



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-79298

21. EXPEDIENTE N° 05-79298

54. TÍTULO "HETEROCICLIL-3-SULFONILINDAZOLES COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTANINA 6"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/04 AC1K31/53

AC1P25/00.

71. SOLICITANTE MYTEL

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

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

22. BOGOTÁ, D.C. 2005

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05079298 00000000 Folios: 145
Fecha (AMD): 2005-08-10 17:00:27
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

14-09-05

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD
PCT
ENTRADA EN FASE NACIO**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicación : 05079298 00000000 Folios: 145
Fecha (AMD): 2005-08-10 17:00:27
Trámite : 011 PCT-PATENTE 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

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

Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: BERNOTAS, Ronald, Charles; YAN, Yinfa; ROBICHAUD, Albert, Jean y
LIU, Guangcheng .Dirección: 908 Morgan Drive, Royersford, PA 19468; 362 Wren, Lane,
Bedminster, NJ 07921; 3 Riverview Court, Ringoes, NJ 08551 y 7 Greenfield Drive,
North, Princeton Junction, NJ 08850.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/003926Fecha: 10/02/04Publicación Internacional No. WO 2004/074243 A3Fecha: 02/09/04

⑥

Título(54) HETEROCICLIL-3-SULFONILINDAZOLES COMO LIGANDOS DE 5-
HIDROXITRIPTAMINA-6

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/04

A61K31/53

A61P25/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

14/02/03

(31) Número de Solicitud

60/447,613

⑨

Comprobante de Pago No. 05-56,991Fecha: Agosto 1 de 2005

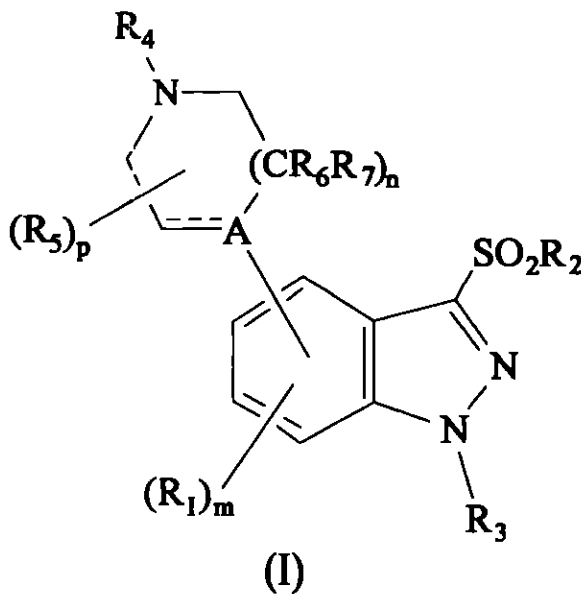
10

ANEXOS

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

11

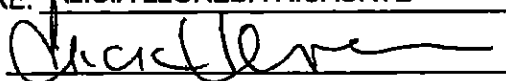
FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05079298 00000000 Folios: 145
Fecha (AMB): 2005-08-10 17:00:27
Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)

Radicacion : 05079298 00000000 Folios: 145
Fecha (AMB): 2005-08-10 17:00:27
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 PASR WACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 56,991
FECHA : AGOSTO 1 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	36588898	01/08/2005	5,340,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA 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 LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215



Wyp-n. 4

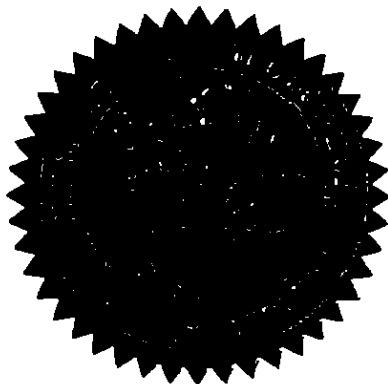
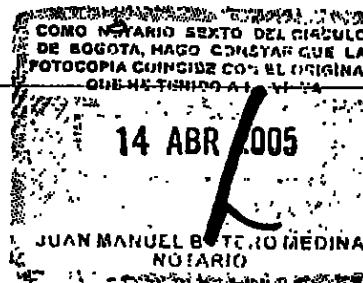
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

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



John E McCormac

4

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

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

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

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

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

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: 6th day of October 2004
Wyeth


William H. Calnan
Assistant Secretary

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció William H. Calnan, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo: que él es el propietario de la compañía denominada WYETH la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Madison, Condado de Morris, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Madison, Estado de New Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

On this 6th day of October 2004, personally came, William H. Calnan to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing Instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Assistant Secretary of WYETH the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America, domiciled at the City of Madison, County of Morris, State of New Jersey, United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of State of Delaware, United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this Instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company. The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Wilmington, Delaware U.S.A. under date of February 4, 1926, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Mauldin L. Mitchell

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

u.4277
6

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

PODER

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

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

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

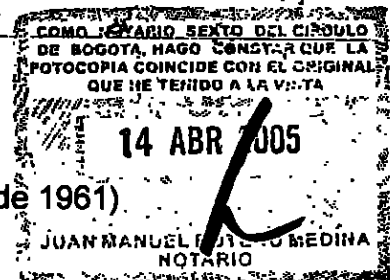
APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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



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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

6

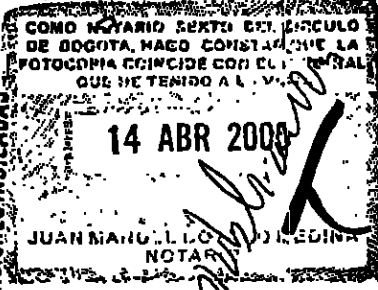
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 P 10:40

WCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

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



*Extracto de Publicación
Folios 8 y 9.*

Expediente No		05079298	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

un sobre q1 contiene arte final

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 AM100985	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/US2004/003926	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10/02/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 14/02/2003
Solicitante WYETH		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>4</u> 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 nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I. 2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así: 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención- b. ☐ Ninguna de las figuras se publicara en el resumen.		

Folios 10 y 11 tarjetas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/003926

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 C07D401/04 ,C07D403/04 A61K 31/53 A61P25/00		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC7 C07D A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Interno, Dato WPI, 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.
A	WO 97/49699 A (JUDKINS BRIAN DAVID; GLAXO GROUP LTD (GB); ALLEN DAVID GEORGE (GB); E) 31 de diciembre 1997 (1997-12-31) reivindicación 1	1-16
A	WO 02/085892 A (WYETH CORP) 31 de octubre de 2002 (2002-10-31) reivindicación 1	1-16
P,X	WO 03/101962 A (ANTANE SCHUYLER A; BERNOTAS RONALD CHARLES (US); LENICEK STEVEN EDWAR) 11 de diciembre 2003 (2003-12-11) reivindicación 1	1-16
☐ 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		'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
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'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
'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)		'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
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'&' documento miembro de la misma familia de patentes
'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 26 de agosto de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 06/09/2004
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Wolf, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 2004/003926

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron Inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 10-14 con respecto a la aplicabilidad industrial porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 10-14 están dirigidas al método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos de los compuestos/composiciones.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

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

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 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.

11 REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/003926

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9749699	A	31-12-1997	AU	3261097 A	14-01-1998
			AU	3261197 A	14-01-1998
			BR	9709930 A	10-08-1999
			CA	2258753 A1	31-12-1997
			CZ	9804246 A3	12-05-1999
			WO	9749698 A1	31-12-1997
			WO	9749699 A1	31-12-1997
			EP	0912555 A1	06-05-1999
			ID	17052 A	04-12-1997
			JP	2000512648 T	26-09-2000
			KR	2000022041 A	25-04-2000
			NO	985974 A	17-02-1999
			PL	330797 A1	07-06-1999
			TR	9802665 T2	22-03-1999
			ZA	9705431 A	21-12-1998
			HU	9902959 A2	28-05-2000
WO 02085892	A	31-10-2002	BR	0209056 A	10-08-2004
			CA	2444095 A1	31-10-2002
			EP	1385842 A1	04-02-2004
			HU	0303958 A2	28-04-2004
			NO	20034648 A	20-11-2003
			WO	02085892 A1	31-10-2002
			US	2003069278 A1	10-04-2003
WO 03101962	A	11-12-2003	WO	03101962 A1	11-12-2003
			US	2003232828 A1	18-12-2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM100985	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/003926	International filing date (day/month/year) 10/02/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/02/2003
Applicant WYETH		

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

This International Search Report consists of a total of 4 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, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTER. TIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 C07D403/04 A61K31/53 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/49699 A (JUDKINS BRIAN DAVID ; GLAXO GROUP LTD (GB); ALLEN DAVID GEORGE (GB); E) 31 December 1997 (1997-12-31) claim 1	1-16
A	WO 02/085892 A (WYETH CORP) 31 October 2002 (2002-10-31) claim 1	1-16
P,X	WO 03/101962 A (ANTANE SCHUYLER A ; BERNOTAS RONALD CHARLES (US); LENICEK STEVEN EDWAR) 11 December 2003 (2003-12-11) claim 1	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

26 August 2004

Date of mailing of the international search report

06/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/003926

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 10-14 in respect of industrial applicability
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/003926

15

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9749699	A	31-12-1997	AU 3261097 A	14-01-1998
			AU 3261197 A	14-01-1998
			BR 9709930 A	10-08-1999
			CA 2258753 A1	31-12-1997
			CZ 9804246 A3	12-05-1999
			WO 9749698 A1	31-12-1997
			WO 9749699 A1	31-12-1997
			EP 0912555 A1	06-05-1999
			ID 17052 A	04-12-1997
			JP 2000512648 T	26-09-2000
			KR 2000022041 A	25-04-2000
			NO 985974 A	17-02-1999
			PL 330797 A1	07-06-1999
			TR 9802665 T2	22-03-1999
			ZA 9705431 A	21-12-1998
			HU 9902959 A2	28-05-2000
WO 02085892	A	31-10-2002	BR 0209056 A	10-08-2004
			CA 2444095 A1	31-10-2002
			EP 1385842 A1	04-02-2004
			HU 0303958 A2	28-04-2004
			NO 20034648 A	20-11-2003
			WO 02085892 A1	31-10-2002
			US 2003069278 A1	10-04-2003
WO 03101962	A	11-12-2003	WO 03101962 A1	11-12-2003
			US 2003232828 A1	18-12-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

2 de Septiembre de 2004 (02.09.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/074243 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 401/04, 403/04, A61K 31/53, A61P 25/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/003926

(22) Fecha de Registro Internacional: 10 de febrero de 2004 (10.02.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/447,613 14 de febrero de 2003 (14.02.2003) US

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

(72) Inventores ; y

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente): BERNOTAS, Ronald, Charles [US/US]; 908 Morgan Drive, Royersford, PA 19468 (US). YAN, Yinfu [CN/US]; 362 Wren Lane, Bedminster, NJ 07921 (US). ROBICHAUD, Albert, Jean [US/US]; 3 Riverview Court, Ringoes, NJ 08551 (US). LIU, Guangcheng [CN/US]; 7 Greenfield Drive, North, Princeton Junction, NJ 08550 (US).

(74) Agentes: LENCES, Barbara, L.; Wyeth Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera para toda clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

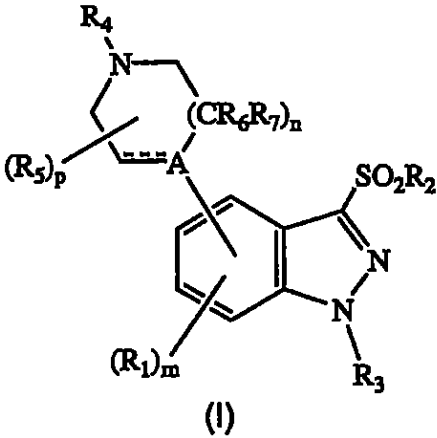
-- Con reporte de Búsqueda Internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional

2 de diciembre de 2004

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

(54) Título: HETEROCICLIL-3-SULFONILINDAZOLES COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6



(57) Resumen: La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y uso de los mismos en tratamiento terapéutico de trastornos relacionados a, o afectados por el receptor 5-HT6.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 September 2004 (02.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/074243 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04,
403/04, A61K 31/53, A61P 25/00

(21) International Application Number:
PCT/US2004/003926

(22) International Filing Date: 10 February 2004 (10.02.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/447,613 14 February 2003 (14.02.2003) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERNOTAS,
Ronald, Charles [US/US]; 908 Morgan Drive, Royers-
ford, PA 19468 (US). YAN, Yinfu [CN/US]; 362 Wren
Lane, Bedminster, NJ 07921 (US). ROBICHAUD, Al-
bert, Jean [US/US]; 3 Riverview Court, Ringoes, NJ
08551 (US). LIU, Guangcheng [CN/US]; 7 Greenfield
Drive, North, Princeton Junction, NJ 08550 (US).

(74) Agent: LENCES, Barbara, L.; Wyeth, Patent Law De-
partment, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

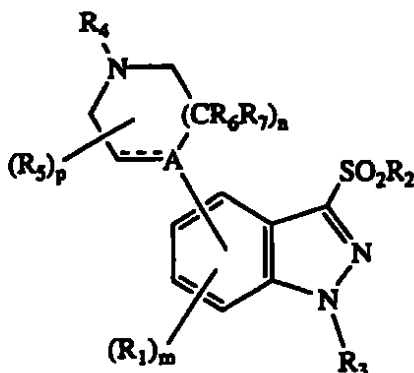
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,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

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
2 December 2004

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

(54) Title: HETEROCYCLYL-3-SULFONYLINDAZOLES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS



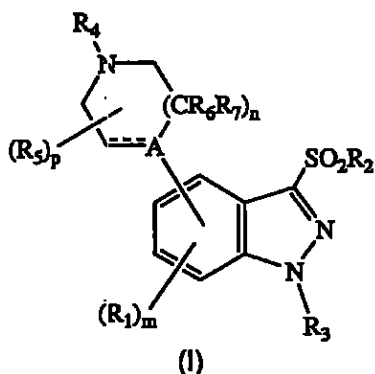
(I)

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

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



caracterizado porque

A es C, CR₈ o N;

R₁ es H, halógeno, CN, COR₉, OCO₂R₁₀, CO₂R₁₁, CONR₁₂R₁₃, SO_xR₁₄, NR₁₅R₁₆, OR₁₇ o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₂ es un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 elementos opcionalmente sustituido que tiene un átomo N en el puente principal y opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O ó S;

R₃ es H o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₄ es H o un grupo alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇ cada uno opcionalmente sustituido;

R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H o un grupo

alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno opcionalmente sustituido;

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

n es un número entero de 1 ó 2;

R₈ es H, OH o un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₇ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₂, R₁₃, R₁₅ y R₁₆ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido ó R₁₂ y R₁₃ ó R₁₅ y R₁₆ pueden ser tomados junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 elementos que opcionalmente contienen otro heteroátomo seleccionado de O, NR₁₈ o SO_x;

R₁₄ es un grupo alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₈ es H o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

X es 0 ó un número entero de 1 ó 2; y

--- representa un enlace sencillo o un enlace doble; o los estereoisómeros de los mismos o las sales de los mismos

farmacéuticamente aceptables.

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

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R₄ es H o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

4. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R₂ es un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

5. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el anillo azacíclico de 6 ó 7 elementos está unido al indazol en la posición 5 ó 7.

6. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque A es N.

7. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R₃ se selecciona de hidrógeno, fenilo y alquilo C₁-C₄, el cual puede ser sustituido por fenilo opcionalmente sustituido.

8. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque m es 1 y R₁ es hidrógeno o halógeno.

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

5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(1-naftilsulfonil)-1H-

indazol;

3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

1-(3-clorobencil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol;

7-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-5-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

5-piperazin-1-il-3-[(3-cianofenil)sulfonil]-1H-indazol;

7-(4-metilpiperazin-1-il)-3-[(2-etilfenil)sulfonil]-1H-indazol;

3-(1-naftilsulfonil)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol;

5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(2-naftilsulfonil)-1H-indazol;

3-[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-5-piperazin-1-

il-1H-indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

1-fenil-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

1-fenil-3-(fenilsulfonil)-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol;

7-piperazin-1-il-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-indazol;

3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-7-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-[(2-clorofenil)sulfonil]-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(4-aminofenil)sulfonil]-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol;

5-piperazin-1-il-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-indazol;

3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-[(2-clorofenil)sulfonil]-5-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-[(4-aminofenil)sulfonil]-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

5-fluoro-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

7-fluoro-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

6-(4-fenetilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

6-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-6-piperazin-1-il-1H-indazol;

4-piperazin-1-il-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

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

indazol;

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

indazol;

3-(fenilsulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5-piperidin-1-il-1H-

indazol;

3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-7-piperidin-1-il-1H-

indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-5-piperidin-1-il-1H-

indazol;

3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-5-piperidin-1-il-1H-

indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)-

1H-indazol;

3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-7-piperidin-1-il-1H-

indazol;

3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-5-piperidin-1-il-1H-

indazol;

3-(fenilsulfonil)-5-piperidin-1-il-1H-indazol;

1-metil-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-7-piperidin-1-

il-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-7-piperidin-1-il-1H-indazol;

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

10. Método para el tratamiento de un trastorno del

sistema nervioso central relacionado a, o afectado por el receptor de 5-HT₆ en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende proporcionar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se reivindica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero del mismo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

11. Método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque dicho trastorno es un trastorno motor, trastorno de ansiedad o trastorno cognitivo.

12. Método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque dicho trastorno es un trastorno neurodegenerativo.

13. Método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste de: trastorno de déficit de atención; trastorno obsesivo compulsivo; abstinencia de fármaco, adicción a alcohol o nicotina; esquizofrenia; depresión; y enfermedad de Alzheimer.

14. Método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste de: apoplejía; trauma cerebral; y dolor neuropático.

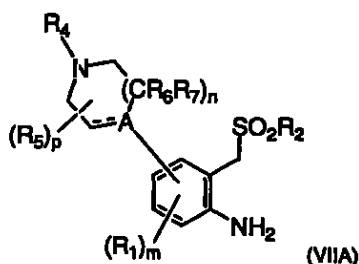
15. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un

27

compuesto de fórmula I como se reivindica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

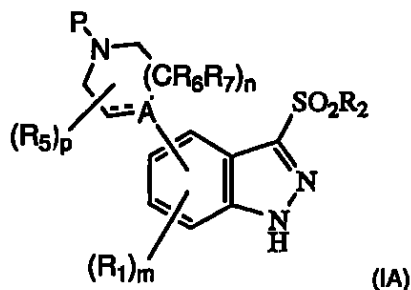
16. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende uno de los siguientes

(a) someter a diazotización y ciclización un compuesto de fórmula (VIIA):



en donde en la línea punteada, m, n, p, A, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en la reivindicación 1, por ejemplo, con NaNO₂/ácido para dar un compuesto de fórmula (I) en donde R₃ es hidrógeno, o

(b) someter a alquilación o arilación un compuesto protector de fórmula (IA)

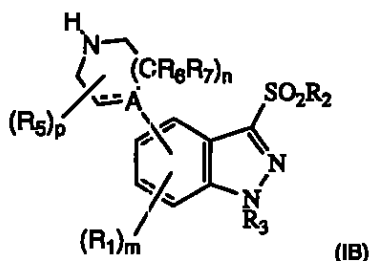


en donde en la línea punteada, m, n, p, A, R₁, R₂, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en la reivindicación 1 y P es un grupo protector o R₄, en donde R₄ es como se define en la

27

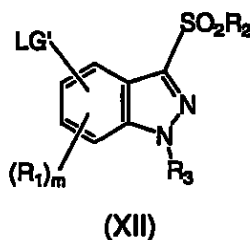
reivindicación 1 con excepción de hidrógeno, con un agente de alquilación o arilación de fórmula R_3 -LG, en donde LG es un grupo saliente y R_3 es un grupo alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_7 , arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; y si se requiere remover el grupo protector, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R_3 es un grupo alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_7 , arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; o

(c) someter a alquilación un compuesto de fórmula (IB)

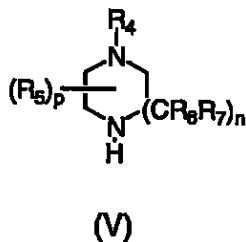


en donde en la línea punteada, m, n, p, A, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en la reivindicación 1, con un agente de alquilación de fórmula R_4 -LG, en donde LG es un grupo saliente y R_4 es un grupo alquilo C_1 - C_6 o cicloalquilo C_3 - C_7 , cada uno opcionalmente sustituido, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R_4 es un grupo alquilo C_1 - C_6 o cicloalquilo C_3 - C_7 cada uno opcionalmente sustituido; o

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII):

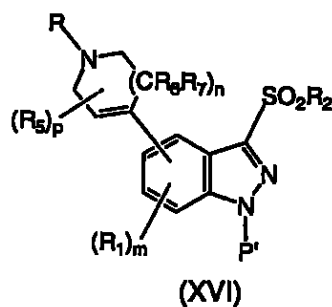


en donde m, R₁, R₂ y R₃ son como se definen en la reivindicación 1, y LG' es un grupo saliente tal como Cl, Br, I o un grupo hidroxilo activado tal como triflato, con un compuesto de fórmula (V):



en donde n, p, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en la reivindicación 1, en la presencia de un catalizador, por ejemplo, un catalizador de paladio o níquel, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I); o

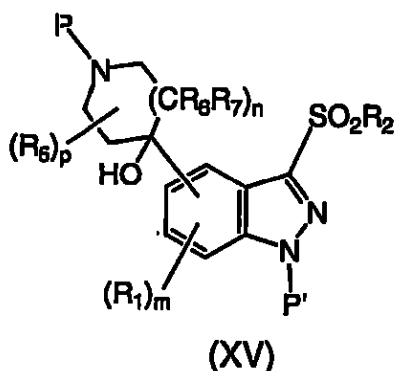
(e) someter a reducción un compuesto de fórmula (XII):



en donde m, n, p, R₁, R₂, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en la reivindicación 1, P es un grupo protector ó R₄ como se define en la reivindicación 1 y P' es un grupo protector o R₃ como se define en la reivindicación 1, si se requiere remover cualquier grupo protector, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde A es CH; o

(f) someter a acidificación un compuesto de fórmula

(XII) :



en donde m , n , p , R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en la reivindicación 1, P es un grupo protector o R_4 como se define en este documento y P' es un grupo protector o R_3 como se define en la reivindicación 1, si se requiere remover cualquier grupo protector, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde A es C y --- representa un enlace doble; o

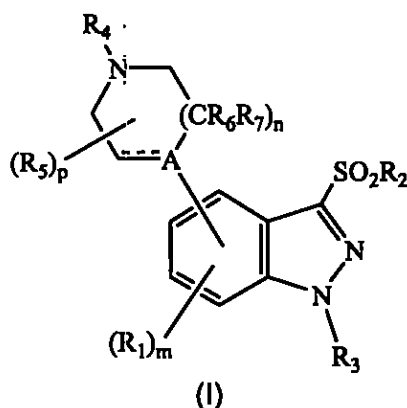
(g) convertir un compuesto básico de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, a una sal del mismo de adición ácida o viceversa; o

(h) separar un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I) a partir de una mezcla del mismo.

CLAIMS:

1. A compound of formula I

5



wherein

A is C, CR₈ or N;

- 10 R₁ is H, halogen, CN, COR₉, OCO₂R₁₀, CO₂R₁₁, CONR₁₂R₁₃, SO_xR₁₄,
NR₁₅R₁₆, OR₁₇ or a C₁-C₈alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, aryl or heteroaryl
group each optionally substituted;

- 15 R₂ is an optionally substituted C₁-C₈alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, aryl, or heteroaryl
group or an optionally substituted 8- to 13-membered bicyclic or
tricyclic ring system having a N atom at the bridgehead and optionally
containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms selected from N, O or S ;

R₃ is H or a C₁-C₈alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, aryl or heteroaryl group each
optionally substituted;

R₄ is H or a C₁-C₈alkyl or C₃-C₇cycloalkyl group each optionally substituted;

- 20 R₅, R₆ and R₇ are each independently H or a C₁-C₈alkyl or C₃-C₇cycloalkyl
group each optionally substituted;

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

n is an integer of 1 or 2;

R₈ is H, OH or an optionally substituted C₁-C₈alkoxy group;

- 25 R₉, R₁₀, R₁₁ and R₁₇ are each independently H or a C₁-C₈alkyl, C₂-C₈alkenyl,
C₂-C₈alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl
group each optionally substituted;

5 R₁₂, R₁₃, R₁₅ and R₁₈ are each independently H or an optionally substituted
 C₁-C₄alkyl group or R₁₂ and R₁₃ or R₁₅ and R₁₈ may be taken together
 with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-membered
 ring optionally containing another heteroatom selected from O, NR₁₈
 or SO_x;
 R₁₄ is a C₁-C₈alkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl,
 cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
 R₁₈ is H or a C₁-C₈alkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈alkynyl, C₃-C₇cycloalkyl,
 cycloheteroalkyl, aryl or heteraryl group each optionally substituted;
 10 x is 0 or an integer of 1 or 2; and
 --- represents a single bond or a double bond; or a
 stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 15 2. A compound according to claim 1 wherein n is 1.
3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R₄ is H or an
 optionally substituted C₁-C₄alkyl group.
- 20 4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R₂ is an
 optionally substituted phenyl, naphthyl or heteroaryl group.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein the 6- or 7-
 membered azacyclic ring is attached to the indazole in the 5 or 7 position.
- 25 6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein A is N.
7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein R₃ is
 selected from hydrogen, phenyl and C₁-C₄alkyl which may be substituted by
 optionally substituted phenyl.
- 30 8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein m is 1 and
 R₁ is hydrogen or halogen.

9. A compound according to claim 1 which is one of the following:
- 5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indazole;
 - 3-(1-naphthylsulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 1-(3-chlorobenzyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indazole;
 - 5 7-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazole;
 - 3-(phenylsulfonyl)-7-(4-propylpiperazin-1-yl)-1H-indazole;
 - 3-(phenylsulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-indazole;
 - 3-(phenylsulfonyl)-5-(4-propylpiperazin-1-yl)-1H-indazole;
 - 10 3-(phenylsulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 5-piperazin-1-yl-3-[(3-cyanophenyl)sulfonyl]-1H-indazole;
 - 7-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-[(2-ethylphenyl)sulfonyl]-1H-indazole;
 - 3-(1-naphthylsulfonyl)-7-(4-propylpiperazin-1-yl)-1H-indazole;
 - 5-(4-phenethylpiperazin-1-yl)-3-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indazole;
 - 15 5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-(2-naphthylsulfonyl)-1H-indazole;
 - 3-[(2-chloro-4-fluorophenyl)sulfonyl]-5-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 1-methyl-3-(phenylsulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 1-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 1-methyl-3-(phenylsulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 20 1-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-7-(piperazin-1-yl)-1H-indazole;
 - 7-piperazin-1-yl-3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-indazole;
 - 3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-indazole;
 - 3-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-7-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 3-[(4-aminophenyl)sulfonyl]-7-(piperazin-1-yl)-1H-indazole;
 - 25 5-piperazin-1-yl-3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-indazole;
 - 3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-indazole;
 - 3-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]-5-(4-propylpiperazin-1-yl)-1H-indazole;
 - 3-[(4-aminophenyl)sulfonyl]-5-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 3-[(5-chlorothiophen-2-yl)sulfonyl]-5-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 30 3-[(5-chlorothiophen-2-yl)sulfonyl]-7-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 5-fluoro-3-(phenylsulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1H-indazole;
 - 6-fluoro-3-(phenylsulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1H-indazole;

- 4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 7-fluoro-3-(phenylsulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 6-fluoro-3-(phenylsulfonyl)-5-piperazin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 6-(4-phenethylpiperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1*H*-indazole;
 - 5 6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1*H*-indazole;
 - 6-(4-propylpiperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1*H*-indazole;
 - 3-(phenylsulfonyl)-6-piperazin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 4-piperazin-1-yl-3-(phenylsulfonyl)-1*H*-indazole;
 - 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1*H*-indazole;
 - 10 4-(4-propylpiperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1*H*-indazole;
 - 3-(phenylsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 3-[(5-chlorothiophen-2-yl)sulfonyl]-5-piperidin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 3-[(5-chlorothiophen-2-yl)sulfonyl]-7-piperidin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 1-methyl-3-(phenylsulfonyl)-5-piperidin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 15 3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-5-piperidin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 1-methyl-3-(phenylsulfonyl)-7-(4-methylpiperidin-1-yl)-1*H*-indazole;
 - 3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-7-piperidin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-5-piperidin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 3-(phenylsulfonyl)-5-piperidin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 20 1-methyl-3-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-7-piperidin-1-yl-1*H*-indazole;
 - 3-(phenylsulfonyl)-7-piperidin-1-yl-1*H*-indazole;
- or a stereoisomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

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

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

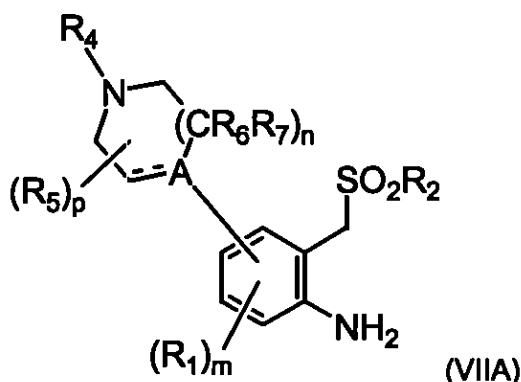
13. A method according to claim 11 wherein said disorder is selected from the group consisting of: attention deficit disorder; obsessive compulsive disorder; withdrawal from drug, alcohol or nicotine addiction; schizophrenia; depression; and Alzheimer's disease.

14. A method according to claim 12 wherein said disorder is selected from the group consisting of: stroke; head trauma; and neuropathic pain.

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

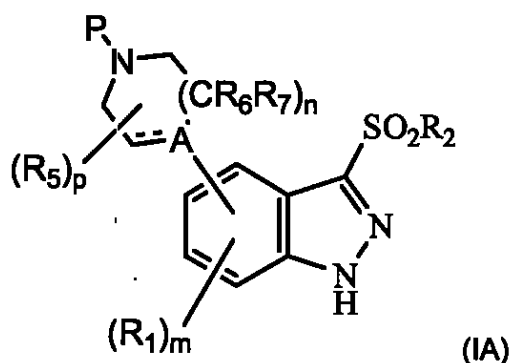
16. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 which comprises one of the following

(a) diazotising and cyclising a compound of formula (VIIA):



20 wherein the dotted line, m, n, p, A, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ and R₇ are as defined in claim 1, e.g. with NaNO₂/acid to give a compound of formula (I) wherein R₃ is hydrogen, or

(b) alkylating or arylating a protected compound of formula (IA)

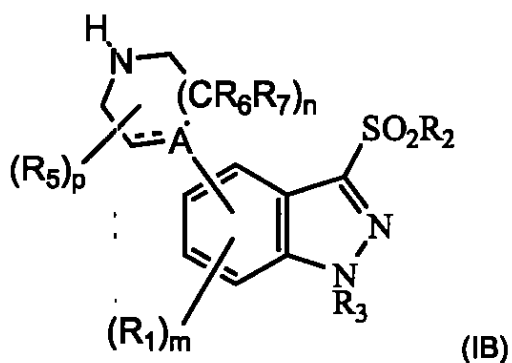


wherein the dotted line, m, n, p, A, R₁, R₂, R₅, R₆ and R₇ are as defined in claim 1 and P is a protecting group or R₄ where R₄ is as defined in claim 1 excepting

- 5 hydrogen, with an alkylating or arylating agent of formula R₃-LG where LG is a leaving group and R₃ is a C₁-C₆alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; and if required removing the protecting group, to give a corresponding compound of formula (I) where R₃ is a C₁-C₆alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

10 or

- (c) alkylating a compound of formula (IB)

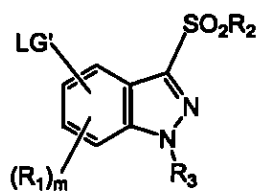


- 15 wherein the dotted line, m, n, p, A, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ and R₇ are as defined in claim 1, with an alkylating agent of formula R₄-LG where LG is a leaving group and R₄ is a C₁-C₆alkyl or C₃-C₇cycloalkyl group each optionally substituted, to give a corresponding compound of formula (I) where R₄ is a C₁-C₆alkyl or C₃-C₇cycloalkyl group each optionally substituted;

20 or

37

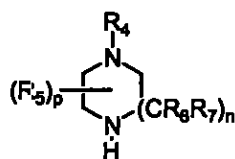
(d) reacting a compound of formula (XII):



(XII)

wherein m, R₁, R₂ and R₃ are as defined in claim 1, and LG' is a leaving group such as Cl, Br, I or an activated hydroxyl group such as triflate, with a compound of

5 formula (V):

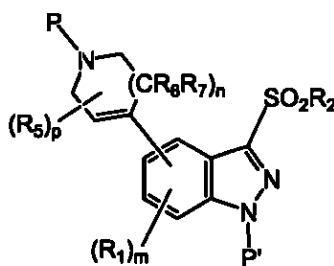


(V)

wherein n, p, R₄, R₅, R₆ and R₇ are as defined in claim 1, in the presence of a catalyst, e.g., a palladium or nickel catalyst, to give a corresponding compound of formula (I);

10 or

(e) reducing a compound of formula (XII):

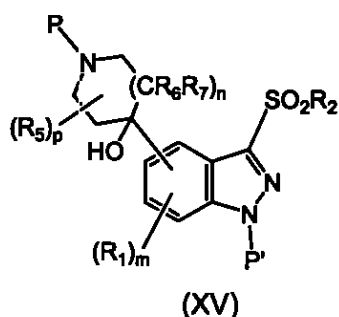


(XVI)

15 wherein m, n, p, R₁, R₂, R₅, R₆ and R₇ are as defined in claim 1, P is a protecting group or R₄ as defined in claim 1 and P' is a protecting group or R₃ as defined in claim 1, if required removing any protecting group, to give a corresponding compound of formula (I) wherein A is CH;

or

20 (f) acidifying a compound of formula (XII):



wherein m , n , p , R_1 , R_2 , R_5 , R_6 and R_7 are as defined in claim 1, P is a protecting group or R_4 as defined in claim 1 and P' is a protecting group or R_3 as defined in claim 1, if required removing any protecting group, to give a corresponding compound of formula (I) wherein A is C and $\equiv$ represents a double bond;
or

(g) converting a basic compound of formula (I) as defined in claim 1 to an acid addition salt thereof or vice versa.

10 or

(h) separating a stereoisomer of a compound of formula (I) from a mixture thereof.

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT																									
ver forma PCT/ISA/220		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/003926	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10.02.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14.02.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/04, C07D403/04, A61K31/53, A61P25/00																											
Solicitante WYETH																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220				☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☒	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																									
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de ISA: European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - O Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Wolf, C Teléfono No. +49 89 2399-8285																									

73

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

3. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL.

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/003926

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se ha presentado el siguiente documento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

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

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. (todas parcialmente) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos 10-14 con respecto a la aplicabilidad industrial.
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
- | | |
|-----------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
| el formato legible por computador | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver la hoja separada para más detalles.

Casilla No. V Razonamiento establecimiento bajo la regla 43 bis.1 (a) (i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones soportando dicho declaraci3n

1. Afirmaci3n

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-16
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-16
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-9, 15, 16
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
ver siguiente hoja

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

- Ciertos documentos citados (Reglas 43bis.1 y 70.10)
y/o
- Divulgaciones no-escritas (Reglas 43 bis.1 y 70.9)

ver forma 210

Re Item III.

Regla 39.1(iv) PCT – Método para tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

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

Las reivindicaciones 10-14 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto de la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Art. 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 97/49699 A (JUDKINS BRIAN DAVID; GLAXO GROUP LTD (GB); ALLEN DAVID GEORGE (GB); E) 31 de diciembre de 1997 (1997-12-31)

D2: WO 02/085892 A (WYETH CORP) 31 de octubre de 2002 (2002-10-31)

D1 revela derivados de piperidina útiles en el tratamiento de trastornos trombóticos. Los compuestos según se reivindican difieren estructuralmente de algunos de los compuestos reivindicados en X y el sustituyente de piperidina de Y que se refieren a los compuestos de D1.

D2 revela compuestos útiles como ligandos 5-hidroxitriptamina-6. Difieren estructuralmente de algunos de los compuestos reivindicados en que Y no incluye un sustituyente SO₂ y en la presencia de X que se refiere a los compuestos de D2.

La materia objeto reivindicada por lo tanto es novedosa sobre D1 y D2.

El problema técnico implícito en la presente solicitud fue la disposición de compuestos

útiles como ligandos 5-hidroxitriptamina-6.

La persona experta que enfrenta la tarea de resolver dicho problema no hubiese llegado a los compuestos reivindicados sin ingenuidad inventiva. Los compuestos según se reivindican son tan distintos estructuralmente de los compuestos revelados en D1 y/o D2 para derivarse de la técnica anterior de una manera obvia. D2 es considerado el estado de la técnica más cercano. Por lo tanto, se considera que la solución al problema técnico no es obvia a la luz de D2.

Re Item VI.

El documento de la técnica anterior D3 = WO 03/101962 A (ANTANE SCHUYLER A; BERNOTAS RONALD CHARLES (US); LENICEK STEVEN EDWARD) 11 de diciembre de 2003 (2003-12-11) no será considerado en esta etapa, puesto que no se ha prepublicado a la fecha de prioridad de la presente solicitud y se asume que la prioridad ha sido válidamente reivindicada.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/003926

International filing date (day/month/year)
10.02.2004

Priority date (day/month/year)
14.02.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/04, C07D403/04, A61K31/53, A61P25/00

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Wolf, C

Telephone No. +49 89 2399-6285



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/003926

47

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

57

48

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/003926

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

52

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/003926

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

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

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. 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 whole application or for said claims Nos. 10-14 in respect of industrial applicability
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐ has not been furnished
	☐ does not comply with the standard
the computer readable form	☐ has not been furnished
	☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2004/003926

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

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

2. Citations and explanations**see separate sheet**

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)**see form 210**

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/003926

Re Item III.

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

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

Claims 10-14

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

Re Item V.

The following documents are referred to in this communication:

- D1 : WO 97/49699 A (JUDKINS BRIAN DAVID ; GLAXO GROUP LTD (GB);
ALLEN DAVID GEORGE (GB); E) 31 December 1997 (1997-12-31)
D2 : WO 02/085892 A (WYETH CORP) 31 October 2002 (2002-10-31)

D1 discloses piperidine derivatives useful in the treatment of thrombotic disorders. The compounds as claimed differ structurally from some of the claimed compounds in X and the piperidine substituent of Y referring to the compounds of D1.

D2 discloses compounds useful as 5-hydroxytryptamine-6-ligands. They differ structurally from some of the claimed compounds in that Y does not include a SO₂-substituent and in the presence of X referring to the compounds of D2.

The subject matter claimed is thus novel over D1 and D2.

The technical problem underlying the present application was the provision of

52

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/003926

compounds useful as 5-hydroxytryptamine-6-ligands.

The skilled person faced with the task of solving said problem would not have arrived at the claimed compounds without inventive ingenuity. The compounds as claimed are structurally too distinct from the compounds disclosed in D1 and/or D2 to be derivable from the prior art in an obvious manner. D2 is considered to be the closest state of the art. The solution to the technical problem is thus considered to be non-obvious in the light of D2.

Re Item VI

Prior art document D3= WO 03/101962 A (ANTANE SCHUYLER A ; BERNOTAS RONALD CHARLES (US); LENICEK STEVEN EDWAR) 11 December 2003 (2003-12-11) will not be considered at this stage, since it is not prepublished to the priority date of the present application and it is assumed that the priority has been validly claimed.

36

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.

54

**HETEROCICLIL-3-SULFONILINDAZOLES COMO LIGANDOS DE 5-
HIDROXITRIPTAMINA-6**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y uso de los mismos en el tratamiento terapéutico de trastornos relacionados a, o afectados por el receptor de 5-HT₆.

55

HETEROCICLIL-3-SULFONILINDAZOLES COMO LIGANDOS DE 5-
HIDROXITRIPTAMINA-6

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los receptores de la serotonina (5-Hidroxitriptamina) (5-HT) juegan un papel crítico en muchas funciones fisiológicas y de conducta tanto en humanos como en animales. Estas funciones son mediadas a través de varios receptores de 5-HT distribuidos a través del cuerpo. Existen ahora aproximadamente quince diferentes subtipos del receptor de 5-HT humano que se han clonado, muchos con funciones bien definidas en humanos. Uno de los subtipos del receptor de 5-HT más recientemente identificado es el receptor de 5-HT₆, primero clonado a partir de tejido de rata en 1993 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R.P.; Hamblin, M. W. *Molecular Pharmacