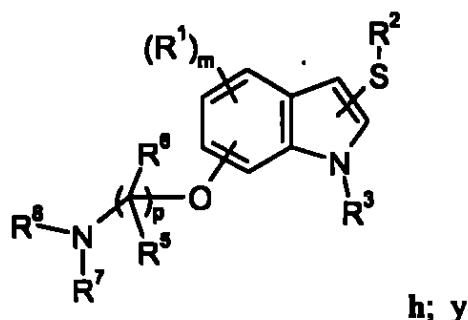
R^3 es hidrógeno o alquilo; y:

p es 2 ó 3;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son cada uno independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo, ó R^5 y R^6 juntamente con uno de R^7 y R^8 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, o uno de R^7 y R^8 juntamente con el nitrógeno compartido pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R^7 y R^8 juntamente con R^3 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo hetero-cíclico de 5 a 7 miembros,

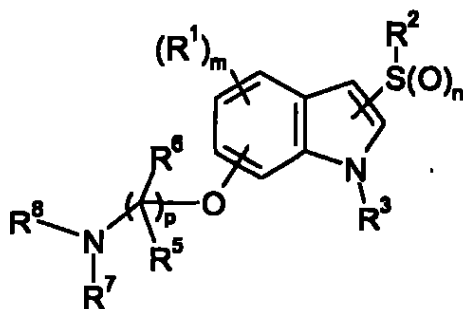
con un disulfuro de fórmula $R^2-S-S-R^2$ en donde R^2 es ari- lo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, para producir un compuesto de indol sulfanilado de fórmula:

20



(b) opcionalmente oxidando el indol sulfanilado h para producir un indol sustituido de fórmula:

25



I;

en donde n es 1 ó 2.

(xvi) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable.

(xvii) Empleo de uno o varios compuestos de cualquiera (i) a (xiv) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un estado de una enfermedad del sistema nervioso central.

(xviii) El empleo de (xvii), en donde el estado de la enfermedad se selecciona entre la psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno del déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

(xix) Empleo de uno o más compuestos de cualquiera (i) a (xiv) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno del tracto gastrointestinal.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de sujetos que padecen de enfermedades del sistema nervioso central y en general, condiciones mediadas por el receptor de la 5-hidroxitriptamina y para el tratamiento de sujetos que padecen de trastornos del tracto gastrointestinal. Estos y otros objetos y ventajas de la invención se aclararán en la descripción detallada que sigue.

A no ser que se estipule otra cosa, los siguientes términos empleados en esta solicitud, incluyendo la especificación y reivindicaciones, tienen las definiciones dadas más adelante. Debe puntualizarse que como se emplean en la especificación y reivindicaciones del apéndice, las formas del singular "un" y "el" incluyen los correspondientes plurales, a no ser que el contexto indique claramente otra cosa.

"Agonista" se refiere a un compuesto que potencia la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente, que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, y que tiene de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, de preferencia uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen aunque no están limitados a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, y similares.

"Alquilenos" significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo divalente saturado ramificado, de tres a seis

átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, 2,2-dimetil-etileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, 2,2-dimetil-butileno, pentileno y similares.

"Alquilendioxilo" significa un radical divalente de fórmula -O-R-O- en donde R es alquileo como se ha definido en la presente. Alquilendioxilo incluye el metilendioxilo etilendioxilo, y similares.

"Alcoxilo" significa un grupo de fórmula $-OR^2$, en donde R^2 es un grupo alquilo como se ha definido en la presente. Ejemplos de grupos alcoxilo incluyen pero no están limitados a ellos, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y similares.

"Opcionalmente substituído" cuando se emplea en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo" o "heterociclilo", significa un arilo, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, el cual está opcionalmente substituído independientemente entre sí, con uno a cuatro substituyentes, de preferencia uno o dos substituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, amino, acilamino, mono-alquil-amino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxilo, heteroalquilo, -COR (en donde R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo, $-(CR'R'')_n-COOR$ (en donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), ó $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (en donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo y R^a y R^b son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,

70

cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). Estos substituyentes pueden formar un sistema anular fusionado de 5 a 7 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos. El sistema anular fusionado a su vez puede estar opcionalmente substituido con alquilo, oxo, ciano o alcoxilo.

"Heterocicliclilalquilo" significa un radical R^a-R^b- en donde R^a es un grupo heterocicliclo como se ha definido en la presente y puede estar opcionalmente substituido, y R^b es un grupo alquilenos como se ha definido en la presente.

10 "Heterociclicliloxilo" significa un radical R^a-O- en donde R^a es un grupo heterocicliclo como se ha definido en la presente y puede estar opcionalmente substituido. "Heterociclicliloxilo incluye a título de ejemplo, el piperidin-4-oxilo, piperidin-3-il-oxilo, pirrolidin-3-il-oxilo, y similares.

15 "Heterocicliclilalquiloxilo significa un radical R^a-R^b-O- en donde R^a es un grupo heterocicliclo como se ha definido en la presente y puede estar opcionalmente substituido, y R^b es un grupo alquilenos como se ha definido en la presente.

"Heterocicliclilalquiloxilo incluye a título de ejemplo, el
20 pirrolidin-1-il-metoxilo, pirrolidin-2-il-metoxilo, pirrolidin-3-il-metoxilo, pirrolidin-1-il-etoxilo, pirrolidin-2-il-etoxilo, pirrolidin-3-il-etoxilo, pirrolidin-1-il-propiloxilo, pirrolidin-2-il-propiloxilo, pirrolidin-3-il-propiloxilo, pirrolidin-1-il-isopropiloxilo, pirrolidin-2-il-
25 isopropiloxilo, pirrolidin-3-il-isopropiloxilo, piperidin-4-il-metoxilo, piperidin-3-il-metoxilo, piperidin-2-il-metoxilo, piperidin-1-il-metoxilo, piperidin-4-il-etoxilo, piperidin-3-il-etoxilo, piperidin-2-il-etoxilo, piperidin-1-il-

70

etoxilo, piperidin-4-il-propiloxilo, piperidin-3-il-propiloxilo, piperidin-2-il-propiloxilo, piperidin-1-il-propiloxilo, piperidin-4-il-isopropiloxilo, piperidin-3-il-isopropiloxilo, piperidin-2-il-isopropiloxilo, piperidin-1-il-isopropiloxilo, piperazin-1-il-metoxilo, piperazin-2-il-metoxilo, piperazin-1-il-etoxilo, piperazin-2-il-etoxilo, piperazin-1-il-propiloxilo, piperazin-2-il-propiloxilo, piperazin-1-il-isopropiloxi, piperazin-2-il-isopropiloxi, azetidin-3-il-metoxilo, azetidin-3-il-etoxilo, azetidin-1-il-etoxilo, aziridin-2-il-metoxilo, aziridin-2-il-etoxilo, aziridin-1-il-etoxilo, y similares.

"Heteroalquilo significa un radical alquilo como se ha definido en la presente, con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados de $-OR^a$, $-NR^bR^c$, y $-S(O)_nR^d$ (en donde n es un número entero de 0 a 2), con el acuerdo de que el punto de unión del radical heteroalquilo sea a través de un átomo de carbono del radical heteroalquilo. R^a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxamido, o mono- o di-alquilcarbamoilo. R^b es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo o aralquilo. R^c es hidrogeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxamido, mono- o di-alquilcarbamoilo o alquilsulfonilo. R^d es hidrógeno (con la condición de que n sea 0), alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino, o hidroxialquilo. Ejemplos representativos son por ejemplo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihi-

droxipropilo, 2-metoxietilo, benciloximetil, 2-metilsulfonil-etilo.

"Aminoalquilo" significa un radical de fórmula $R^aR^bN-R^c-$ en donde R^a y R^b son hidrógeno o alquilo como se ha definido en la presente, y R^c es alquilenos como se ha definido en la presente.

"Aminoalcoxilo" o "Aminoalquiloxilo" significan un radical de fórmula $R^aR^bN-R^c-O-$ en donde R^a y R^b son hidrógeno o alquilo como se ha definido en la presente, y R^c es alquilenos como se ha definido en la presente. "Aminoalcoxilo" incluye a título de ejemplo, aminoetoxilo, aminopropiloxilo, N-metilaminoetoxilo, N-etilaminoetoxilo, N-propilaminoetoxilo, N-isopropilaminoetoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N-metil-N-etilaminoetoxilo, N-metil-N-propilaminoetoxilo, N-metil-N-isopropilaminoetoxilo, N,N-di-etil-aminoetoxilo, N-etil-N-propilaminoetoxilo, N-etil-N-isopropilaminoetoxilo, N,N-dipropilaminoetoxilo, N,N-diisopropil-aminoetoxilo, aminopropiloxilo, N-metilaminopropiloxilo, N-etilaminopropiloxilo, N-propilaminopropiloxilo, Nisopropil-aminopropiloxilo, N,N-dimetilaminopropiloxilo, N-metil-N-etilaminopropiloxilo, N-metil-N-propilaminopropiloxilo, N-metil-N-isopropilaminopropiloxilo, N,N-di-etilaminopropiloxilo, N-etil-N-propilaminopropiloxilo, N-etil-N-isopropilaminopropiloxilo, N,N-dipropilaminopropiloxilo, N,N-diisopropilaminopropiloxilo, aminoisopropiloxilo, N-metilaminoisopropiloxilo, N-etilaminoisopropiloxilo, N-propilaminoisopropiloxilo, N-isopropilaminoisopropiloxilo, N,N-dimetilaminoisopropiloxilo, N-metil-N-etilaminoisopropiloxilo, N-metil-N-propilaminoisopropiloxilo, N-

metil-N-isopropilaminoisopropiloxilo, N,N-dietilaminoisopropiloxilo, N-etil-N-propilaminoisopropiloxilo, N-etil-N-isopropilaminoisopropiloxilo, N,N-dipropilaminoisopropiloxilo, N,N-diisopropilaminoisopropiloxilo, y similares.

5 "Antagonista" se refiere al compuesto que disminuye o previene la acción de otro compuesto o el sitio del receptor.

"Arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consta de un anillo aromático mono, bi o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente
10 substituido como se ha definido en la presente. Ejemplos de grupos arilo incluyen aunque no están limitados a los mismos, fenilo opcionalmente substituido, naftilo, fenantrilo, flufenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilaminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo,
15 nilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, incluyendo derivados del mismo
20 parcial y completamente hidrogenados,

"Cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado monovalente que consta de anillos mono o bicíclicos. Cicloalquilo puede estar opcionalmente substituido con uno o más substituyentes, en donde cada substituyente es independiente entre sí, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, halo,
25 haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a no ser que se indique específicamente otra cosa. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen pero no están limitados a ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

"Estado de enfermedad" significa cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.

Los términos "halo" y "halógeno" que pueden emplearse indistintamente en la presente, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" significa alquilo como se ha definido en la presente en el cual uno o más hidrógenos han sido reemplazados con el mismo o diferente halógeno. Ejemplos de haloalquilo son $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoralquilo (p. ej., $-\text{CF}_3$) y similares.

"Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos anulares que tienen por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de N, O ó S, siendo C los restantes átomos anulares, con el acuerdo de que el punto de unión del radical heteroarilo sea sobre el anillo aromático. Heteroarilo puede estar opcionalmente substituído como ya se ha definido en la presente. Además, un heteroarilo substituído incluye también un cicloalquilo y/o un grupo heterocíclico que está fusionado al grupo heteroarilo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pero no están limitados a imidazolilo opcionalmente substituído, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, iso-

quinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, 5 quinazolinilo, quinolizininilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluyendo los derivados parcial y completamente hidrogenados de los mismos.

"Heterociclilo" y "heterocíclico" significan un grupo 10 saturado monovalente, que consta de uno o tres anillos, que incorporan uno, dos o tres heteroátomos (escogidos de nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente substituido, como ya se ha definido en la presente. Ejemplos de grupos heterociclilos incluyen pero 15 no están limitados a, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, 20 dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahydropiranilo, tiamorfolinilo, 'sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidrisoquinolinilo, 25 y similares.

"Grupo lábil" significa un grupo con el significado convencionalmente asociado en la química orgánica de síntesis, es decir, un átomo o grupo desplazable en las

condiciones en que se efectúa la reacción de sustitución. Ejemplos de grupos lábiles incluyen pero no están limitados a, halógeno, hidroxilo, alcan o arilensulfoniloxilo, tales como el metansulfoniloxilo, etansulfoniloxilo, tiometilo, bencenosulfoniloxilo, tosiloxilo y tieniloxilo, dihalofosfi-
5 noloxilo, benciloxilo opcionalmente substituído, isopropiloxilo, aciloxilo y similares.

"Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen pero no están limitadas
10 a un agonista, antagonista, y similares, como se ha definido en la presente.

"Opcional" o "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia que se describe a continuación, puede suceder aunque no necesariamente y que la descripción incluye
15 ejemplos en los cuales el acontecimiento o circunstancia tiene lugar, y ejemplos en los cuales no tiene lugar.

"Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción descrita en conjunción con el mismo, incluyendo por
20 ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina y similares: A no ser que se
25 especifique lo contrario, los disolventes empleados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es de utilidad para la preparación de una composición farmacéutica que

en general es inócua, no tóxica, y que no es indeseable ni biológicamente ni por otra razón, e incluye que sea aceptable para veterinaria al igual que para el empleo farmacéutico humano.

5 "Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como ya se ha definido en la presente, y que tienen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Estas sales incluyen:

- 10 sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos
como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canfo-
- 15 sulfónico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido
- 20 metansulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido trimetilacético, y similares; o
- 25 las sales formadas cuando un protón ácido es reemplazado en el compuesto original bien por un ión metálico, p. ej., un ión de un metal alcalino o un ión alcalino térreo, o bien un ión de aluminio; o bien está coordinado con una base orgánica o inorgánica. Bases orgáni-

cas aceptables incluyen la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formada del ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, zinc y magnesio.

Debe entenderse que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición disolventes (solvatos) o las formas cristalinas (polimorfos) como se ya ha definido en la presente, de la misma sal de adición ácida.

Los términos "pro-fármaco" y "profármaco", que pueden emplearse indistintamente en la presente, se refieren a cualquier compuesto que libera el fármaco activo madre, de acuerdo con la fórmula I *in vivo*, cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Profármacos de un compuesto de fórmula I se preparan modificando uno o más grupos funcionales presentes en el compuesto de fórmula I, de tal manera que la o las modificaciones efectuadas pueden escindirse *in vivo* para liberar el compuesto madre. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula I en donde un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo en un compuesto de fórmula I se une a cualquier grupo que pueda ser escindido *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo libre, amino o sulfhidrilo, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, aunque no están limitados

a, ésteres (p. ej., acetato, formiato y derivados de benzoato), carbamatos (p. ej., N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en compuestos de fórmula I, N-acil derivados (p. ej., N-acetilo), bases N-Mannich, bases Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de cetona y grupos funcionales aldehído en compuestos de fórmula I y similares, ver Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" ("Diseño de profármacos") pl-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985) y similares.

10 "Grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto plurifuncional, de tal forma que puede efectuarse una reacción química selectivamente en otro sitio sin proteger, en el significado convencional asociado al mismo en la química de síntesis. Ciertos procedimientos de esta invención confían en los grupos de protección para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactantes. Por ejemplo, los términos "grupo amino protector" y "grupo protector de nitrógeno" se emplean indistintamente en la presente y se refieren a aquellos grupos orgánicos que se pretende que protejan el átomo de nitrógeno contra reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno, incluyen pero no están limitados a, trifluoracetilo, acetamida, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxilo, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), y similares. De forma similar, el término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a aquellos grupos orgánicos que pretenden proteger

el átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo contra reacciones indeseables durante procedimientos de síntesis. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen aunque no están limitados a los mismos, el bencilo, grupos sililo, tetrahidropirani-
5 lo, ésteres, y similares. El experto en la técnica sabrá como escoger un grupo para un caso de eliminación y para ser capaz de resistir las reacciones subsiguientes.

"Solvato" significa formas de adiciones a disolventes que contienen o bien cantidades estequiométricas o no este-
10 quiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a encerrar un determinado ratio molar de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de esta manera un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, y si el disolvente es un alcohol el
15 solvato formado es un alcoholato. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las cuales el agua conserva su estado molecular como H_2O siendo capaz esta combinación de formar uno o más hidratos.

20 "Sujeto" se refiere a mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase de los mamíferos, incluyendo pero sin limitarse a los humanos; los primates no humanos tales como los chimpancés y otras especies de monos y micos; animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas,
25 cabras y cerdos; animales domésticos tales como los conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo los roedores como las ratas, ratones y cobayos; y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen pero sin limitar a, los pájaros y similares. El término "sujeto" no denota una edad

particular o el sexo.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para dicho estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará en función del compuesto, estado de enfermedad que hay que tratar, gravedad del mismo o de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la ruta y forma de administración, el dictamen del médico jefe o veterinario encargado, y otros factores.

Los términos "aquellos definidos más arriba" y "aquellos definidos en la presente", cuando se refieren a una variable, abarcan por referencia tanto la amplia definición de la variable como las definiciones de preferida, más preferida y la más preferida, si es que existe.

El "tratamiento" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye:

(i) prevención del estado de enfermedad, es decir, lograr que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a dicho estado de enfermedad; pero que todavía no ha experimentado o manifestado síntomas de dicho estado de enfermedad.

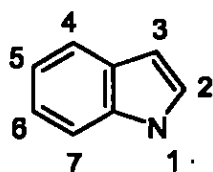
(ii) inhibición del estado de enfermedad, es decir, interrupción del desarrollo del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos, o

(iii) lograr un alivio del estado de enfermedad, es de-

cir, causando una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.

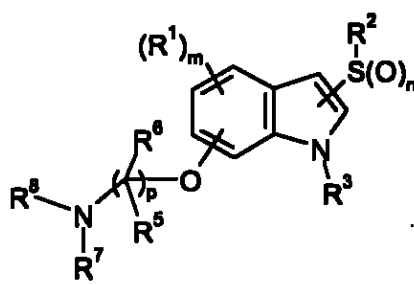
Los términos "tratamiento", "contacto" y "reacción", cuando se refieren a una reacción química significa la
 5 adición o mezcla de dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe puntualizarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar necesariamente de la combinación de dos reactivos cuando se añaden inicialmente,
 10 es decir, puede que se obtengan uno o más productos intermedios en la mezcla los cuales finalmente conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud está basada en el programa AUTONOMTM versión 4.0, de un sistema
 15 tema computerizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC. Por conveniencia, la numeración IUPAC de las posiciones de los compuestos de indol descritos en la presente, se describe mediante la fórmula:



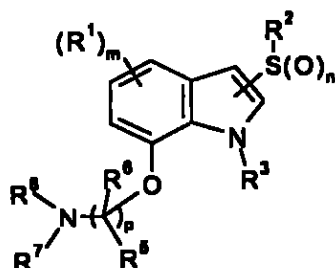
20

Compuestos de fórmula



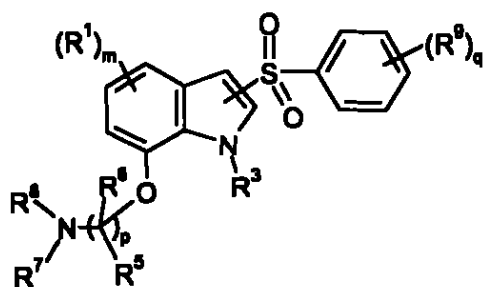
en donde n , m , p , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son como se ha definido en la presente. Debe puntualizarse que el ámbito de esta invención abarca no solamente los varios
 5 isómeros que puedan existir sino también las varias mezclas de isómeros que puedan formarse. Además, el ámbito de la presente invención abarca también los solvatos y sales de los compuestos de fórmula I.

En ciertas versiones de fórmula I, p es 2 y R^7 y R^8 juntamente con su nitrógeno compartido pueden formar un grupo
 10 pirrolidinilo. Todavía en otras versiones, R^5 y R^7 juntamente con el carbono y nitrógeno existentes, pueden formar un grupo azetidínilo. En versiones específicas, R^4 puede estar en la posición 7 del anillo de indol de forma que los com-
 15 puestos de fórmula I son de la fórmula Ia:



en donde n , m , p , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son como se
 20 ha definido en la presente. En algunas versiones, los compuestos de fórmula I son de fórmula Ia1:

30

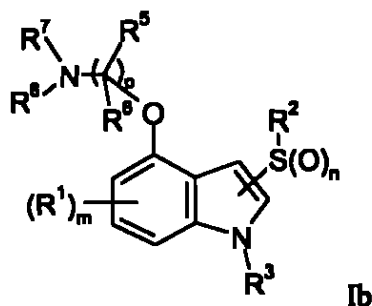


Ia1

en donde m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son de nuevo como se ha definido en la presente, y en donde q es de 0 a 4, y cada R⁹ es, independientemente entre sí, hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo; de preferencia q es de 0 a 2 y cada R⁹ es, independientemente entre sí, hidrógeno, halo o alquilo.

Todavía en otras versiones, los compuestos de fórmula I pueden estar representados por la fórmula Ib:

10

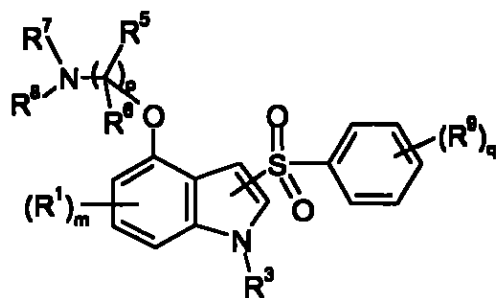


Ib

en donde n, m, p, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en la presente. Compuestos de fórmula Ib pueden estar representados en versiones específicas por la fórmula Ib1:

15

31

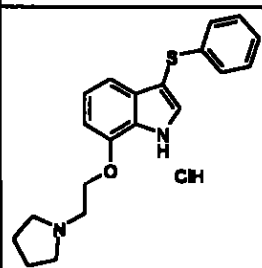
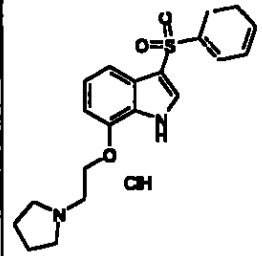
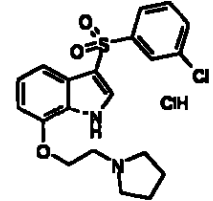
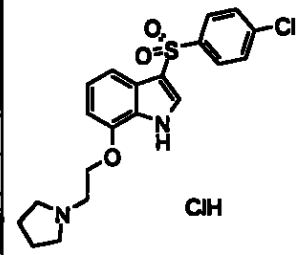
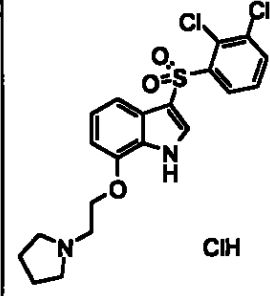


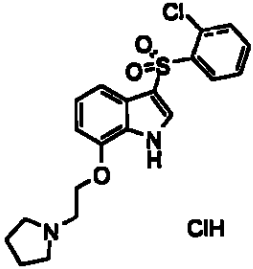
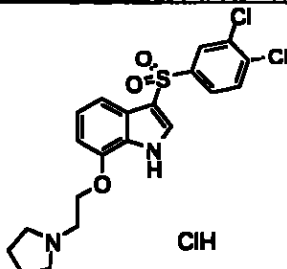
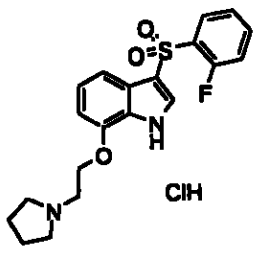
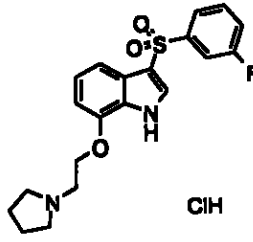
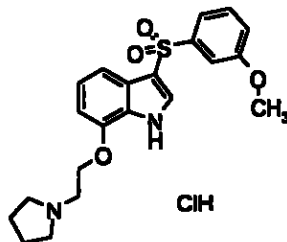
1b1

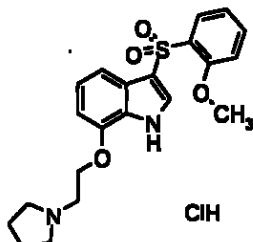
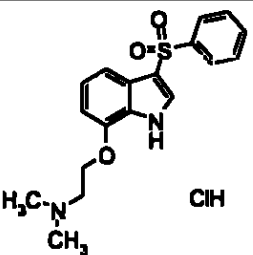
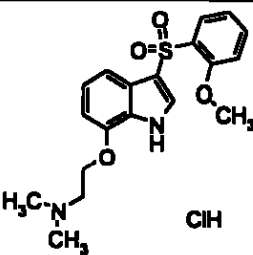
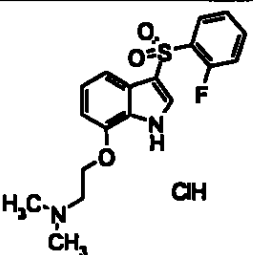
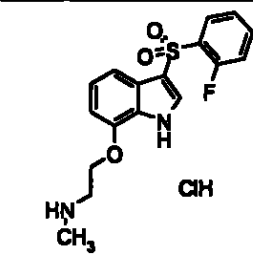
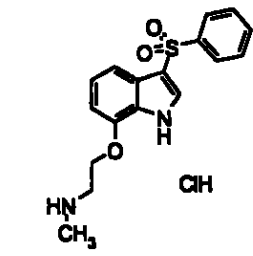
en donde n, m, p, q, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son de nuevo como ya se ha definido en la presente.

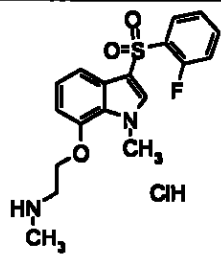
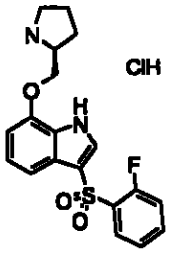
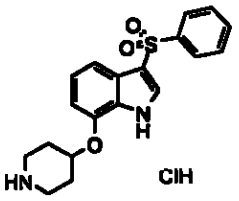
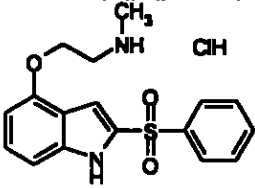
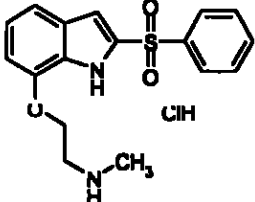
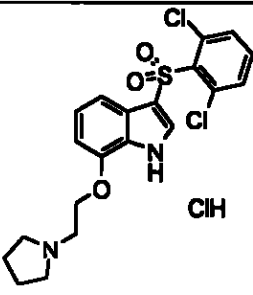
Compuestos representativos de acuerdo con la invención
5 están indicados en la tabla 1 como sales de hidrocloreuro.

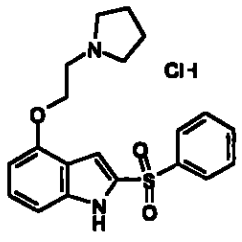
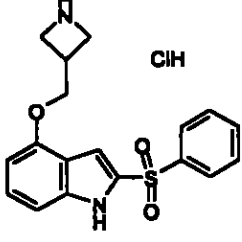
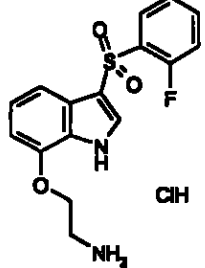
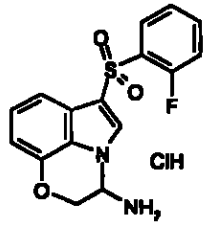
TABLA 1

	Estructura	Nombre (Autonom®)	Ejemplo	PF. °C δ M+H
1		3-fenilsulfanil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1 <i>H</i> -indol	1	210-213
2		3-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1 <i>H</i> -indol	1	265,1-273,4
3		3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)- 1 <i>H</i> -indol	1	257-260,1
4		3-(4-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1 <i>H</i> -indol	1	406
5		3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1 <i>H</i> -indol	1	260-262,4

	<u>Estructura</u>	<u>Nombre (Autonomo)</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>PF. °C</u> <u>δ M+H</u>
6	 ClH	3-(2-cloro-bencenosulfonyl)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1 <i>H</i> -indol	1	406
7	 ClH	3-(3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1 <i>H</i> -indol	1	257,8- 262,9
8	 ClH	3-(2-fluoro-bencenosulfonyl)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1 <i>H</i> -indol	1	266,7- 269,7
9	 ClH	3-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1 <i>H</i> -indol	1	275-279,1
10	 ClH	3-(3-metoxi-bencenosulfonyl)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1 <i>H</i> -indol	1	89-92

	<u>Estructura</u>	<u>Nombre (Autonomo)</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>PF. °C</u> <u>6 M+H</u>
11	 ClH	3-(2-metoxi-bencenosulfonyl)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol	1	212-213,9
12	 ClH	[2-(3-bencenosulfonyl-1H-indol-7-iloxi)-etil]-dimetil-amina	1	248,5- 250,1
13	 ClH	{2-[3-(2-metoxi-bencenosulfonyl)-1H-indol-7-iloxi]-etil}-dimetil-amina	1	242,9- 245,3
14	 ClH	{2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indol-7-iloxi]-etil}-dimetil-amina	1	250-253,8
15	 ClH	{2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indol-7-iloxi]-etil}-metil-amina	2	281,7- 282,9
16	 ClH	[2-(3-bencenosulfonyl-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina	2	270,4- 276,1

	<u>Estructura</u>	<u>Nombre (Autonom®)</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>PF. °C</u> <u>δ M+H</u>
17		[2-(3-benzenosulfonyl-1-metil-1 <i>H</i> -indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina	3	225,0- 227,3
18		(S)-3-(2-fluoro-benzenosulfo- nil)-7-(pirrolidin-2-ilmetoxi)- 1 <i>H</i> -indol	2	255,6- 263,7
19		3-benzenosulfonyl-7-(piperidin- 4-iloxi)-1 <i>H</i> -indol	2	157,5- 164,5
20		[2-(2-benzenosulfonyl-1 <i>H</i> -indol- 4-iloxi)-etil]-metil-amina	4	250,7- 252,1
21		[2-(2-benzenosulfonyl-1 <i>H</i> -indol- 7-iloxi)-etil]-metil-amina	5	331
22		3-(2,5-dicloro-benzenosulfonyl)- 7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1 <i>H</i> - indol	1	440

	<u>Estructura</u>	<u>Nombre (Autonomo)</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>PF. °C</u> <u>ó M+H</u>
23		2-benzenosulfonil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol	6	371
24		4-(azetidin-3-ilmetoxi)-2-benzenosulfonil-1H-indol	6	343
25		2-[3-(2-fluoro-benzenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etilamina	7	335
26		1-(2-fluoro-benzenosulfonil)-3,4-dihidro-5-oxa-2a-aza-acenaftilen-3-ilamina	7	333

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de fórmula 1 en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable, diluyente, excipiente y/o coadyuvante.

Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un estado de enfermedad del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que

a1

comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. El estado de enfermedad puede comprender por ejemplo, psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, 5 trastornos de la memoria, trastorno del déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno del tracto 10 gastrointestinal en un sujeto que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la producción de un compuesto de fórmula I.

15 Compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante una variedad de métodos representados en los esquemas ilustrativos de reacción de síntesis que se muestran y describen más adelante.

Los materiales de partida y reactivos empleados en la 20 preparación de estos compuestos se adquieren generalmente en proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co., o bien se preparan por métodos ya conocidos por los expertos en la técnica, siguiendo los procedimientos que se indican en las referencias como p. ej., *Fieser and Fieser's Reagents for* 25 *Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* ("Compuestos de la Química del Carbono, de Rodd"), Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y *Organic Reactions*

ca

92

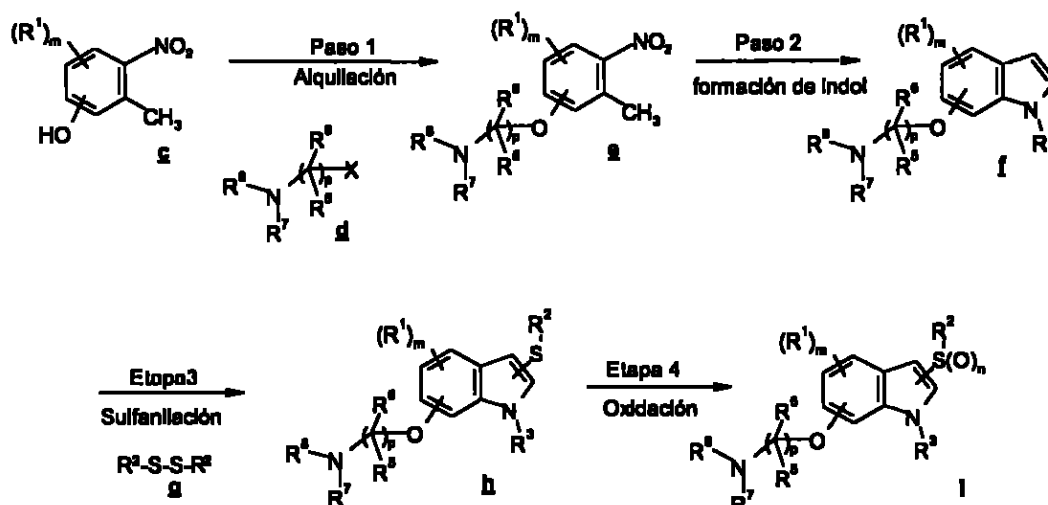
("Reacciones Orgánicas"), Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción de síntesis son solamente ilustrativos de algunos métodos por los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención y pueden efectuarse varias modificaciones a estos esquemas de reacción de síntesis y pueden sugerirse a un experto en la técnica con referencia a la descripción contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacción de síntesis pueden aislarse y purificarse si se desea empleando técnica convencionales, incluyendo pero sin limitarse a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse empleando medios convencionales incluyendo constantes físicas y datos de los espectros.

A no ser que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente se efectúan de preferencia bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica y a temperatura de reacción en un margen de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C , con más preferencia de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C y con mayor preferencia y convenientemente aproximadamente a temperatura ambiente, p. ej., aproximadamente a 20°C .

En una versión, compuestos de fórmula I se preparan mediante el procedimiento expuesto en el esquema A, en donde X es un grupo lábil y n, m, p, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{56} , R^6 , R^7 y R^8 son como se describe en la presente. El procedimiento del esquema A se prefiere para la preparación de indol con $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$ en la posición 3.

93



5

ESQUEMA A

En el paso 1 del esquema A, se efectúa una O-alkilación de fenol haciendo reaccionar un metilnitrofenol **5** con un agente alquilante **d**. Este paso puede en algunas versiones implicar un tratamiento de un metilnitrofenol **5** con K₂CO₃, ó una base similar en condiciones de un disolvente polar para generar un anión de fenolato (no indicado), seguido por un tratamiento con un agente alquilante **d**, en donde X es halo. La presencia de yodo puede emplearse para facilitar esta alquilación en donde X es cloro. En otras versiones el grupo lábil X del agente alquilante **d** puede ser hidroxilo, y la alquilación del fenol **5** puede lograrse por tratamiento del fenol **5** con trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en presencia del agente alquilante **d**.

Pueden emplearse varios compuestos aminoalquilo, heterocicloalquilo y heterociclilo con grupos lábiles adecuados en el paso 1. Por ejemplo, la alquilación con 1-(2-haloetil)-

pirrolidina proporciona un agente alquilante d en donde p es 2, R⁵ y R⁶ son hidrógeno y R⁷ y R⁸ forman un anillo de pirrolina de cinco miembros. El agente alquilante N-(2-haloetil)-dimetilamina proporciona un p igual a 2, con R⁵ y R⁶ como hidrógeno y R⁷ y R⁸ como metilo. El empleo de 4-halopiperidina como agente alquilante d proporciona un p de 1, con R⁵ y R⁷ como hidrógeno y con R⁶ y R⁸ juntamente formando un anillo de piperidina de seis miembros. En casos en los que uno o ambos R⁷ y R⁸ son hidrógeno, tales como la 2-cloroetilamina y 2-cloroetilmetilamina, la protección con BOC u otra estrategia de protección adecuada, puede emplearse para proteger el nitrógeno del compuesto d en este paso y en pasos subsiguientes. Ver por ejemplo, *Protective Groups in Organic Síntesis*, 3ª edición, T.W. Green y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999, el cual se incorpora a la presente como referencia. Numerosos otros agentes alquilantes apropiados d pueden sugerírseles a los expertos en la técnica, los cuales pueden también emplearse en el paso 1.

En el paso 2, la síntesis del indol se efectúa mediante:

(1) reacción del metilnitrofenol O-alquilado e con dimetilformamida dimetil acetal (DMFDA) en presencia de una base para formar un producto de condensación (no mostrado); y (2) reducción del grupo nitro sobre el producto de condensación para dar la correspondiente amina para efectuar el cierre del anillo y proporcionar el compuesto de indol f. El producto de condensación no se aísla en el paso 2, pero se reduce *in situ* para permitir el cierre del anillo para la formación del indol. Tanto la condensación como la reducción en este paso

pueden efectuarse en condiciones de un disolvente polar. La reducción *in situ* puede lograrse por adición de un catalizador de Pt ó Pd sobre carbón activado en presencia de una fuente de hidrógeno tal como el formiato de potasio para
5 proporcionar el producto de condensación.

En el paso 3, el indol f preparado en el paso 2 se sulfanila por tratamiento con un disulfuro $R^2-S-S-R^2$ g en presencia de hidruro de metal o una base similar bajo condiciones de un disolvente polar aprótico anhidro para proporcionar
10 un compuesto de indol sulfanilado h. R^2 puede ser arilo o heteroarilo como se ha indicado más arriba, en función de la versión particular deseada. Muchos aril disulfuros y heteroarildisulfuros están disponibles empleando las conocidas técnicas de síntesis y pueden emplearse en este paso para obtener el compuesto de indol sulfanilado h.
15

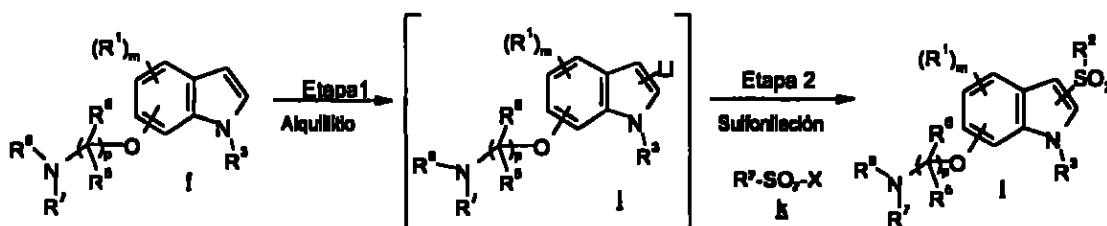
En el paso 4, el indol sulfanilado h puede opcionalmente ser oxidado empleando un perácido OXON[®], o un agente oxidante similar para proporcionar un indol substituido i en donde n es 1 (sulfinilo) ó 2 (sulfonilo).

20 Numerosas variaciones sobre el procedimiento de más arriba se sugerirán por sí mismas a los expertos en la técnica al revisar esta descripción. Por ejemplo la O-alquilación puede efectuarse subsiguientemente a la formación del anillo de indol como se muestra en los ejemplos que a
25 continuación se exponen. La síntesis del indol puede lograrse también por rutas ya bien conocidas distintas a las empleadas en el paso 2. El número, funcionalidad y/o situación de los grupos R^1 substituyentes puede seleccionarse para facilitar

la O-alkilación de grupos hidroxilo fenólicos en posiciones seleccionadas como se desee para las versiones específicas de los compuestos sujeto.

Los compuestos de fórmula I pueden también prepararse mediante el procedimiento que se muestra en el esquema B, en donde m, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se ha descrito en la presente. El procedimiento del esquema B es preferido para la preparación de compuestos de indol con -(S(O)_n-R² en la posición 2.

10



ESQUEMA B

El compuesto de indol f como se emplea en el paso 1 del esquema B, puede prepararse como se describe más arriba para el esquema A ó mediante otra técnica de síntesis. En este esquema, R³ es alquilo o un grupo de protección eliminable, y también sirve como grupo de dirección para la litiación.

En el paso 1 del esquema B, el compuesto de indol f se trata con un reactivo alquil litio u otra base fuerte en condiciones polares apróticas anhidras y temperatura de hielo seco/acetona para generar un correspondiente compuesto indol-litio j mediante desprotonización en la posición 2 ó 3. Cuando R⁴ es hidrógeno, un grupo protector eliminable apropiado puede emplearse para proteger el nitrógeno del

a²

indol del compuesto f. El compuesto de indol-litio j no se aísla sinó que se emplea directamente en el paso 2.

En el paso 2, un haluro de arilsulfanilo o un haluro de heterosulfanilo k (X es de preferencia flúor en este paso),
5 se añade directamente al compuesto de indol-litio j para proporcionar indol substituído I. Como en el caso del esquema A, muchas variaciones del procedimiento sintético mostrado en el procedimiento B, pueden sugerirse por sí mismas a los expertos en la técnica después de revisar la descripción y
10 dichos procedimientos sintéticos pueden también emplearse de acuerdo con la invención.

Detalles más específicos para la preparación de compuestos de fórmula I están descritos en la sección de ejemplos.

Los compuestos de la invención tiene una afinidad selectiva para los receptores de 5-HT, incluyendo el 5-HT₆ y como
15 tal se espera que sea de utilidad en el tratamiento de ciertos transtornos del SNC como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, transtornos compulsivos obsesivos, transtornos del humor, migraña, enfermedad de Alzheimer
20 (potenciación de la memoria cognitiva), transtornos del sueño, transtornos de la alimentación como la anorexia, bulimia y obesidad, ataques de pánico, acatisia, transtorno de hiperactividad del déficit de atención (ADHD), transtorno del
25 déficit de atención (ADD), abstinencia del abuso de drogas tales como la cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia, y también transtornos asociados con traumas de la columna y/o lesiones en la cabeza como el hidrocephalus.

a

Estos compuestos se espera también que se empleen en el tratamiento de ciertos trastornos GI (gastrointestinales) tales como el trastorno funcional del intestino y síndrome del intestino irritable.

5 La farmacología de los compuestos de esta invención se determinó mediante procedimientos reconocidos. Las técnicas *in vitro* para la determinación de las afinidades de los compuestos de ensayo al receptor 5-HT₆ en los ensayos de unión a un radioligando y ensayos funcionales, se describen en los
10 ejemplos que siguen a continuación.

• La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o
15 un solvato de los mismos juntamente con por lo menos un soporte farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención serán administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva
20 mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que tienen aplicaciones similares. Estos márgenes de dosificación son típicamente 1-500 mg diarios, de preferencia 1-100 mg diarios y con la mayor preferencia, 1-30 mg diarios, en función de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que hay que tratar, la edad y la salud
25 relativa del sujeto, la potencia del compuesto empleado, la ruta y forma de administración, la indicación para la cual va dirigida la administración y las preferencias y experiencia

del médico responsable implicado. Un médico normalmente experto en la técnica del tratamiento de dichas enfermedades será capaz sin previa experimentación, en base a su personal conocimiento y a la descripción de esta solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

En general, los compuestos de la presente invención serán administrados como formulaciones farmacéuticas incluyendo las adecuadas para administración oral (incluyendo la bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa), o en una forma de administración adecuada por inhalación o insuflación. La forma preferida de administración es generalmente oral empleando un régimen conveniente de dosificación diaria, que pueda ajustarse según la gravedad de la dolencia.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, juntamente con uno o más coadyuvantes convencionales, soportes o diluyentes, puede administrarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria pueden constar de ingredientes convencionales y proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva conveniente del ingrediente activo correspondiente al margen de dosificación diaria que se pretende emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos como los comprimidos, o cápsu-

las rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo, o más ampliamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos por comprimido, son por consiguiente formas de dosificación unitaria convenientemente representativas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación para administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los soportes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas, supositorios y gránulos dispersable. Un soporte sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes para suspensiones, aglutinantes, conservantes, agentes para disgregación de comprimidos, o un material de encapsulación. En los polvos, el soporte es generalmente un sólido finamente dividido el cual es una mezcla con el componente activo finamente dividido, En los comprimidos el componente activo es generalmente una mezcla con el soporte que tiene la necesaria capacidad de aglu-

tinación en adecuadas proporciones y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen de preferencia desde aproximadamente un (1) a aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Soportes adecuados incluyen pero no están limitados a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" se pretende que incluya la formulación del compuesto activo con un material de encapsulación como soporte, proporcionando una cápsula en la cual el componente activo con o sin soportes, está rodeado por un soporte, el cual está en asociación al mismo. De manera similar se incluyen las pastillas y obleas. Comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, pastillas y obleas pueden ser formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan en preparaciones de forma líquida breve tiempo antes del empleo. Las emulsiones pueden prepararse en solución por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, la lecitina, monooleato de sorbitano, o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse mediante disolución del componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes. Suspensiones acuosas pueden

prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden contener además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración parenteral (p. ej., mediante inyección, por ejemplo inyección de bolus o infusión continua) y puede estar presentada en forma de monodosis en ampollas, jeringuillas precargadas, infusión de pequeño volumen o envases multidosis con adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuosos. Ejemplos de soportes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (p. ej., aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej., el oleato de etilo), y pueden contener agentes para la formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o para suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede ser en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización de una solución para constitución antes del empleo con un vehículo apropiado, p.

ej., agua estéril, exenta de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración tópica para la epidermis como ungüentos, cremas o lociones o como un parche transdérmico. Los
5 ungüentos y cremas pueden por ejemplo formularse con una base acuosa o aceitosa con adición de agentes espesantes y/o gelantes adecuados. Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa o aceitosa y en general contendrá también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes
10 dispersantes, agentes para suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen obleas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el
15 ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un soporte líquido adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de
20 bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde en primer lugar y el componente activo se dispersa homogéneamente por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a
25 continuación en moldes de dimensiones convenientes, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración vaginal, pesarios, tampones, cre-

mas. geles, pastas, espumas o sprays añadiendo al ingrediente activo los soportes habitualmente reconocidos como apropiados para estas formas de administración.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o spray. Las formulaciones pueden proporcionar una forma monodosis o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta esto puede lograrse por el paciente administrando un volumen apropiado, predeterminado, de la solución o suspensión. En el caso de un spray, esto puede lograrse por ejemplo por medio de una bomba dosificadora para spray atomizador.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para la administración por aerosol, particularmente para el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño pequeño de partícula por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Este tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos en la técnica por ejemplo, mediante micronización. El ingrediente activo se suministra en un envase presurizado con un propelente adecuado como un clorofluorocarbono (CFC) por ejemplo, el diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede también contener convenientemente un surfactante tal como la lecitina. La dosificación del fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente los ingredientes activos pueden ser proporcionados

en forma de un polvo seco, por ejemplo, un polvo mixto del compuesto en una base de polvo adecuado tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como la hidroxipropilcelulosa y la polivinilpirrolidona (PVP). El soporte en polvo
5 formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis única, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de p. ej., gelatina o paquetes blister a partir de los cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

10 Cuando se desea, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para administración sostenida o liberación controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de liberación sostenida de
15 suministro del fármaco transdérmicamente o subcutáneamente. Estos sistema de suministro son ventajosos cuando es necesaria una liberación sostenida del compuesto y cuando el consentimiento del paciente con el régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos en sistemas de suministro
20 transdérmico están frecuentemente unidos a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto en cuestión puede también combinarse con un potenciador de la penetración, p. ej., la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro de liberación sostenida están insertados subcutáneamente
25 mente en la capa subdermal mediante cirugía o inyección. Los implantes subdermales encapsulan el compuesto en una membrana lipídica soluble, p. ej., caucho de silicona o un polímero biodegradable, p. ej., ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas se elaboran de preferencia en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La
5 forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y o polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido,
10 oblea o pastilla en si misma, o puede ser un número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

Otros soportes farmacéuticamente adecuados y sus formulaciones están descritos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* ("Ciencia y Práctica de la Farmacia"),
15 1995, editado por E. W. Martín, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Composiciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención son como se han descrito en los ejemplos 6-12.

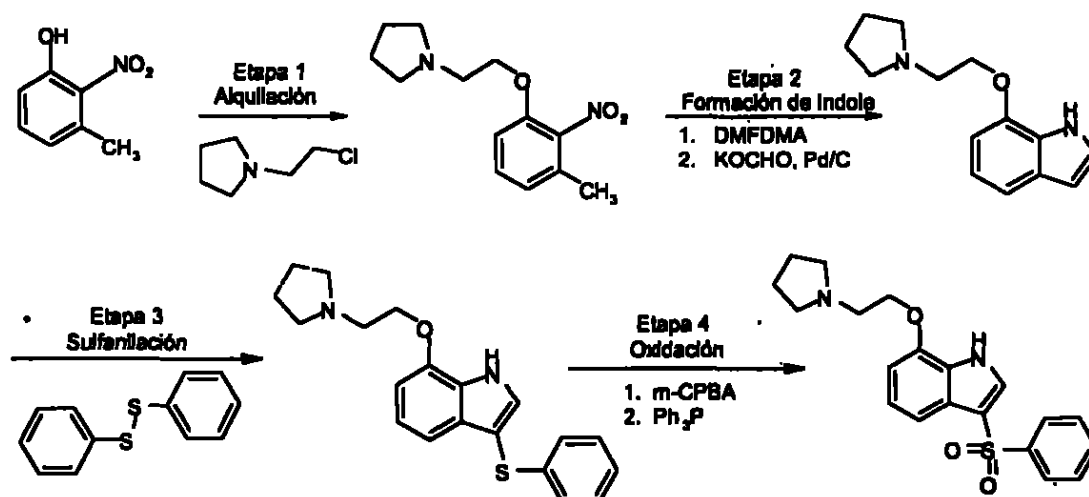
EJEMPLOS

20 Las siguientes preparaciones y ejemplos se facilitan para permitir a los expertos en la técnica una comprensión más clara y la puesta en práctica de la presente invención. No deberían ser considerados como una limitación al ámbito de la invención, sinó meramente como ilustrativos y representa-
25 tivos de los mismos.

Ejemplo 1

Hidrocloruro de 3-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-1H-indol

Este ejemplo ilustra un método para la producción del hidrocloreto de 3-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol y otros compuestos de indol substituidos de acuerdo con la invención empleando el procedimiento de síntesis que se indica a continuación en el esquema C.

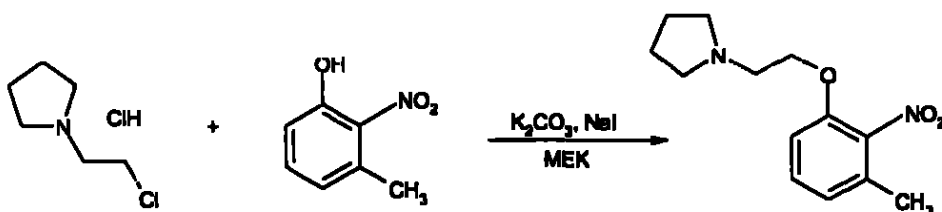


ESQUEMA C

Paso 1

10

1-[2-(3-metil-2-nitrofenoxi)-etil]-pirrolidina

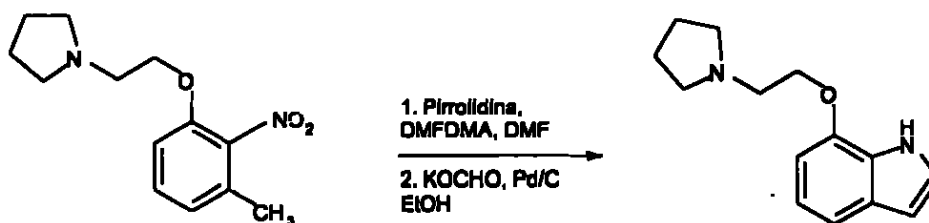


Se añadió carbonato de potasio (34,9 g, 252 mmoles) y yoduro de sodio (1,0 g, 6,5 mmoles) a una solución de 3-metil-2-nitrofenol (10 g, 65,3 mmol). Agitando, se añadió en porciones, 1-(2-cloroetil)-pirrolidina hidrocloreto (16,65 g, 98 mmoles) a la solución. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas, en cuyo momento se añadió hidroclo-

ruro de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (8,5 g, 50 mmoles) y carbonato de potasio (18 g, 130 mmoles). Después de una hora adicional a reflujo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó secuencialmente con agua (1 x 100 ml) y sal muera (1 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas cristalizaron espontáneamente y el sólido se purificó mediante cromatografía flash (5% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar 1-[2-(3-metil-2-nitrofenoxi)-etil]-pirrolidina (10,291 g, 69%). EM: 251 (M+H)⁺

De forma similar, empleando el hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)-dimetilamina como un electrófilo en lugar del hidrocloreuro de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina, se preparó también el compuesto dimetil-[2-(3-metil-2-nitro-fenoxi)-etil]-amina (72%), EM: 225 (M+H)⁺

Paso 2



Un matraz de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador a reflujo se cargó con 1-[2-(3-metil-2-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolina (5,8 g, 23 mmoles) del paso 1 y 50 ml de dimetilformamida. A esta solución se añadió pirrolidona (5,0 g, 70 mmoles) y dimetilformamida dimetilacetal (8,3 g. 70 mmoles). Con agitación, la solución se calentó a reflujo a 140°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró calentando a 100°C a 500 militorrs de presión durante 5

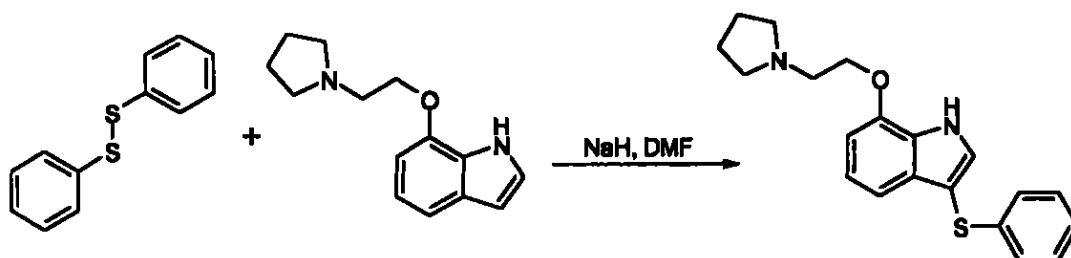
horas, obteniéndose un sólido crudo de color pardo el cual se disolvió en 50 ml de etanol. A esta solución se añadieron 100 mg de Pd 5% sobre carbón y formiato de potasio (10,73 g, 128 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 85°C durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (5% MeOH en CH₂Cl₂) obteniéndose 4,53 g de 7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol en forma de un aceite viscoso (74%), EM: 231 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar, partiendo de dimetil-[2-(3-metil-2-nitro-fenoxi)-etil]-amina en lugar de 1-[2-(3-metil-2-nitrofenoxi)-etil]-pirrolidina: [2-(1H-indol-7-iloxi)-etil]-dimetil-amina (69%), EM: 205 (M+H)⁺.

Paso 3

3-fenilsulfanil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol

15



A una solución de 7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol (0,610 g, 2,7 mmoles) en 15 ml de dimetilformamida anhidra, se añadió en porciones, hidruro de sodio (0,140 g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 3,5 mmoles). La solución se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 20 minutos, en cuyo momento cesó el desprendimiento inicial de gas. Se añadió disulfuro de fenilo (0,654 g, 3 mmoles) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción

25

se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 ml) y sal muera (2 x 25 ml). Después de secar con MgSO_4 , la fracción orgánica se concentró al vacío y el residuo de color pardo resultante se purificó mediante cromatografía flash (10:1:0,1, CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) para dar 0,653 g de 3-fenilsulfanil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol en forma de un aceite viscoso de color pardo (72% EM: 339 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar empleando varios arildisulfuros que eran o bien comercialmente adquiribles o bien eran conocidos en la literatura:

3-(3-cloro-fenilsulfanil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,86 (p, 4H, $J = 3,6$), 2,68 (m, 4H), 2,97 (t, 2H, $J = 5,3$), 4,26 (t, 2H, $J = 5,4$), 6,71 (dd, 1H, $J = 6,97$, $J' = 0,6$), 6,92-7,08 (m, 5H), 7,20 (dd, 1H, $J = 7,35$, $J' = 0,8$), 7,42 (s, 1H);

3-(4-cloro-fenilsulfanil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,83 (p, 4H, $J = 3,4$), 2,66 (m, 4H), 2,95 (t, 2H, $J = 5,4$), 4,24 (t, 2H, $J = 5,4$), 6,7 (d, 1H, $J = 7,7$), 6,93 - 7,09 (m, 5H), 7,17 (d, 1H, $J = 7,9$), 7,83 (s, 1H);

3-(2,3-dicloro-fenilsulfanil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,86 (p, 4H, $J = 3,3$), 2,68 (m, 4H), 2,97 (t, 2H, $J = 5,5$), 4,27 (t, 2H, $J = 5,5$), 6,59 (dd, 1H, $J = 6,5$, $J' = 1,4$), 6,73 (d, 1H, $J = 7,4$), 6,80 (t, 1H, $J = 7,9$), 7,04 (t, 1H, $J = 7,9$), 7,10 (dd, 1H, $J = 7,9$, $J' = 1,3$), 7,18 (d, 1H, $J = 7,9$), 7,88 (s,

1H);

3-(2-cloro-fenilsulfanil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
1H-indol, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) d: 1,88 (p, 4H, $J = 3,6$),
2,70 (m, 4H), 2,98 (t, 2H, $J = 5,4$), 4,28 (t, 2H, $J = 5,4$),
5 6,65 (dd, 1H, $J = 7,5$, $J' = 1,9$), 6,73 (d, 1H, $J = 7,7$),
6,89 - 7,00 (m, 2H); 7,04 (t, 1H, $J = 7,9$), 7,21 (dd, 1H, J
= 8,1, $J' = 0,7$), 7,31 (dd, 1H, $J = 7,4$, $J' = 1,9$), 7,46 (s,
1 H);

3-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
10 xi)-1H-indol, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) d: 1,83 (q, 4H, $J =$
3,3), 2,68 (m, 4 H), 2,96 (t, 2 H, $J = 5,4$), 4,26 (t, 2 H, J
= 5,4), 6,72 (d, 1H, $J = 7,7$), 6,83 (dd, 1H, $J = 8,5$, $J' =$
2,3), 7,03 (t, 1H, $J = 7,8$), 7,10 - 7,18 (m, 3H), 7,84 (s,
1H);

15 3-(2-fluoro-fenilsulfanil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
1H-indol, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) d: 1,85 (q, 4H, $J = 3,3$),
2,67 (m, 4H), 2,96 (t, 2 H, $J = 5,4$), 4,25 (m, 2H), 6,72 (m,
2H), 6,81 (dd, 1H, $J = 7,9$, $J' = 0,6$), 6,97 - 7,01 (m, 2H),
7,04 (d, 1H, $J = 7,7$), 7,22 (dd, 1H, $J = 7,9$, $J' = 0,9$),
20 7,40 (s, 1 H);

3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
1H-indol, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) d: 1,86 (q, 4H, $J = 3,3$),
2,68 (m, 4H), 2,97 (t, 2H, $J = 5,3$), 4,26 (m, 2H), 6,67 -
6,73 (m, 3H), 6,87 (d, 1H, $J = 7,53$), 7,04 (t, 1H, $J = 7,8$),
25 7,05 - 7,13 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, $J = 7,9$), 7,40 (s, 1H);

3-(3-metoxi-fenilsulfanil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
1H-indole, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) d: 1,84 (q, 4H, $J = 3,3$),
2,68 (m, 4H), 2,96 (t, 2H, $J = 5,5$), 3,95 (s, 3 H), 4,26 (t,

2H, $J = 5,5$), 6,58 - 6,68 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H, $J = 7,7$, $J' = 0,8$), 6,82 (dd, 1H, $J = 8,0$, $J' = 0,9$), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H, $J = 8,0$, $J' = 0,8$), 7,88 (d, 1H, $J = 1,7$);
y

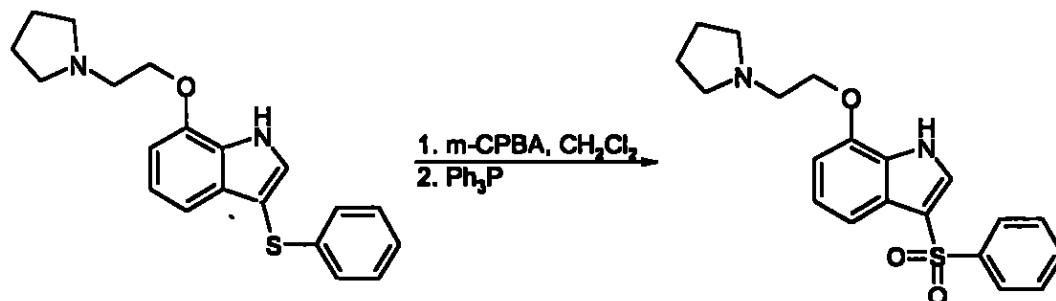
5 3-(2-metoxi-fenilsulfanil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) d: 1,85 (q, 4H, $J = 3,3$), 2,68 (m, 4H), 2,96 (t, 2H, $J = 5,5$), 3,9 (s, 3H), 4,26 (t, 2H, $J = 5,5$), 6,62 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,85 - 7,01 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,88 (s, 1H).

10 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar partiendo de la [2-(1H-indol-7-iloxi)-etil]-dimetil-amina y empleando varios aril disulfuros, los cuales pueden conseguirse comercialmente o eran ya conocidos en la literatura.

[2-(3-bencenosulfanil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-dimetil-
15 amina, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) d: 2,36 (s, 6H), 2,77 (t, 2H, $J = 5,3$), 4,22 (t, 2H, $J = 5,3$), 6,71 (dd, 1H, $J = 7,5$, $J' = 0,7$), 6,97 - 7,15 (m, 6H), 7,23 (d, 1H, $J = 7,8$), 7,36 (d, 1H, $J = 2,5$);

{2-[3-(2-metoxi-fenilsulfanil)-1H-indol-7-iloxi]-etil}-
20 dimetil-amina, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,34 (s, 6H), 2,77 (t, 2H, $J = 5,3$), 3,65 (s, 3H), 4,20 (t, 2H, $J = 5,3$), 6,57 (m, 1H), 6,64 - 6,69 (m, 3H), 6,99 - 7,07 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, $J = 7,4$);

{2-[3-(2-fluoro-fenilsulfanil)-1H-indol-7-iloxi]-etil}-
25 dimetil-amina, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) d: 2,34 (s, 6H), 2,79 (t, 2H, $J = 5,4$), 4,22 (t, 2H, $J = 5,4$), 6,72 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H, $J = 7,5$, $J' = 0,6$), 6,99 - 7,02 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, $J = 7,4$), 7,22 (dd, 1H, $J = 7,6$, $J' = 0,9$), 7,40 (s, 1H).

Paso 4Hidrocloreuro de 3-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol

5

Una solución de 3-fenilsulfanil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol (0,527 g 1,6 mmoles) en 30 ml de CH₂Cl₂, se preparó en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético. La solución se agitó, se enfrió a

10 0°C y se añadió en porciones, ácido meta-cloroperoxibenzoico (1,15 g, 5,2 mmoles). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 6 horas. A continuación, se añadió trifenil fosfina (1,36 g, 5,2 mmoles) y la solución continuó agitándose

15 durante 48 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 x 25 ml), solución acuosa 2M de carbonato de potasio (1 x 25 ml), y sal muera (1 x 25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (5% de

20 MeOH en CH₂Cl₂) y se recristalizó con cloruro de hidrógeno etanólico 2M para dar 0,180 g de hidrocloreuro de 3-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol en forma de cristales de color rosa claro. EM: 371 (M+H)⁺, p.f. = 265,1 - 273,4°C.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar partiendo del sulfuro apropiado:

Hidrocloruro de 3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, EM: 405 (M+H)⁺, p.f. = 257-
5 260,1°C;

Hidrocloruro de 3-(4-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, EM: 405 (M+H)⁺;

Hidrocloruro de 3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, EM: 439 (M+H)⁺, p.f. = 260-
10 262,4°C;

• Hidrocloruro de 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, EM: 405 (M+H)⁺;

Hidrocloruro de 3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, EM: 439; (M+H)⁺, p.f. =
15 257,8 -262,9°C;

Hidrocloruro de 3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, EM: 389 (M+H)⁺ p.f. = 266,7 -
269,7°C;

Hidrocloruro de 3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, EM: 389 (M+H)⁺, p.f. = 275-279,1°C;
20

Hidrocloruro de 3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, EM: 401 (M+H)⁺ ;

Hidrocloruro de 3-(2-metoxi-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol, EM: 401 (M+H)⁺, p.f. = 212 -
25 213,9°C;

Hidrocloruro de [2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-dimetil-amina, EM: 344 (M+H)⁺, p.f. = 248,5-250,1°C;

Hidrocloruro de {2-[3-(2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-in-

dol-7-iloxi]-etil)-dimetil-amina, EM: 375 (M+H)⁺, p.f. = 242,9-245,3°C;

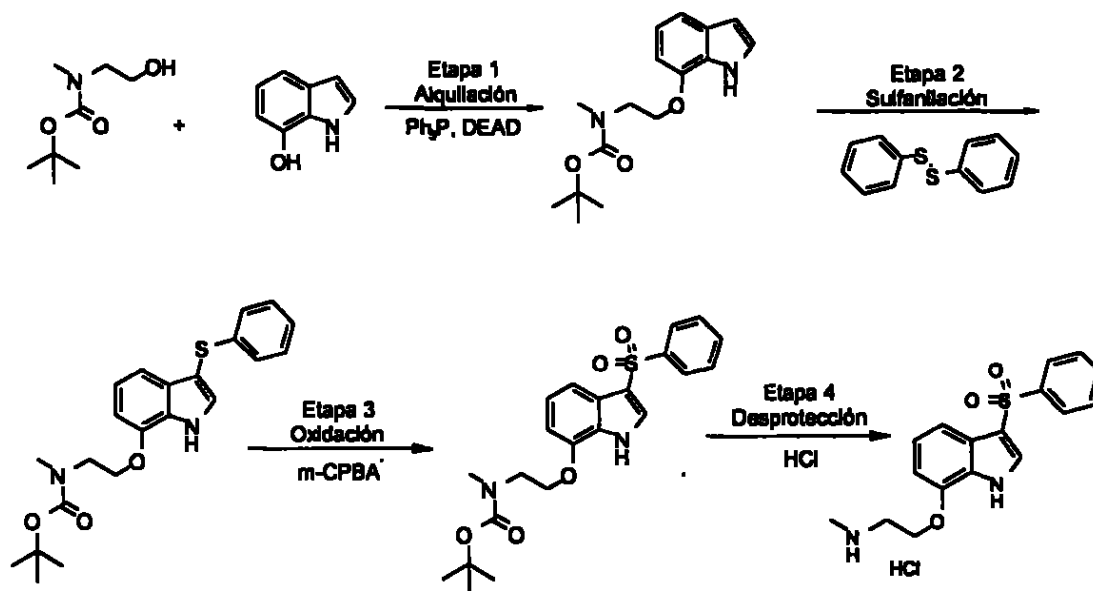
(2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil)-dimetil-amina, EM: 363 (M+H)⁺, p.f. = 250-253,8°C; y

5 3-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidín-1-il-etoxi)-1H-indol, EM: 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

Hidrocloreto de [2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina

10 Este ejemplo ilustra un método para la producción del hidrocloreto de [2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina y otros compuestos de indol substituído de acuerdo con la invención empleando el procedimiento de síntesis descrito a continuación en el esquema D.

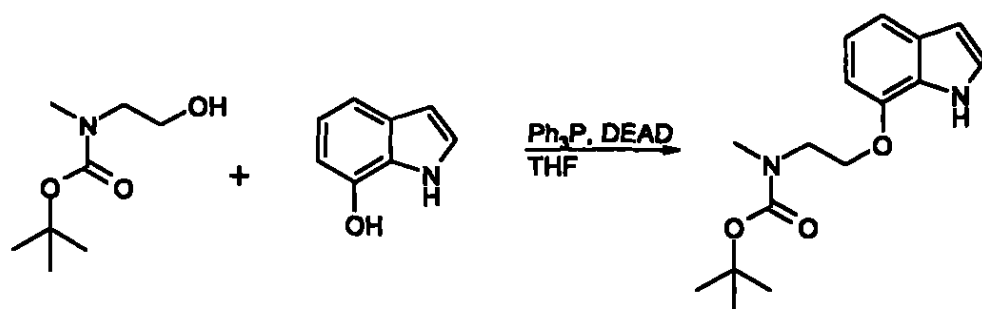


15

ESQUEMA D

Paso 1

Ester terc-butílico del ácido [2-(1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámico

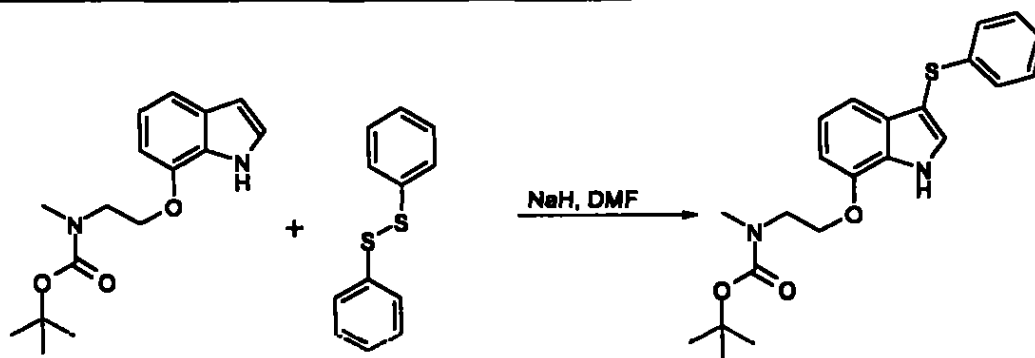


Un matraz de 50 ml equipado con agitador magnético se cargó con éster terc-butílico del ácido 7-hidroxi-1H-indol (0,450 g, 34 mmoles), (2-hidroxi-etil)-metil-carbámico (0,945 g, 5,1 mmoles) y trifenil fosfina (1,43 g, 5,4 mmoles). Se añadieron a la mezcla, 10 ml de THF anhidro y el sistema se purgó con N_2 . Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,948 g, 5,4 mmoles) en forma de solución en 5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas, después de lo cual se eliminó el disolvente al vacío para dar un aceite de color rojo. Este residuo se purificó mediante cromatografía flash (95:5 hexano:EtOAc a 75:25 hexano:EtOAc durante 35 minutes) obteniéndose 0,458 g del éster terc-butílico del ácido [2-(1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámico en forma de un sólido de color rosa: EM: 289 (M-H)⁻.

De forma similar se prepararon los siguientes compuestos empleando el 7-hidroxi-1H-indol y los alcoholes apropiados:

Ester terc-butílico del ácido (S)-2-(1H-indol-7-iloxime-til)-pirrolidin-1-carboxílico ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,48 (s, 9 H), 2,02 (m, 4 H), 3,41 (m, 2 H), 4,01 (m, 1 H), 4,26 (m, 2 H), 6,51 (m, 1 H), 6,69 (d, 1 H, $J = 7,7$), 6.99 (t, 1 H, $J = 7,8$), 7,16 (t, 1 H, $J = 2,6$), 7,25 (d, 1H, $J = 7,8$); y

Ester terc-butílico del ácido 4-(1H-indol-7-iloxi-piperidin-1-carboxílico, EM: 315 (M-H)⁻.

Step 2Ester terc-butílico del ácido [2-(3-bencenosulfanil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámico

- 5 Se disolvió el éster terc-butílico del ácido [2-(1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámico (0,174 g, 0,6 mmoles) del paso 1, en 5 ml de dimetilformamida anhidra en un matraz seco de 50 ml equipado con un agitador magnético. La solución se trató con hidruro de sodio (0,026 g de una suspensión al
- 10 60% en aceite mineral, 0,66 mmoles) y se agitó en atmósfera de N₂ durante 20 minutos. Agitando, se añadió disulfuro de fenilo (0,156 g, 0,72 mmoles) en una porción. Se continuó agitando durante 72 horas, en cuyo momento se lavó la mezcla de reacción con agua (1 x 45 ml) y sal muera (1 x 45 ml). La
- 15 fracción orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (95:5 hexano:EtOAc a 75:25 hexano:EtOAc durante 35 minutos) obteniéndose 0,255 g del éster terc-butílico del ácido [2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-
- 20 carbámico en forma de un aceite de color rojo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,47 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 3,69 (t, 2H, J = 5,4), 4,28 (t, 2H, J = 5,5), 6,70 (d, 1H, J = 7,7), 6,73 - 6,76 (m, 3H), 6,96 - 7,08 (m, 3H), 7,22 (d, 1H, J = 7,8), 7,46 (d, 1 H, J = 2,6).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar partiendo del correspondiente indol éter (ver esquema D, paso 1, más arriba) y empleando varios aril disulfuros, los cuales o bien podían adquirirse comercialmente o bien ya
5 eran conocidos en la literatura.

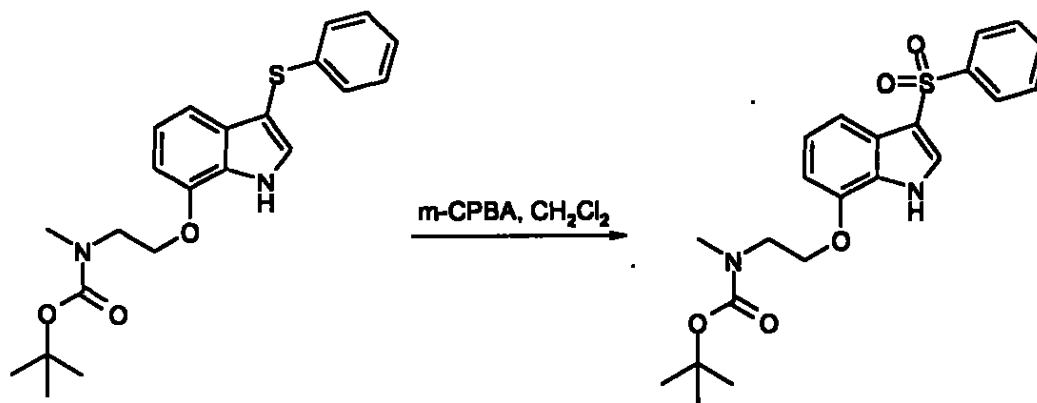
Ester *terc*-butilico del ácido {2-[3-(2-fluoro-bencenosulfanil)-1*H*-indol-7-iloxi]-etil}-metil-carbámico, EM: 415 (M-H)⁻;

Ester *terc*-butilico del ácido (S)-2-[3-(2-fluoro-bencenosulfanil)-1*H*-indol-7-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico,
10 EM: 443 (M+H)⁺; y

Ester *terc*-butilico del ácido 4-(3-bencenosulfanil-1*H*-indol-7-iloxi)-piperidin-1-carboxílico, EM: 423 (M-H)⁻.

Paso 3

15 Ester *terc*-butilico del ácido [2-(3-bencenosulfonil-1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámico



20 Un matraz de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con una solución de éster *terc*-butilico del ácido [2-(3-bencenosulfanil-1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámico (0,255 g, 0,6 mmoles) en 15 ml de diclorometano. Esta solu-

ción se enfrió a 0°C y se añadió ácido meta-cloroperoxi-
benzoico en porciones durante 10 minutos. La mezcla de
reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se
continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción
5 se lavó con solución de hidróxido de sodio 1M (2 x 45 ml) y
agua (1 x 45 ml). Las fracciones orgánicas se secaron con
MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se
purificó mediante cromatografía flash (85:15 hexanos:EtOAc a
65:35 hexanos:EtOAc durante 30 minutos) obteniéndose 0,207 g
10 de éster terc-butilico del ácido [2-(3-bencenosulfonil-1H-
indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámico, en forma de cristales
de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,45 (s, 9H),
2,93 (s, 3H), 3,63 (t, 2H, J = 5,3), 4,32 (t, 2H, J = 5,3),
6,70 (d, 1H, J = 7,7), 7,13 (t, 1H, J = 8,0), 7,40 -7,48 (m,
15 3H), 7,51 (d, 1H, J = 8,0), 7,85 (d, 1H, J = 3,0), 8,01
(m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera
similar partiendo del sulfuro apropiado:

Ester terc-butilico del ácido [2-[3-(2-fluoro-benceno-
20 sulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil]-metil-carbámico, EM: 447
(M-H)⁻;

Ester terc-butilico del ácido (S)-2-[3-(2-fluoro-bence-
nosulfonyl)-1H-indol-7-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico.
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,47 (s, 9 H), 1,90 (m, 4H), 3,89
25 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 7,02 (t,
2H, J = 9,6), 7,26 (td, 1H, J = 7,7, J' = 0,9), 7,34 - 7,54
(m, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,16 (td, 1H, J = 7,7, J' = 1,9); y

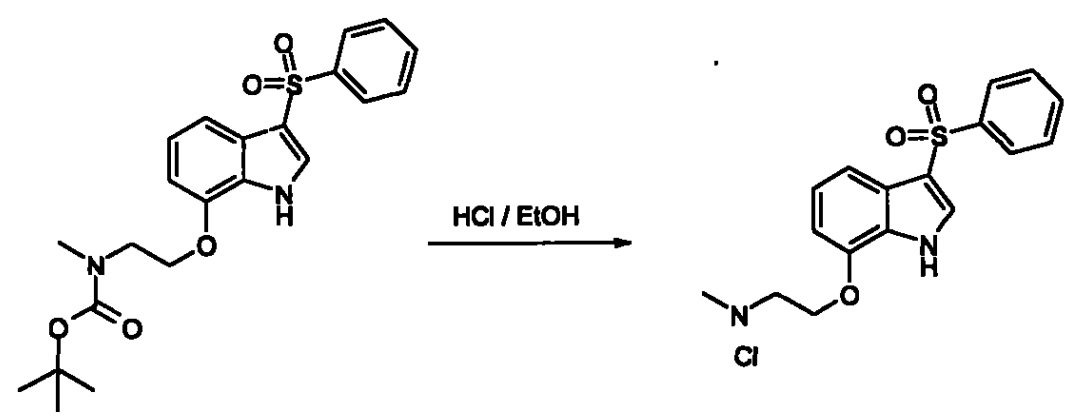
Ester terc-butilico del ácido 4-(3-bencenosulfonil-1H-

indol-7-iloxi)-piperidine-1-carboxilico, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz)d: 1,47 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, $J = 7,91$), 7,15 (t, 1H, $J = 8,0$), 7,48 (m, 4H), 7,88 (d, 1H, $J = 3,0$), 8,03 (m, 2H).

Paso 4

Hidrocloreuro de [2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-il-oxi)-etil]-metil-amina

10



Se disolvió la [2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-il-oxi)-etil]-metil-amina (0,207 g, 0,5 mmoles) del paso 3, en 4 ml de etanol. A esta solución se añadió una solución etanólica 2M de ácido clorhídrico (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 20 minutos, en cuyo momento se formó un sólido cristalino. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se obtuvieron 0,165 g del hidrocloreuro de la [2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-il-oxi)-etil]-metil-amina, en forma de un polvo de color blanco. EM: 331 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, p.f. = 270,4 - 276,1°C.

Empleando el mismo procedimiento de desprotección, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Hidrocloreuro de {2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil}-metil-amina, EM: 349 (M+H)⁺, p.f. = 225,0 - 227,3°C;

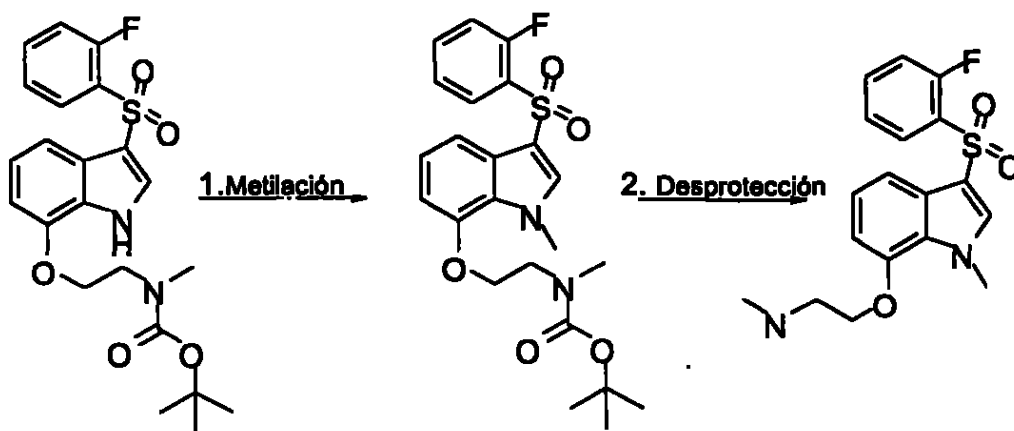
Hidrocloreuro de (S)-3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-(pírolidin-2-ilmetoxi)-1H-indole, EM: 375 (M+H)⁺, p.f. = 255,6 - 263,7°C; y

Hidrocloreuro de 3-bencenosulfonil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-indole, EM: 357 (M+H)⁺, p.f. = 157,5 - 164,5°C.

Ejemplo 3

10 Hidrocloreuro de [2-(3-bencenosulfonil-1-metil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina

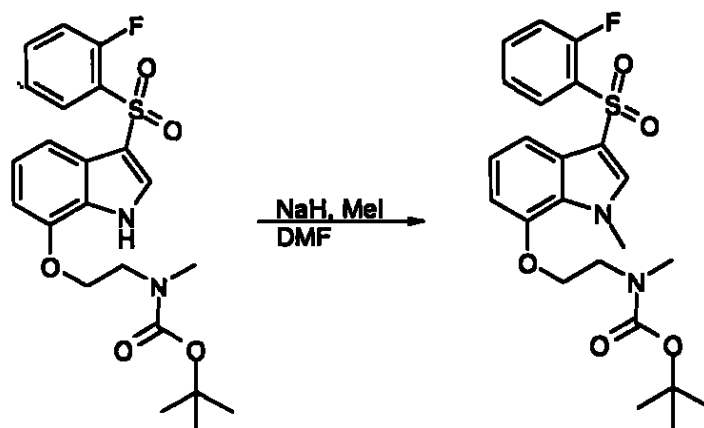
Este ejemplo ilustra un método para la producción del hidrocloreuro de [2-(3-bencenosulfonil-1-metil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina de acuerdo con la invención empleando
15 el procedimiento de síntesis indicado en el esquema E.



ESQUEMA E

20 Paso 1

Ester terc-butílico del ácido [2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-1H-indol-7-iloxi]-etil]-metil-carbámico

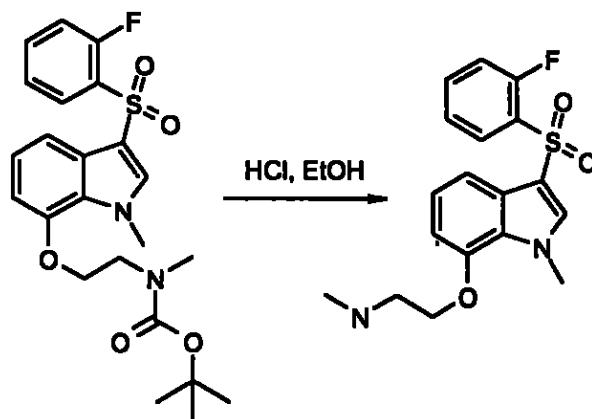


Un matraz seco de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con el éster terc-butílico del ácido {2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1*H*-indol-7-iloxi]-etil}-metil-carbámico (0,116 g., 0,258 mmol) y dimetilformamida (5 ml). Esta solución se trató con hidruro de sodio (0,011 g de suspensión al 60% en aceite mineral, 0,284 mmoles) y se dejó agitando durante 10 minutos en atmósfera de N₂. A continuación se añadió yoduro de metilo mediante una jeringa en una porción. Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con 45 ml de acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 45 ml). La fracción orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (85:15 hexanos:EtOAc a 70:30 hexanos:EtOAc) obteniéndose 45 mg de éster terc-butílico del ácido {2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-1*H*-indol-7-iloxi]-etil}-metil-carbámico, en forma de un aceite claro: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,45 (s, 9 H), 2,94 (s, 3 H), 3,71 (m, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 4,19 (m, 2 H), 6,67 (d, 1 H, J = 7,7), 7,04 (m, 1 H), 7,08 (t, 1 H, J = 8,0), 7,27 (td, 1 H, J

= 7,6, $J' = 1,13$), 7,44 (d, 1 H, $J = 7,6$), 7,49 (m, 1 H), 7,74 (d, 1 H, $J = 1,3$), 8,15 (td, 1 H, $J = 7,6$, $J' = 1,8$).

Paso 2

Hidrocloreuro de 2-(3-bencenosulfonil-1-metil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina



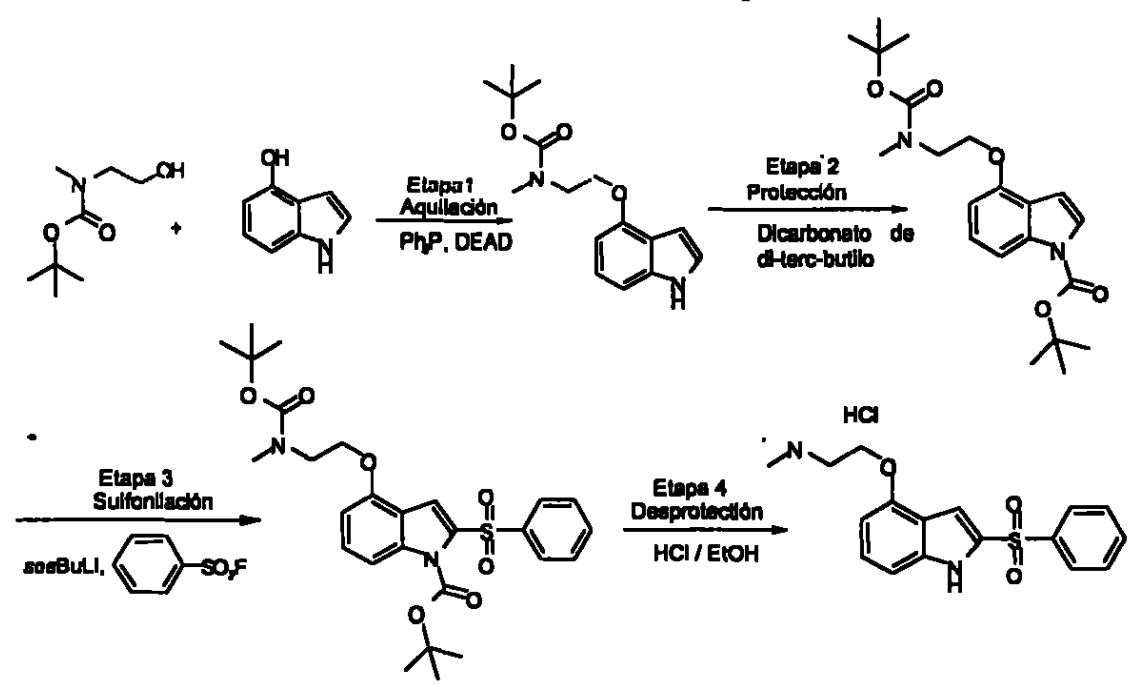
A una solución del éster *terc*-butílico del ácido [2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1-metil-1H-indol-7-iloxi]-etil]-metil-carbámico (0,045 mg, 0,09 mmoles) in 3 ml de EtOH se añadió 1 ml de solución etanólica 2M de cloruro de hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 20 minutos en cuyo momento se eliminó el disolvente al vacío obteniéndose un residuo claro que se recrystalizó con EtOH para dar 0,028 g de hidrocloreuro de [2-(3-bencenosulfonil-1-metil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina en forma de un polvo de color blanco. EM: 363 ($M + H$)⁺, p.f. = 225,0 - 227,3°C.

Ejemplo 4

Hidrocloreuro de [2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-4-iloxi)-etil]-metil-amina

Este ejemplo ilustra un método para la producción del hi-

drocloruro de [2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-4-iloxi)-etil]-metil-amina y otros compuestos de indol substituídos de acuerdo con la invención empleando el procedimiento de síntesis indicado a continuación en el esquema F.

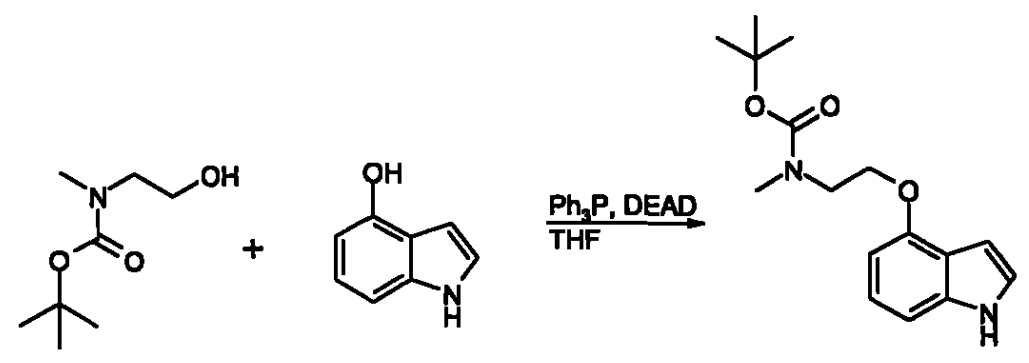


5

ESQUEMA F

Paso 1

Ester terc-butílico del ácido [2-(1H-indol-4-iloxi)-etil]-metil-carbámico



10

En este paso, se preparó el éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-metil-carbámico como se describe en *J. Med. Chem.* (1999), 42(11), 2007-2020.

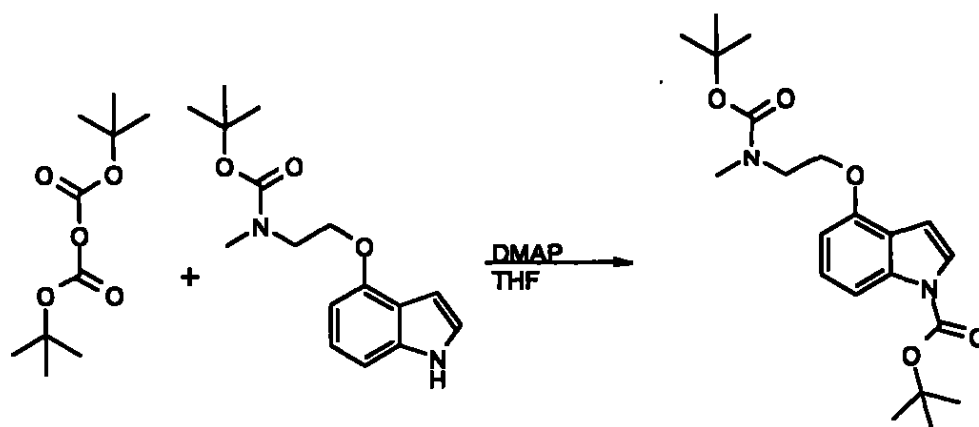
Un matraz de 500 ml de fondo redondo equipado con un

agitador magnético se cargó con 4-hidroxi-1H-indol (11,11 g, 83 mmoles) y 100 ml de THF anhidro. A la mezcla se añadió el éster *terc*-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-metil-carbámico (16,1 g, 91 mmoles) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió trifenilfosfina (35,04 g, 133 mmoles) en porciones y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. El sistema se purgó con N₂ y se añadió azodicarboxilato de dietilo (23,27 g, 133 mmoles) con una jeringa. La solución se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se lavó a continuación con agua (1 x 50 ml) y solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (2 x 50 ml), se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico y el óxido de trifenilfosfina sólido se precipitó con 5 ml de hexanos. El material cristalino se filtró y el filtrado se concentró al vacío y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía flash (hexanos puros - 80:20 hexanos:EtOAc durante 30 minutos) obteniéndose 18,23 g de éster *terc*-butílico del ácido [2-(1H-indol-4-iloxi)-etil]-metil-carbámico, en forma de un aceite de color amarillento. EM: 288 (M-H)⁻.

De manera similar, empleando el éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroximetil-azetidin-1-carboxílico en lugar del éster *terc*-butílico del ácido (2-hidróxido-etil)-metil-carbámico, se preparó el éster *terc*-butílico del ácido 3-(1H-indol-4-iloximetil)-azetidin-1-carboxílico (25%), (M-H)⁻ = 301.

Paso 2

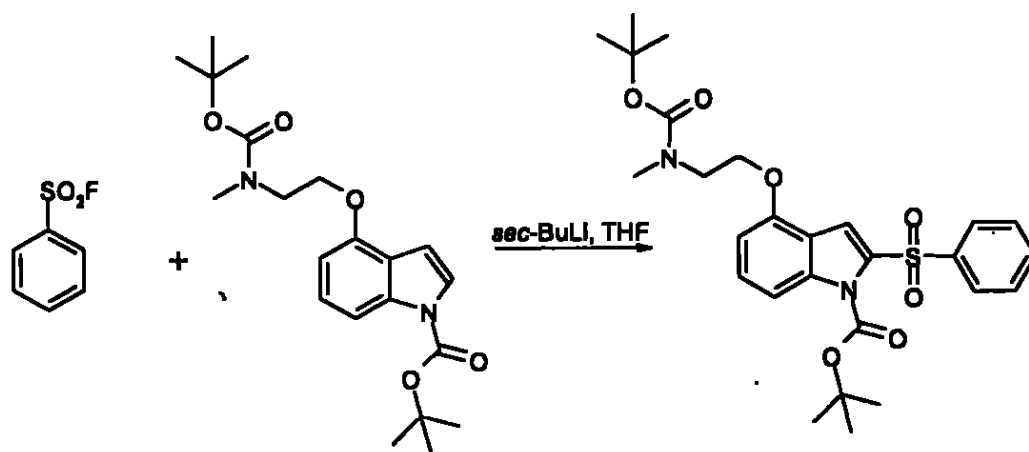
Ester *terc*-butílico del ácido 4-[2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxy]-indol-1-carboxílico



A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-metil-carbámico (12,82 g, 44,1 mmoles) en 100 ml de THF anhidro a 0°C se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,59 g, 48,5 mmoles) y dimetil-piridin-4-il amina (1,07 g, 8,8 mmoles). La solución se agitó durante 1 hora a 0°C, se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 x 45 ml), agua (1 x 45 ml) y sal muera (1 x 45 ml). La fracción orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash (hexanos puros - 90:10 hexanos:EtOAc durante 30 minutos), obteniéndose 10,46 g de éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-indol-1-carboxílico en forma de un aceite claro. EM: 233 (M+H)⁺.

Paso 3

Ester *terc*-butílico del ácido 2-bencenosulfonil-4-[2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-indol-1-carboxílico



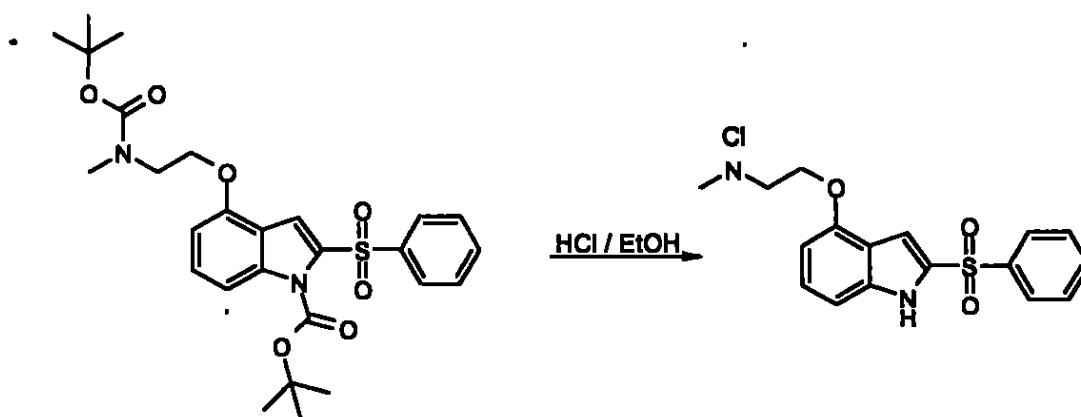
Un matraz seco de dos bocas equipado con un agitador magnético, se cargó con éster terc-butílico del ácido 4-[2-
 5 (terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-indol-1-carboxílico del paso 2 y se purgó con N₂. Se añadió THF (40 ml) recién destilado por medio de una jeringa y el sistema se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco en acetona. A esta solución se añadió *sec*-butil litio (2,9 ml de una solución 1,3 M en
 10 hexanos, 3,9 mmoles) gota a gota mediante una jeringa durante 5 minutos. La solución se agitó a -78°C en atmósfera de N₂ durante 1 hora. A continuación se añadió fluoruro de benceno-sulfonilo gota a gota mediante una jeringa durante 5 minutos. La temperatura se mantuvo a -78°C mientras la solución se
 15 agitaba durante 1 hora. A continuación, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición de solución de cloruro de amonio (45 ml en tres porciones). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fracciones
 20 orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio saturado (1 x 45 ml), agua (1 x 45 ml), sal muera (1 x 45 ml), se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El

residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (90:10 hexanos:EtOAc - 80:20 hexanos:EtOAc durante 30 minutos) para dar 0,250 g de éster *terc*-butilico del ácido 2-benceno-sulfonil-4-[2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-indol-1-carboxílico en forma de una espuma de color amarillo. EM: 553 (M+N)⁺.

Paso 4

Hidrocloreuro de [2-(2-bencenosulfonilo-1H-indol-4-iloxi)-etil]-metil-amina

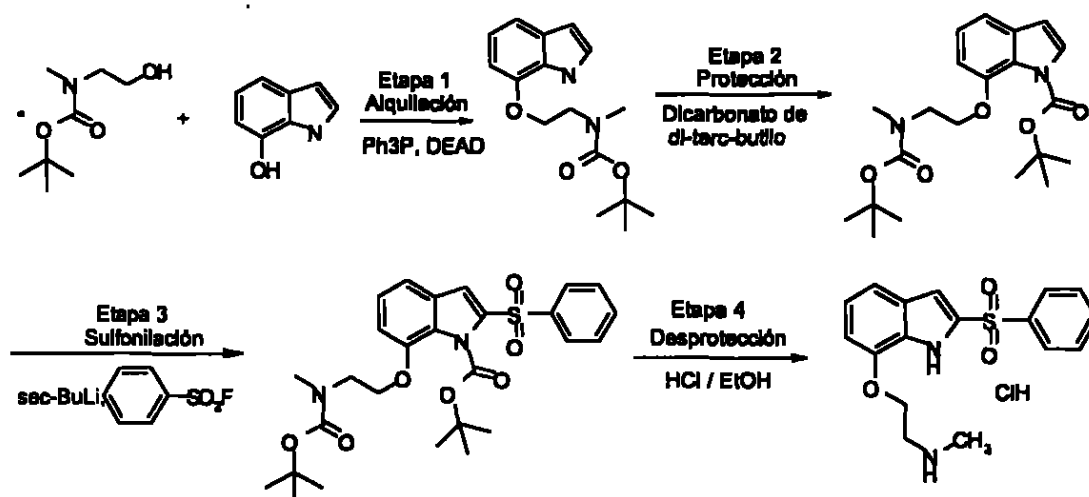
10



Se disolvió el éster *terc*-butilico del ácido 2-benceno-sulfonilo-4-[2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-indol-1-carboxílico (0,250 g, 0,5 mmoles) del paso 3, en 5 ml de EtOH. A esta solución se la añadió 1 ml de solución etanólica 2M de cloruro de hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 35 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente se observó un fino precipitado de color blanco. Después de filtrar y secar al vacío a 60°C se obtuvo el hidrocloreuro de [2-(2-bencenosulfonilo-1H-indol-4-iloxi)-etil]-metil-amina. EM: 330 (M+H)⁺, p.f. = 250,7 - 252,1°C.

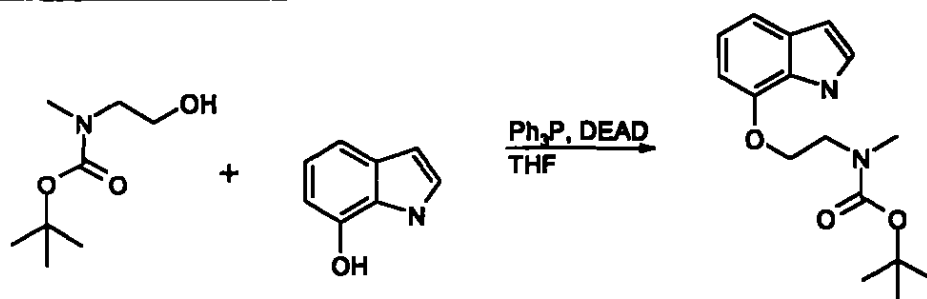
Ejemplo 5Hidrocloreto de [2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina

Este ejemplo ilustra un método para la obtención del hidrocloreto de [2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina y otros compuestos de indol substituido de acuerdo con la invención, empleando el procedimiento de síntesis indicado en el esquema G.



10

ESQUEMA G

Paso 1Ester terc-butílico del ácido [2-(1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámico

15

En este paso, se preparó el éster terc-butílico del ácido

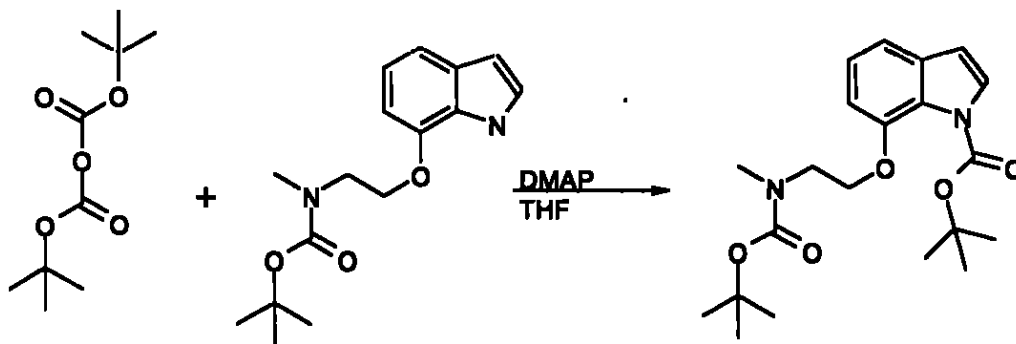
(2-hidroxietil)-metil-carbámico como se ha descrito en *J. Med. Chem.* (1999), 42(11), 2007-2020 y en el Ejemplo 4.

Un matraz de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 7-hidroxil-1H-indol (0,450 g, 3,4 mmol), éster terc-butílico del ácido (2-hidroxietil)-metil-carbámico (0,945 g, 5,1 mmoles) y trifenilfosfina (1,43 g, 5,4 mmoles). A esta mezcla se le añadieron 10 ml de THF anhidro y el sistema se purgó con N₂. Se añadió el azodicarboxilato de dietilo (0,948 g, 5,4 mmoles) en forma de una solución en 5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas, en cuyo momento el disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite de color rojo. Este residuo se purificó mediante cromatografía flash (95:5 hexano:EtOAc a 75:25 hexano:EtOAc durante 35 minutos) para dar 0,458 g del éster terc-butílico del ácido [2-(1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámico como un sólido de color rosa. EM: 289 (M-H)⁻.

Paso 2

Ester terc-butílico del ácido 7-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxy]-indol-1-carboxílico

20

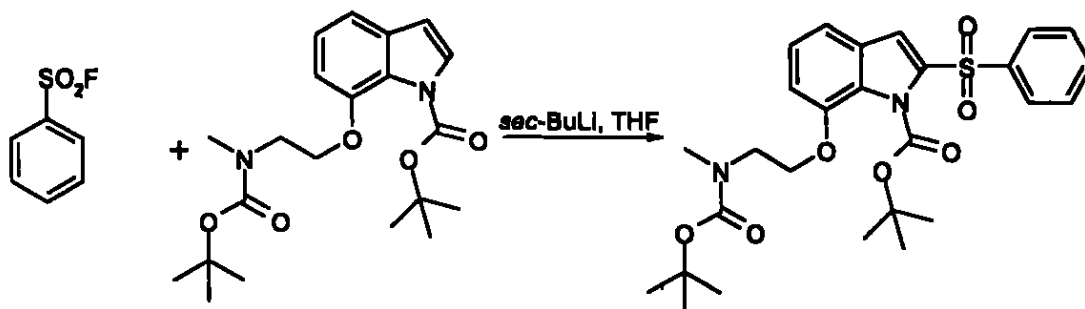


A una solución del éster terc-butílico del ácido [2-(1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámico (2,05 g, 7,1 mmoles) en 10 ml de THF anhidro a 0°C se añadió dicarbonato de di-terc-

butilo (1,68 g, 7,7 mmoles) y dimetil-piridin-4-il amina (0,173 g, 1,4 mmoles). La solución se agitó durante 1 hora a 0°C, se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 x 45 ml), agua (1 x 45 ml) y sal muera (1 x 45 ml.). La fracción orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un residuo crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash (hexanos puros - 90:10 hexanos:EtOAc durante 30 minutos), obteniéndose 2,603 g de éster terc-butílico del ácido 7-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi-indol-1-carboxílico en forma de un aceite claro que solidifica por reposo en un sólido de color blanco p.f.: 74-76°C.

Paso 3

15 Ester terc-butílico del ácido 2-bencenosulfonil-7-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-indol-1-carboxílico

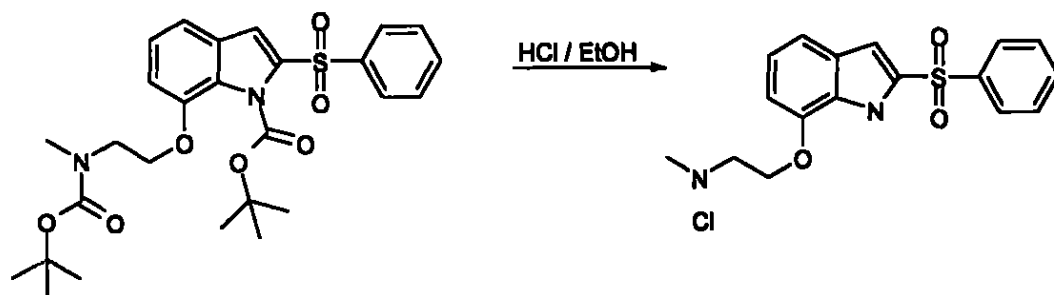


20 Un matraz seco de 2 bocas equipado con un agitador magnético se cargó con éster terc-butílico del ácido 7-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-indol-1-carboxílico (1,02 g, 2,5 mmol) y se purgó con N₂. Se añadió THF recién destilado (40 ml) mediante una jeringa y el sistema se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco en acetona. A esta solución

se añadió gota a gota, sec-butil litio (2.3 ml de una solución 1,3 M en hexanos, 3,0 mmoles) mediante una jeringa durante 5 minutos. La solución se agitó a -78°C en atmósfera de N₂ durante 1 hora. A continuación se añadió gota a gota, fluoruro de bencenosulfonilo (0,44 g, 2,75 mmoles) mediante una jeringa durante 5 minutos. La temperatura se mantuvo a -78°C mientras la solución se agitaba durante 1 hora. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se interrumpió por adición de solución saturada de cloruro de amonio (45 ml en tres porciones). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio saturado (1 x 45 ml), agua (1 x 45 ml), sal muera (1 x 45 ml), se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo en crudo se purificó mediante cromatografía flash (90:10 hexanos:EtOAc - 80:20 hexanos:EtOAc durante 30 minutos) para dar 0,230 g de éster terc-butílico del ácido 2-bencenosulfonil-7-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-indol-1-carboxílico en forma de un cristal claro. p.f.: 118-120°C.

Paso 4

[2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina



:

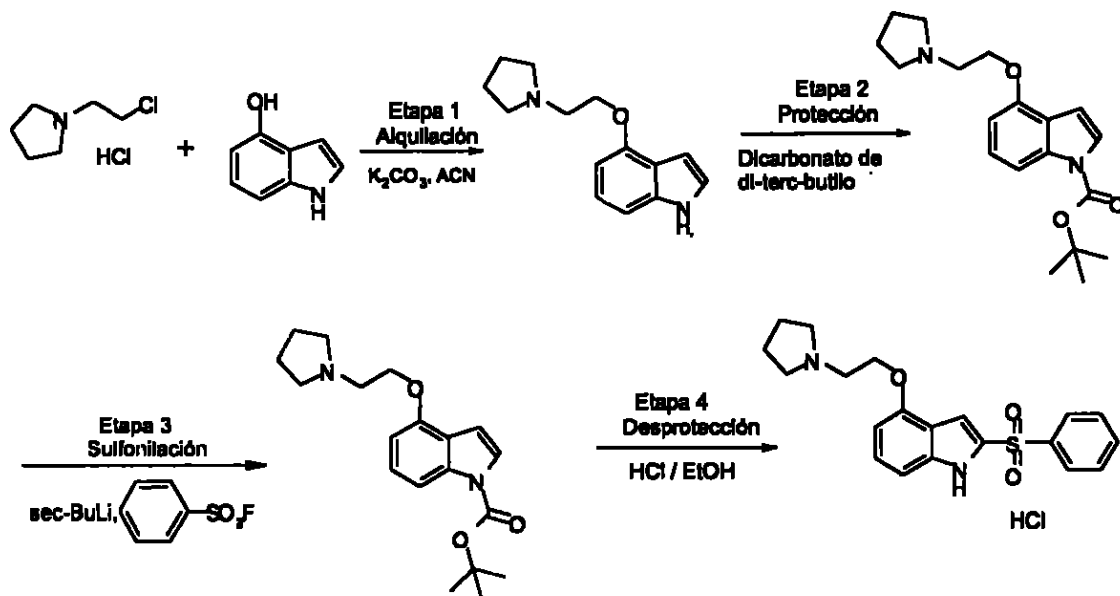
25

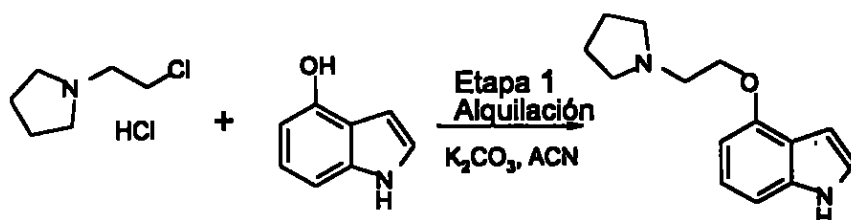
Se disolvió el éster terc-butilico del ácido 2-benceno-
sulfonil-7-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-in-
dol-1-carboxílico (0,230 g, 0,43 mmoles) del paso anterior
en 5 ml de EtOH. A esta solución se añadió 1 ml de solución
5 2M de cloruro de hidrógeno etanólico. La mezcla de reacción
se calentó a 100°C durante 35 minutos. Al enfriar a tempera-
tura ambiente se observó un fino precipitado de color blan-
co. Después de filtrar y secar *al vacío* a 60°C se obtuvieron
0,140 g del hidroccloruro de [2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-
10 7-iloxi)-etil]-metil-amina en forma de cristales de color
blanco. EM: 329 (M-H)⁺, p.f. = 289,4 - 291,6°C.

Ejemplo 6

2-bencenosulfonil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol

Este ejemplo ilustra la síntesis del 2-bencenosulfonil-
4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol y otros indoles substi-
15 tuídos empleando el procedimiento de síntesis del esquema H
que sigue:



Paso 14-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indole

5

Un matraz de 250 ml de fondo redondo equipado con un agitador magnético se cargó con 4-hidroxi-1H-indol (3,85 g, 28,9 mmoles) y 75 ml de acetonitrilo. A la solución resul-

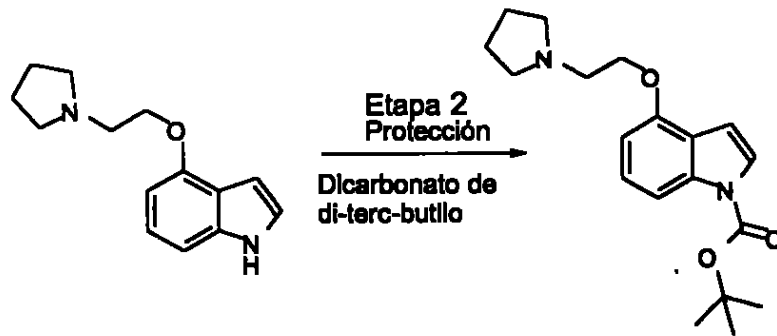
10 tante se añadió carbonato de potasio (15,95 g, 115,6 mmoles) y a continuación, hidrocloreuro de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina (5,41 g, 31,8 mmoles). Agitando con rapidez, la suspensión se calentó a reflujo durante 72 horas y a continuación se combinó con 200 ml de acetato de etilo, y se lavó con 4 x

15 45 ml de agua. La fracción acuosa se lavó con 4 x 45 ml de acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de sal muera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (0% a 40% de base mágica en CH_2Cl_2)

20 obteniéndose 2,209 g de 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol. $(M+H)^+ = 231$.

Paso 2Ester terc-butílico del ácido 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-indol-1-carboxílico

25



Empleando el dicarbonato de di-terc-butilo como se ha
 5 descrito en el paso 2 del ejemplo 5 anterior, pero con el 4-
 (2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol en lugar del éster terc-
 butílico del ácido [2-(1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-carbámi-
 co, se obtuvo el éster terc-butílico del ácido 4-(2-pirroli-
 din-1-il-etoxi)-indol-1-carboxílico: $(M+H)^+ = 331$.

10 De forma similar pero reemplazando el 4-(2-pirrolidin-1-
 il-etoxi)-1H-indol por el éster terc-butílico del ácido 3-
 (1H-indol-4-iloximetil)-azetidín-1-carboxílico, se obtuvo el
 éster terc-butílico del ácido 4-(1-terc-butoxicarbonil-azeti-
 din-3-ilmetoxi)-indol-1-carboxílico: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz)
 15 δ : 1,46 (s, 9H), 1,47 (s, 9 H), 3,04 (m, 1H), 3,89 (m, 2H),
 4,09 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 7,20 (t, 1H, $J =$
 8,1), 7,48 (d, 1H, $J = 3,77$), 7,78 (d, 1H, $J = 8,1$).

Paso 3

20 Éster terc-butílico del ácido 2-bencenosulfonil-4-(2-pir-
 rolidin-1-il-etoxi)-indol-1-carboxílico



10

15

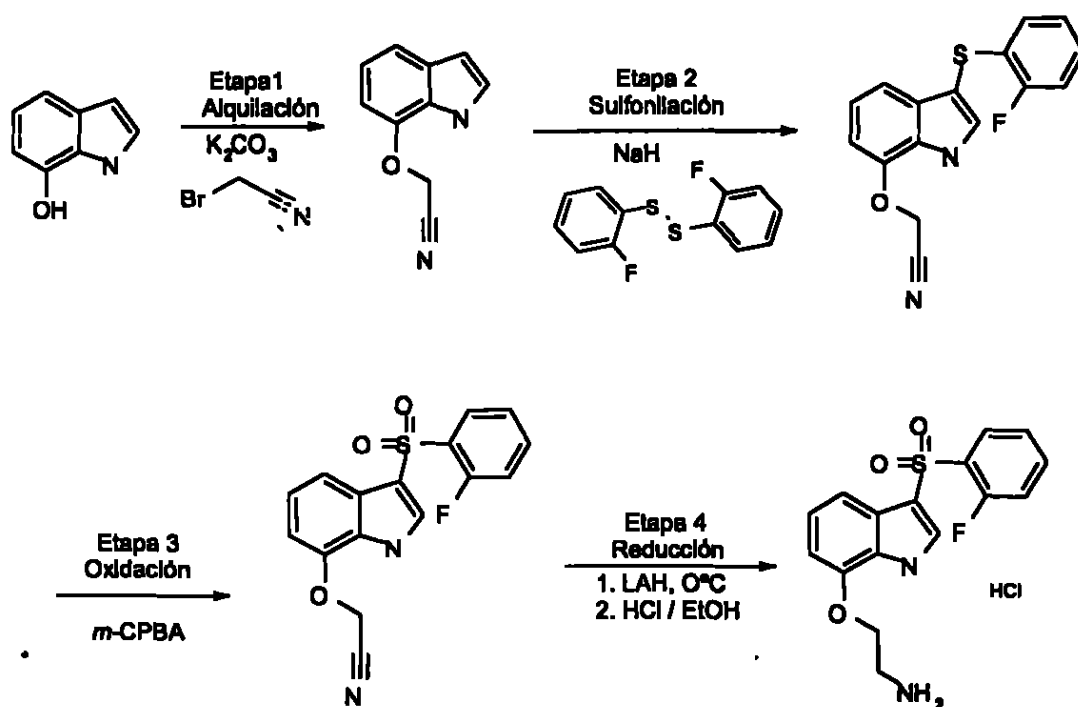
2-bencenoesulfonil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol



10 Similarmente, la desprotección del éster terc-butílico del ácido 2-bencenosulfonil-4-(1-terc-butoxicarbonil-azetidín-3-ilmetoxi)-indol-1-carboxílico proporcionó el 4-(azetidín-3-ilmetoxi)-2-bencenosulfonil-1H-indol: $(M+H)^+ = 343$.

15 2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-
 etilamina .

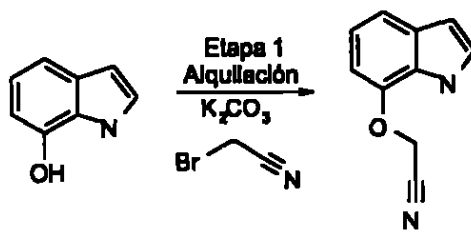
Este ejemplo ilustra la síntesis del 2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etilamina empleando el procedimiento de síntesis del esquema I que sigue.



ESQUEMA I

Paso 1

5 (1H-indol-7-iloxi)-acetonitrilo

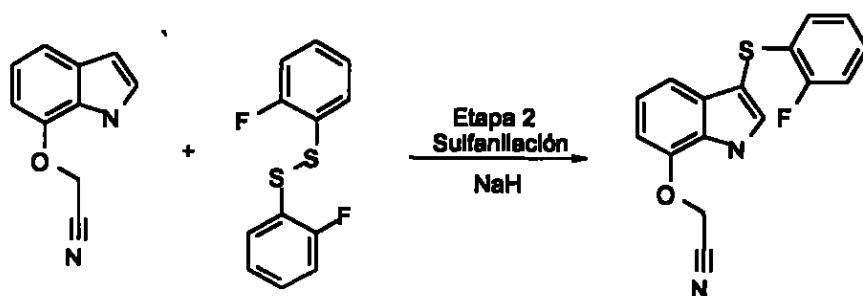


En un matraz de 100 ml de fondo redondo equipado con un agitador magnético y septum de caucho se disolvió 7-hidroxil-1H-indol (1,66 g, 12,48 mmoles) en 50 ml de acetonitrilo anhidro. El matraz se cargó con carbonato de potasio (6,88 g, 49,9 mmoles) y se enfrió a 0°C . Mientras se agitaba, se añadió bromoacetonitrilo (1,64 g, 13,73 mmoles) gota a gota durante dos minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar

a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante tres horas. La solución se lavó con agua (2 x 30 ml) y sal muera (1 x 30 ml), se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo aceitoso de color pardo resultante se purificó mediante cromatografía flash (95:5 acetato de etilo:hexanos a 85:15 acetato de etilo:hexanos durante 30 minutos) para dar el (1H-indol-7-iloxi)-acetonitrilo en forma de un sólido cristalino (0,244 g) EM: $(\text{M}-\text{H})^- = 171,2$.

Paso 2

10 3-(2-fluoro-fenilsulfanil)-1H-indol-7-iloxi]-acetonitrilo

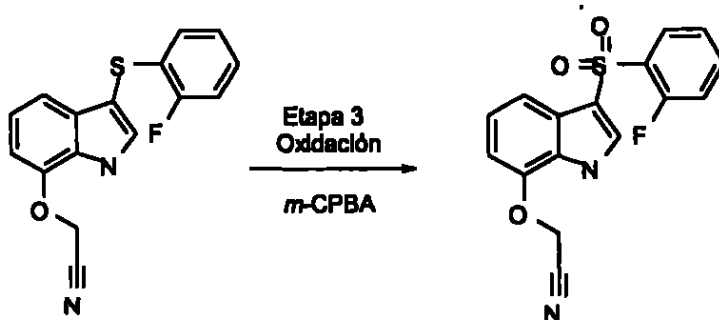


A una solución de (1H-indol-7-iloxi)-acetonitrilo (0,244 g, 1,42 mmoles) en 15 ml de dimetilformamida anhidra se añadió hidruro de sodio (0,062 g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 1,56 mmoles) en porciones. La solución se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió disulfuro de bis-(2-fluorofenilo) (0,396 g, 156 mmoles) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 ml) y sal muera (2 x 25 ml). Después de secar con MgSO_4 ,

la fracción orgánica se concentró al vacío y el residuo de color rojo oscuro resultante se purificó mediante cromatografía flash (cromatografía (95:5 acetato de etilo:hexanos a 85:15 acetato de etilo:hexanos durante 30 minutos) obteniéndose 0,196 g de [3-(2-fluoro-fenilsulfanil)-1H-indol-7-iloxi]-acetonitrilo en forma de un aceite claro. EM: (M-H)⁻ = 297,1

Paso 3

3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-acetonitrilo

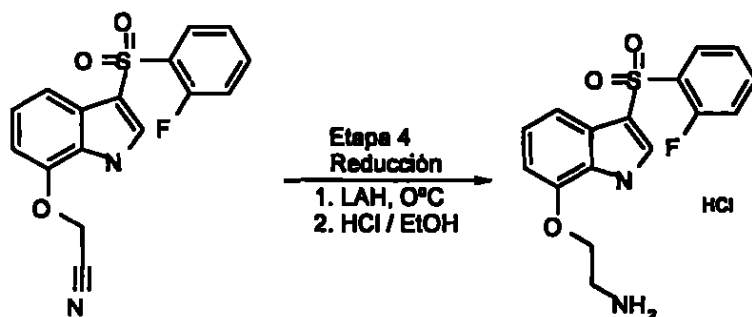


Un matraz de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con una solución de [3-(2-fluoro-fenilsulfanil)-1H-indol-7-iloxi]-acetonitrilo (0,196 g, 0,657 mmol) en 25 ml de diclorometano. Esta solución se enfrió a 0°C y se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (0,309 g, 1,38 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución 1M de carbonato de potasio (2 x 45 ml) y agua (1 x 45 ml). Las fracciones orgánicas se secaron con MgSO₄ y se concentra-

ron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (9:1 hexanos:EtOAc a 4:1 hexanos:EtOAc durante 30 minutes) para dar 0,125 g de [3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-acetonitrilo en forma de cristales de color blanco. EM: (M-H)⁻ = 329,1.

Paso 4

Hidrocloreuro de 2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxil-etilamina



10

Un matraz seco de 25 ml de fondo redondo se equipó con un agitador magnético y se purgó con argón gas. A esto se le añadió mediante una jeringa una solución de [3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-acetonitrilo en 10 ml de THF anhidro. El matraz se enfrió a 0°C y se añadió solución de hidruro de litio aluminio (1 ml de solución 1M en THF) gota a gota durante 2 minutes mediante una jeringa. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se combinó con 25 ml de éter dietílico y se interrumpió con sulfato de sodio decahidrato (0,371 g, 1,14 mmoles). La suspensión resultante se agitó durante 2 horas, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante

20

cromatografía flash (CH₂Cl₂ puro a 10:1:0.1, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH durante 35 minutos) para dar 0,138 g. de la base libre 2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etilamina. El sólido se disolvió en 1 ml de etanol, al cual se añadió 0,5 ml de HCl etanólico 2N. La solución resultante se concentró al vacío y el residuo se trituró con 45 ml de éter etílico frío para dar 110 mg de hidrocloruro de 2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etilamina en forma de un polvo de color púrpura (11%). (M-H)⁺ = 333.

En el paso 4 se aisló también como producto de menor importancia, el 1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-5-oxa-2a-aza-acenaftilen-3-ilamina, EM (M+H) = 333.

Ejemplo 8

Formulaciones

Se formularon preparaciones farmacéuticas para preparar por varias rutas, como se muestra en las siguientes tablas. Las expresiones "ingrediente activo" o "compuesto activo" como se emplean en las tablas, significa uno o más de los compuestos de fórmula I:

Composición para administración oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Los ingrediente se mezclan y se introducen en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a una dosis total diaria.

Composición para administración oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Crosscarmellosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Los ingrediente se combinan y se granulan empleando un disolvente como p. ej., el metanol. La formulación se seca y se prensa en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una prensa de comprimidos apropiada.

Composición para administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Acido fúmarico	0,5 g
Cloruro de sosiso	2,0 g
Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aroma	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	cs para solución isotónica
Agua para inyección	100 ml

El ingrediente activo se disuelve en una porción del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad
5 suficiente de cloruro de sodio, agitando para lograr una solución isotónica. La solución se completa hasta el peso con el resto de agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

10 Formulación para supositorios

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Los ingredientes se funden juntos y se mezclan en un baño de vapor, y se vierten en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

15 Formulación tópica

Ingrediente	gramos
Compuesto activo	0,2 - 2
Span 60	2

Tween 60	2
Aceite mineral	5
Vaselina filante	10
Metil paraben	0,15
Propil paraben	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Agua	c.s. para 100

Se mezclan todos los ingredientes excepto el agua y se calientan a aproximadamente 60°C con agitación. A continuación se añade una suficiente cantidad de agua aproximadamente a 60°C con una agitación vigorosa para emulsionar los
5 ingredientes, y se añade agua c.s. aproximadamente 100 g.

Formulaciones para spray nasal

Se prepararon varias suspensiones conteniendo aproximadamente 0,025 - 0,5 por ciento de compuesto activo para formulaciones de spray nasal. La formulación contiene
10 opcionalmente ingredientes activos tales como por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones para spray nasal pueden suministrarse por medio de una bomba dosificada para spray
15 nasal que suministra aproximadamente 50 - 100 microlitros de formulación cada vez que se actúa sobre ella. Un programa de dosificación típico es de 2 - 4 pulverizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 9

20 Estudios de unión de radioligandos

Este ejemplo ilustra *in vitro*, estudios de unión de ra-

dioligandos del compuesto de fórmula I.

La actividad de unión de los compuestos de esta invención *in vitro* se determinó como sigue. Se efectuaron determinaciones por duplicado de la afinidad como ligando, completiendo para la unión de [³H]LSD en membranas celulares derivadas de células HEK293, que expresan de forma estable el receptor 5-HT₆ humano recombinante.

Todas las determinaciones se efectuaron en tampón de ensayo conteniendo 50 mM de Tris-HCl, 10 mM de MgSO₄, 0,5 mM de EDTA, 1 mM de ácido ascórbico, pH 7,4 a 37°C, en un volumen de reacción de 250 microlitros. Los tubos de ensayo conteniendo [³H]LSD (5 nM), el ligando competidor, y la membrana, se incubaron en un baño de agua con agitación durante 60 minutos a 37°C, se filtraron por placas Packard GF-B (preimpregnadas con 0,3% de PEI) empleando una placa Packard de 96 pocillos para cultivos celulares, y se lavaron 3 veces con 50 mM de Tris-HCl enfriado con hielo. El [³H]LSD unido se determinó en forma de cuentas radioactivas por minuto empleando un aparato Packard TopCount.

El desplazamiento de [3H]LSD de los sitios de unión se cuantificó ajustando los datos de concentración-unión a una ecuación logística de 4 parámetros:

$$\text{Unión} = \text{basal} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligand}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

25

en donde Hill es la pendiente de la gráfica, [ligand] es la concentración del radioligando en competición, e IC₅₀ es la

440

147 :

concentración de radioligando que produce la semi unión específica máxima del radioligando. La ventana de la unión específica es la diferencia entre el B_{máx} y los parámetros basales.

5 Empleado los procedimientos de este ejemplo, se ensa-
yaron los compuestos de fórmula I y se encontró que eran
antagonistas selectivos de los 5-HT₆. En la tabla 2 se
muestran valores representativos de la afinidad de los 5-HT₆
(pK_i) para diferentes compuestos de la invención a partir
10 del ensayo anterior.

Tabla 2

<u>Compuesto</u>	<u>pK_i</u>
3-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol	7,7
3-(3-cloro-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol	8,3
3-(2-cloro-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol	8,4
3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol	7,7
3-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol	8,2

Ejemplo 10

Aumento de la cognición

15 Las propiedades de aumento de la cognición de los com-
puestos según la invención pueden reconocerse en un modelo
de cognición animal: el modelo de tarea de reconocimiento de
objeto. Se emplearon ratas Wistar macho de 4 meses de edad
(Charles River, Holanda). Los compuestos se prepararon día-
20 riamente y se disolvieron en solución salina fisiológica y

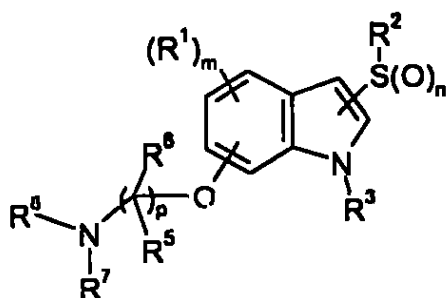
10

se ensayaron con tres dosis. La administración se hizo siempre i.p. (volumen de inyección 1 ml/kg) 60 minutos antes del T1. Se inyectó hidrobromuro de escopolamina 30 minutos después de la inyección del compuesto. Se efectuaron dos grupos de ensayo iguales en 24 ratas y se ensayaron mediante dos experimentos. El orden de ensayo de las dosis se determinó al azar. Los experimentos fueron realizados empleando un protocolo doble ciego. Todas las ratas fueron tratadas una vez con cada condición de dosis. El ensayo objeto de reconocimiento se efectuó como se describe por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988. "Nuevo ensayo de una prueba para estudios neurobiológicos de memoria en ratas. 1: Datos de comportamiento". Behav. Brain Res. 31, 47-59.

Aunque la presente invención ha sido descrita con referencia a las versiones específicas de la misma, los expertos en la técnica comprenderán que pueden hacerse varios cambios y pueden substituirse equivalentes sin salirse del verdadero espíritu y ámbito de la invención. Además, pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar una situación particular, material, composición de la materia, proceso, paso o pasos del procedimiento, al espíritu del objetivo y al ámbito de la presente invención. Todas estas modificaciones se pretende que figuren dentro del ámbito de las reivindicaciones del apéndice.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de la misma,

en donde:

m es de 0 a 3;

n es de 0 a 2;

10 cada R¹ es independiente entre sí, hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, heteroalquilo, nitro, alcoxilo, ciano, -NR^aR^b, -S(O)_n-R^a, -C(=O)-NR^aR^b, -SO₂-NR^aR^b, -N(R^a)-C(=O)-R^a, ó -C(=O)-R^a, en donde cada R^a y R^b es independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo, o dos R¹
15 pueden formar un alquileno o un grupo alquilendioxilo;

R² es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

p es 2 ó 3;

20 R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo, o uno de R⁵ y R⁶ juntamente con uno de R⁷ y R⁸ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, ó R⁷ y R⁸ juntamente con el nitrógeno que comparten pueden formar un anillo

heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R^7 y R^8 juntamente con R^3 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

5 m es 0;

n es 0 ó 2;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido; R^3 es hidrógeno o alquilo;

10 p es 2 ó 3; y

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son cada uno, independientemente entre sí hidrógeno o alquilo, o uno de R^5 y R^6 juntamente con uno de R^7 y R^8 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, ó R^7 y R^8 juntamente
15 con el nitrógeno que comparten pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R^7 y R^8 juntamente con R^3 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros.

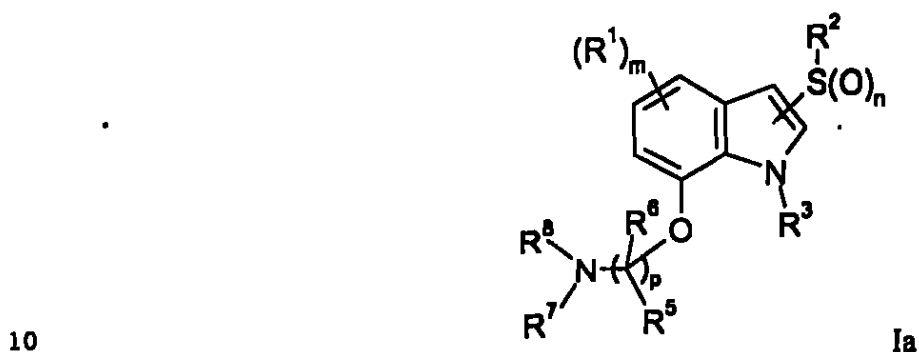
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^2
20 es fenilo opcionalmente sustituido; R^5 y R^6 juntamente con uno de R^7 y R^8 y los átomos de nitrógeno entre los mismos pueden formar un azetidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilo o piperidin-4-ilo; ó R^7 y R^8 juntamente con el nitrógeno que comparten pueden formar un pirrolidin-1-ilo; o uno de R^7 y R^8
25 juntamente con R^3 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 6 miembros.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^2 es 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2,3-dihalofenilo, 2,4-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo,

3,5-dihalofenilo, 2-alcoxifenilo, 3-alcoxifenilo, 4-alcoxifenilo, 2,3-dialcoxifenilo, 2,4-dialcoxifenilo, 3,4-dialcoxifenilo, 3,5-dialcoxifenilo, ó 2,5-dialcoxifenilo.

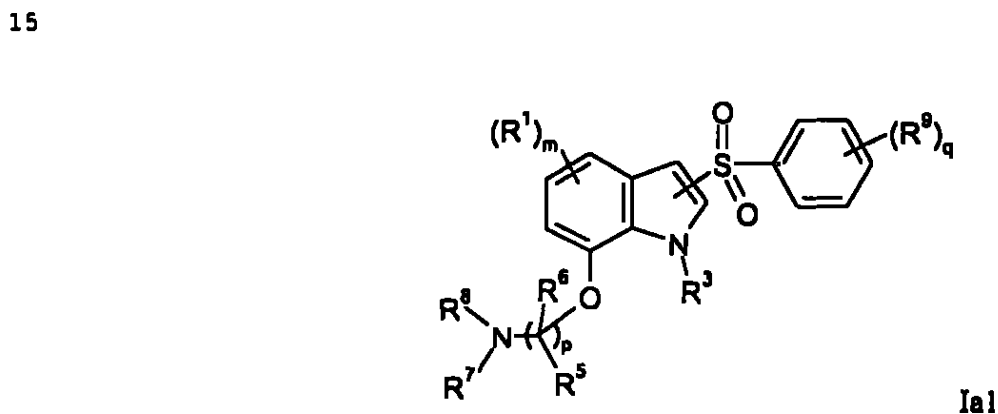
5 5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^2 es 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo ó 2-metoxifenilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula



en donde m, n, p, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son como se ha definido en la reivindicación 1.

7. el compuesto de la reivindicación 6, en donde dicho compuesto es de fórmula

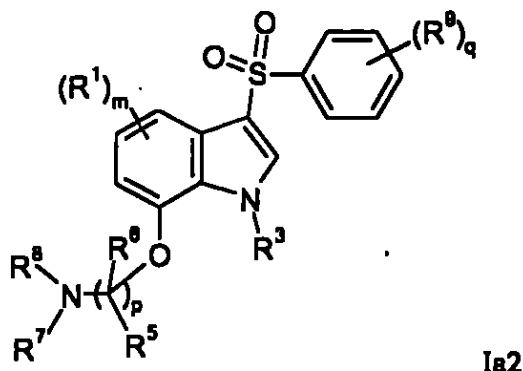


en donde:

20 m, p, R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y
cada R⁹ independientemente entre sí es hidrógeno, halo,
alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde dicho
5 compuesto es de fórmula:



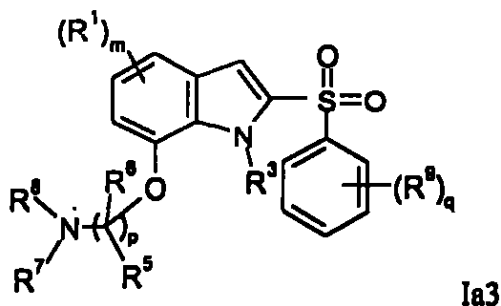
en donde:

10 m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha
definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y

cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo,
alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

15 9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde dicho
compuesto es de fórmula



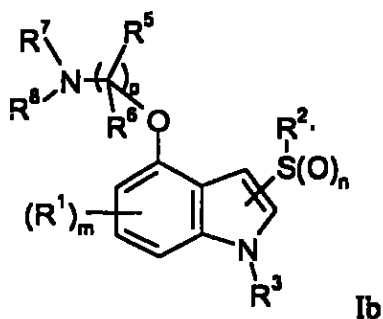
en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y

5 cada R⁹ es independientemente entre sí, hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

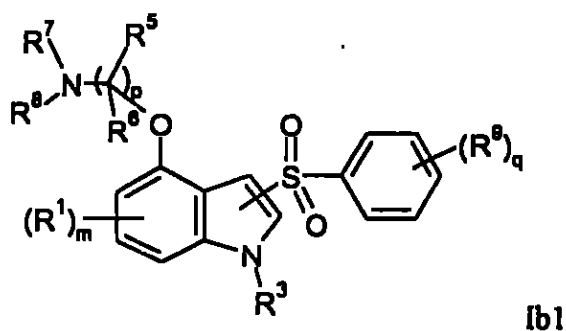
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula:



en donde:

m, n, p, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde
15 dicho compuesto es de fórmula:



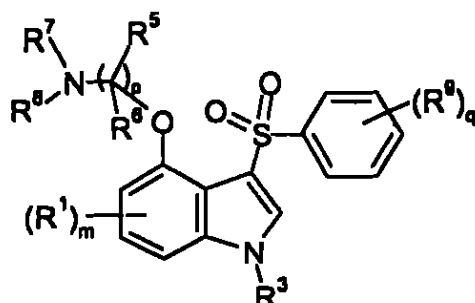
20 en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y

cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde dicho compuesto es de fórmula



10

Ib2

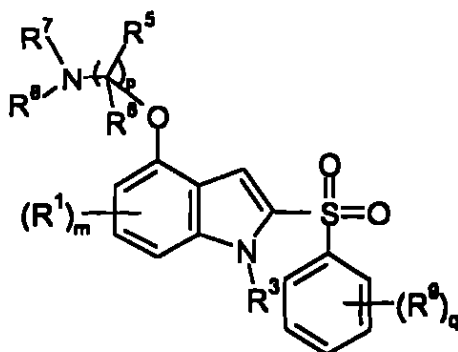
en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y

15 cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxilo.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde dicho compuesto es de fórmula



20

Ib3

en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son como se ha
definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 4; y

5 cada R⁹ es independientemente entre sí hidrógeno, halo,
alquilo, haloalquilo o alcóxido.

14. El compuesto de la reivindicación 1 a 13, en donde
dicho compuesto se selecciona de:

3-fenilsulfanil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

10 3-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;

• 3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
xi)-1H-indol;

3-(4-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
xi)-1H-indol;

15 3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-1H-indol;

3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
xi)-1H-indol;

3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
20 etoxi)-1H-indol;

3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
xi)-1H-indol;

3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-eto-
xi)-1H-indol;

25 3-(3-metoxilo-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-1H-indol;

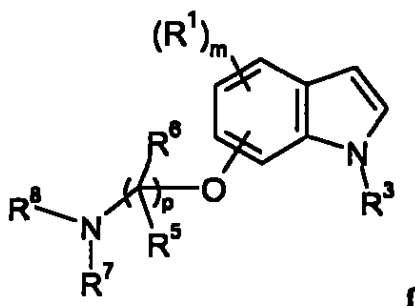
3-(2-metoxilo-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-1H-indol;

[2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-dime-
til-amina;
[2-[3-(2-metoxilo-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-
etil]-dimetil-amine;
5 [2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-
etil]-dimetil-amina;
[2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-
etil]-metil-amine;
[2-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-
10 amine;
[2-(3-bencenosulfonil-1-metil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-
metil-amina;
[S]-3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-(pirrolidin-2-
ilme-toxi)-1H-indol;
15 3-bencenosulfonil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol;
[2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-4-iloxi)-etil]-metil-
amina;
[2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-7-iloxi)-etil]-metil-
amina;
20 3-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-1H-indol;
2-bencenosulfonil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol;
4-(azetidin-3-ilmetoxi)-2-bencenosulfonil-1H-indol; y
2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil-
25 amina.
1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-5-oxa-2a-aza-
acenaftilen-3-ilamina

15. Un procedimiento para la producción de indol

substituído, el cual comprende:

(a) puesta en contacto de un compuesto de indol de fórmula:



5

en donde:

m es de 0 a 3;

cada R^1 es independientemente entre sí hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, heteroalquilo, nitro, alcoxilo, ciano, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C(=O)-NR^aR^b$, $-SO_2-NR^aR^b$, $-N(R^a)-C(=O)-R^b$, ó $-C(=O)-R^a$, en donde cada R^a y R^b son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo;

R^3 es hidrogeno o alquilo; y:

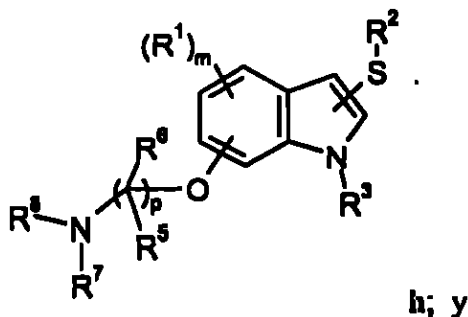
15 p es 2 ó 3;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo, ó R^5 y R^6 juntamente con uno de R^7 y R^8 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, ó uno de R^7 y R^8 juntamente con el nitrógeno compartido pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R^7 y R^8 juntamente con R^3 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros,

con un disulfuro de fórmula $R^2-S-S-R^2$ en donde R^2 es

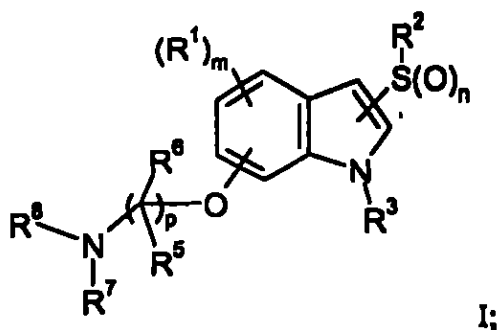
arilo opcionalmente substituido o heteroarilo opcionalmente substituido, para producir un compuesto de indol sulfanilado de fórmula:

5



(b) opcionalmente oxidando el indol sulfanilado h para producir un indol substituido de fórmula:

10



en donde n es 1 ó 2.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable.

159

Traducción Oficial N° 05/19/114

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLE

(Convención de la Haya de Octubre 5, 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
2. Este Documento Público ha sido firmado por N. WILLIAMS
3. En ejercicio de su investidura de OFICIAL CERTIFICADOR
4. Lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas

CERTIFICADO

5. Certificado en Washington, D.C.
6. Fecha: Octubre 1º, año 2003
7. Por el Oficial Asistente, Departamento de Estado, Estados Unidos
8. N° 04000066-14
9. Sello/ timbre
10. Firma (Ilegible) Joan C. Hampton

N. del T. : hay un sello seco en relieve: Departamento de Estado.


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

21

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

367104
Ilbely Espinal
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY 19 P 2:43
mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

160

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS A QUIENES LLEGARE EL PRESENTE:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas Estados Unidos

Septiembre 03, 2003

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXO ES UNA COPIA FIEL
TOMADA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EN ENERO 09, 2003.

Con Autorización del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

Firma (ilegible)

N. WILLIAMS, Oficial Certificador.

N. del T: hay un sello dorado sobre un cintillo azul. Oficina de Patentes y Marcas Registradas.


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

165

161

CARATULA FORMULARIO DE REGISTRO

PATENTES SOLAMENTE

1. Nombre y dirección de las partes transferentes: 1. Zhao, Shu-Hai
2. Nombre y dirección de la parte receptora: SYNTEX (U.S.A.) LLC 3401 HILLVIEW AVENUE, PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3. Naturaleza del contrato: TRASPASO Fecha de formalización: <u>Enero 07, 2003</u>
4. Número de la solicitud o número de patente: Si este documento es radicado junto con una nueva solicitud, la fecha de radicación de la solicitud es: A.- Solicitud de Patente Serie U.S. N° 60/430.506 radicada en Diciembre 3, año 2002 Expediente de Abogado N° R0146 A-PRO
5. Nombre y dirección de la parte a quien se debe enviar la correspondencia referente al documento: Nombre: ROHAN PERIES Dirección: ROCHE BIOSCIENCE, DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES, M/S A2-250, 3401 HILLVIEW AVENUE, PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: 1 (una)
7. Honorarios totales (37CFR 3.41) \$ 40.00 Autorizado para ser debitado a la cuenta bancaria
8. Cuenta bancaria número: 18-1700
9. Declaración y firma A mi mejor leal saber y entender, la anterior información es verídica y correcta y cualquier copia adjunta es una copia legal del documento original. <u>Rohan Peries</u> <u>Firma (Ilegible)</u> Fecha: <u>Enero 09/2003</u> Reg. N° 35.752 700022408 PATENTE: ROLLO: 013351 CUADRO: 0834


IBARRA A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretador Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjuecía No. 6929
Agosto de 1996

161

El Cedente por el presente garantiza que posee el derecho pleno para traspasar el completo interés cedido por el presente y que no ha formalizado y no formalizará ningún pacto en conflicto con el presente.

Además, el Cedente garantiza formalizar y entregar ante la solicitud y sin demora, a Syntex, sus sucesores, derechohabientes y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o convenientes para efectuar este traspaso y para perfeccionar el título a la Invención, Solicitud y Patente(s) y todas las patentes y solicitudes extranjeras reivindicando prioridad a ella.

Además, el Cedente garantiza cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y formalizar todos los documentos legales necesarios o convenientes para Syntex, sus sucesores, derechohabientes y representantes legales para obtener, mantener y poner en vigencia la protección de la patente en la Invención en todos los países, estipulando que Syntex reintegre al Cedente el valor de los gastos incurridos por el Cedente.

Este traspaso entra en vigencia en la fecha más próxima a la formalización de este documento o la fecha de radicación otorgada por la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos a la solicitud de patente Serie U.S. Nº 60/430.506, como lo indica el Recibo de Radicación de dicha Solicitud.

He leído y comprendido este documento de Traspaso para dicha Solicitud, y estoy de acuerdo con ello, según lo ratifico con mi firma como aparece enseguida.

Firma (ilegible)

Fecha 1-7-03

Shu-Hai Zhao

426 Ositos Avenue, Sunnyvale, CA 94086, U.S.A.

Documento Nº 119492 PATENTE rollo 013351 Cuadro: 0836


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0928
Agosto de 1996

45

TRASPASO I

POR CUANTO, Yo, **Shu-Hai Zhao**, ("Cedente") con la dirección respectiva indicada más adelante, he inventado cierto material intitulado,

"AMINOALKOXIINDOLES" (la "Invención"),

descrito en la solicitud de patente Serie U.S. N° 60/430.506, radicada en Diciembre 3, año 2002, para Patente de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y POR CUANTO, **Syntex (U.S.A.) LLC**, una compañía de Delaware, con dirección comercial en 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntex"), desea perfeccionar su derecho a la invención y en la Patente(s) a ser obtenida por ella, de los Estados Unidos de América y de todos los demás países extranjeros;

POR CONSIGUIENTE, en intercambio por una contraprestación estimable y adecuada, cuya recepción y suficiencia son reconocidas por el presente, el Cedente reconoce el interés de Syntex en la invención y por el presente traspasa a Syntex para los Estados Unidos de América y de todos los demás países extranjeros, todos los derechos, título e interés, incluidos todos los derechos en la Invención bajo la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial, cómo se describió y reivindicó en la solicitud de Patente Serie U.S. N° 60/430.506, o en cualquier solicitud de patente posterior radicada bajo U.S.C. 35 (U.S. Code) §111(a), demandando beneficio de dicha solicitud bajo U.S.C. 35 §119 (e), o U.S.C. 35 §120, o en cualquier continuación, continuación parcial, continuación del proceso de solicitud, división, sustitución, re-expedición, re-examen o extensión de la misma, y cualquier equivalente legal de la misma, en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la Invención, solicitud y Patente(s) a ser propiedad de Syntex, sus sucesores, derechohabientes y representantes legales, hasta el final del periodo de tiempo por el cual se haya otorgado la Patente(s).


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

164

RECONOCIMIENTO DE CALIFORNIA PARA TODO FIN

Estado de California)
) ss.
Condado de Santa Clara)

El día 7 de Enero, año 2003, ante mi, Iris Weise, Notario Público, compareció personalmente Shu-Hai Zhao, a quien personalmente conozco cómo la persona cuyo nombre suscribe el documento, y quien reconoció en mi presencia haber formalizado el mismo dentro de su investidura, y que mediante su firma en el documento, la persona o entidad en cuyo nombre actuó, formalizó el documento.

En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible)

N. del T: hay un sello: Iris Weise, Comisión N° 1288035, Notario Público, California, Condado de Santa Clara.

OPCIONAL

Descripción del documento adjunto

Título o Clase de Documento: *Traspaso / para Solicitud de Patente U.S. 60/430.506, radicada 12/3/02 (Caso N° R0146 A-PRO)*

Firma diferente de la mencionada anteriormente: *Ninguna*

Investidura Reivindicada por el Firmante: *Individual*

El Firmante está representando a: *si mismo.*


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

RADICADA: 01/09/2003 PATENTE ROLLO: 013351 CUADRO: 0837

162

165

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

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by N. Williams

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the first of October, 2003

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 04000066-14

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Joan C. Hampton

Joan C. Hampton

X

21544
Assign. I
Colombia

246 560

A 1059899

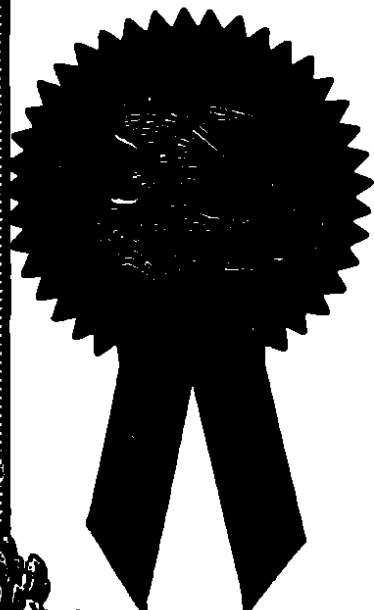
THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

September 03, 2003

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JANUARY 09, 2003



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. Williams
N. WILLIAMS
Certifying Officer

Form PTO-1586
1-3-02RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies):

1. Zhao, Shu-Hai

2. Name and address of receiving party(ies):

SYNTEX (U.S.A.) LLC
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 943043. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment:

(1) January 7, 2003

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)

U.S. Serial No. 60/430,506, filed December 3, 2002

Attorney Docket No. R0146A-PRO

B. Patent No.(s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: ROHAN PERIES
Address: ROCHE BIOSCIENCE
PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250
3401 HILLVIEW AVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ 40.00

☐ Enclosed☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Rohan Peries Reg. 35,752

Name of Person Signing

Signature

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [5]

ASSIGNMENT 1

WHEREAS, I, Shu-Hai Zhao, ("Assignor") having the respective address indicated below, have invented certain subject matter entitled,

"AMINOALKOXYINDOLES" (the "Invention"),
described in patent application U.S. Serial No. 60/430,506, filed December 3, 2002, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, Syntex (U.S.A.) LLC, a company of Delaware, having an address at 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntex"), desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignor acknowledges Syntex's interest in the Invention and hereby assigns to Syntex for the United States of America and all countries foreign thereto all his rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in patent application U.S. Serial No. 60/430,506, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Syntex, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignor hereby covenants that he has the full right to convey the entire interest assigned herein and has not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

169

ASSIGNMENT I

Assignor further covenants to execute and deliver upon request and without undue delay, to Syntex, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto.

Assignor further covenants to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Syntex, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the invention in all countries, provided that Syntex reimburses Assignor for any expenses incurred therewith by Assignor.

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to patent application U.S. Serial No. 60/430,506, as indicated in the Filing Receipt for said Application.

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below.

Signature Shu-Hai Zhao Date 1-7-03
Shu-Hai Zhao
426 Ositos Avenue, Sunnyvale, CA 94086, U.S.A.

7/2

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Santa Clara

ss.

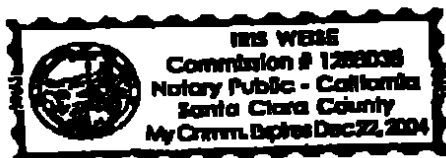
On January 7, 2003 before me, Iris Weise, Notary Public,

personally appeared Shu-Hai Zhao

(Name(s) of Signer(s))

I personally known to me
proved to me on the basis of satisfactory
evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are
subscribed to the within instrument and
acknowledged to me that he/she/they executed
the same in his/her/their authorized
capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or
the entity upon behalf of which the person(s)
acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

Iris Weise
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent
fraudulent removal and replacement of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment: I for U.S. Patent Application 60/430,506,
filed 12/3/02 (Case No. R0146A-PRO)

Document Date: Number of Pages:

Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name:

☒ Individual

☐ Corporate Officer — Title(s):

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

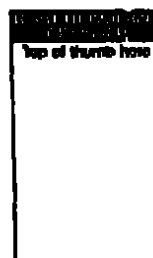
☐ Attorney-in-Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other:

Signer is Representing: self



RECORDED: 01/09/2003

PATENT
REEL: 013351 FRAME: 0837

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 05/18/113

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ibar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0020, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLE

(Convención de la Haya de Octubre 5, 1961)

- 1. País: *Estados Unidos de América***
- 2. Este Documento Público ha sido firmado por T. WALLACE**
- 3. En ejercicio de su investidura de OFICIAL CERTIFICADOR**
- 4. Lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas**

CERTIFICADO

- 5. Certificado en Washington, D.C.**
- 6. Fecha: Octubre 1º, año 2003**
- 7. Por el Oficial Asistente, Departamento de Estado, Estados Unidos**
- 8. N° 04000066-15**
- 9. Sello/ timbre**
- 10. Firma (Ilegible) Joan C. Hampton**

Nota del Traductor: hay un sello en relieve: Departamento de Estado.


IBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0020
Año de 1996

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

367103
Ilbar Espand
YA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY 19 P 2:42

ucos
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

172

**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS A QUIENES LLEGARE EL PRESENTE:**

**DEPARTAMENTO DE COMERCIO ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas Estados Unidos**

Septiembre 02, 2003

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXO ES UNA COPIA FIEL
TOMADA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EN FEBRERO 12, 2003.

Con Autorización del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

Firma (ilegible) T. WALLACE, Oficial Certificador.

Nota del traductor: hay un sello dorado sobre un cintillo azul. Oficina de Patentes y
Marcas Registradas.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

172

173

CARATULA FORMULARIO DE REGISTRO

PATENTES SOLAMENTE

1. Nombre y dirección de las partes transferentes: SYNTEX (U.S.A.) LLC, nombre cambiado a: ROCHE PALO ALTO LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
2. Nombre y dirección de la parte receptora: F. HOFFMAN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND (SUIZA)
3. Naturaleza del contrato: TRASPASO II Fecha de formalización: Febrero 11, 2003
4. Número de la solicitud o número de patente: Si este documento es radicado junto con una nueva solicitud, la fecha de radicación de la solicitud es: A.- Solicitud de Patente Serie U.S. N° 60/430.506 radicada en Diciembre 3, año 2002 Expediente de Abogado N° R0146 A-PRO
5. Nombre y dirección de la parte a quien se debe enviar la correspondencia referente al documento: Nombre: ROHAN PERIES Dirección: ROCHE PALO ALTO LLC, DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES, M/S A2-250, 3401 HILLVIEW AVENUE, PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: 1 (una)
7. Honorarios totales (37CFR 3.41) \$ 40.00 Autorizado para ser debitado a la cuenta bancaria y para ser debitado por cualquier honorario adicional que pueda ser requerido, cuenta bancaria N° 18-1700
8. Cuenta bancaria número: 18-1700
9. Declaración y firma A mi mejor leal saber y entender, la anterior información es verídica y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel del documento original. Robert C. Hall Firma (Ilegible) Fecha: 02/12/03 Reg. N° 39.209 700024261 PATENTE: ROLLO: 013428 CUADRO: 0833

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

176

TRASPASO II

SYNTEX (U.S.A.) LLC, nombre cambiado a **ROCHE PALO ALTO LLC** (Cedente) una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con su sede comercial principal en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland (Suiza)

Todos sus derechos, título e interés, para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y para la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos de América, Serie U.S. N° 60/430.506, radicada en Diciembre 03, año 2002, intitulada:

AMINOALCOXIINDOLES

Por **SHU-HAI ZHAO**,

Así cómo también cualquier solicitud(es) posterior en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud posterior la cual reivindica cómo prioridad esta Solicitud Serie N° 60/430.506. Con respecto a la invención y a todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso a favor del Cedente, para todo el mundo, de todos los derechos, título e interés en ella, fue formalizada en Enero 7 año 2003, por Shu-Hai Zhao.

El presente traspaso es para, pero no está limitado a los siguientes países y es por una adecuada y apreciable contraprestación, cuya recepción y suficiencia se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstan, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República de China, Filipinas, Polonia, Portugal Federación Rusa,


ILBA A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretare Oficial
Inglés Español Inglés
Ejecución Minutaria N° 6880
Agosto de 1998

✓32

175

Arabia Saudita, Sur África, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido, e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente formalmente traspasa al Cesionario el derecho para radicar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y para reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convenio internacional de cualquiera de las anteriores solicitudes de patente U.S.A. traspasadas por el Cedente en este presente Traspaso. El Cedente se compromete a formalizar cualquier traspaso y documentos adicionales, así cómo también a llevar a cabo cualquier actividad adicional necesaria para facilitar al Cesionario el disfrute pleno de los derechos del presente traspaso.

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHE PALO ALTO LLC

Fecha: Febrero 11, año 2003

Firma (ilegible) Rohan Peries

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California) ss.
Condado de Santa Clara)

El día 12 de Febrero, año 2003, ante mi, Iris Weise, Notario Público, compareció personalmente Rohan Peries, a quien personalmente conozco cómo la persona cuyo nombre suscribe el documento, y quien reconoció en mi presencia haber formalizado el mismo dentro de su investidura, y que mediante su firma en el documento, la persona o entidad en cuyo nombre actuó, formalizó el documento.

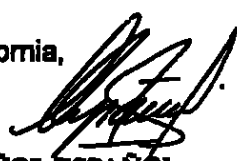
En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible)

N. del T.: hay un sello: Iris Weise, Comisión N° 1288035, Notario Público, California, Condado de Santa Clara.

REGISTRADO: 02/12/2003

PATENTE ROLLO: 013428 CUADRO 0835
ILBARA, ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjsticia No. 0920
Agosto de 1996



178

176

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by T. Wallace

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the first of October, 2003

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 04000066-15

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Joan C. Hampton
Joan C. Hampton

AT

21544
Assign. II
Colombia
246560
177

A 1059752

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

September 02, 2003

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
February 12, 2003.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

T. Wallace
T. WALLACE
Certifying Officer

178

Form PTO-1005 1-9-92	
RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.	
1. Name and address of conveying party(ies): SYNTEX (U.S.A.) LLC, name changed to ROCHE PALO ALTO LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	2. Name and address of receiving party(ies): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT ☐ Execution Date of Assignment: <u>February 11, 2003</u>	
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is _____ A. Patent Application No.(s) B. Patent No.(s) <u>U.S. Serial No. 60/430,506, filed December 3, 2002</u>	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: ROHAN PERIES Address: ROCHE PALO ALTO LLC PATENT LAW DEPARTMENT, M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Total number of applications and patents involved: <u>ONE</u>
	7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00 ☒ Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.
	8. Deposit Account Number: <u>18-1700</u>
DO NOT USE THIS SPACE	
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. <u>Robert C. Hall</u> Reg. No. <u>39,209</u> Name of Person Signing  <u>02/12/03</u> Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments and document: <u>4</u>	

RW:120118V1

700024261

PATENT
REEL: 013428 FRAME: 0833

12/13/03

Country: _____
Haeel Ref No. 21544

ASSIGNMENT II

SYNTEX (U.S.A.) LLC, name changed to **ROCHE PALO ALTO LLC** (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzachstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/430,506, filed December 3, 2002, entitled

AMINOALKOXYINDOLES

by **Shu-Hai Zhao**,

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/430,506 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on January 7, 2003, by Shu-Hai Zhao.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

180

ROCHE BIOSCIENCE PAT ID:6508555322

FEB 12 '03 16:10 No.006 P.04

Assignment B cont'd

Ref. 21544

Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHE PALO ALTO LLC

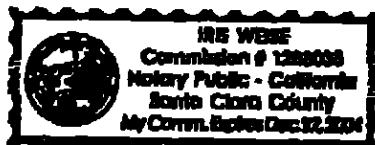
Date: Feb 11, 2003

By: 
Rohan Peries

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On February 12, 2003, before me, Iris Weise, Notary Public, personally appeared Rohan Peries, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal



Case No. R0146A-PRO
#119494v1

Page 2 of 2

USPN 60/430,506

RECORDED: 02/12/2003

PATENT
REEL: 013428 FRAME: 0836

182

181
184



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]58
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]2

COMPLETA [X] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

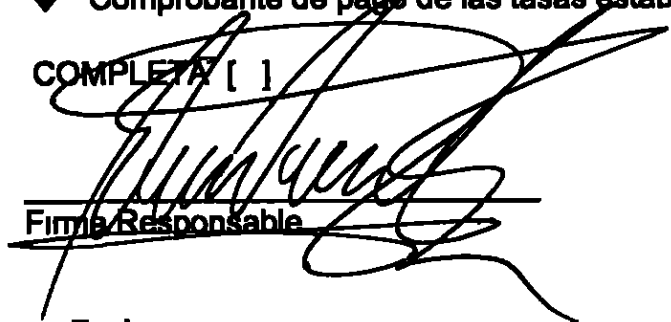
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 05052634 00000000 Folios 16.
Fecha (AMB) 2005-05-31 15 47 33
Tramite 011 PCT-PATENT 375 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia 3020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

182



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 185

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
F. HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	05 – 52654
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/013372
	Fecha límite inicio fase Nacional	03 – 07 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	516
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

30 JUN 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor Indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 420840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia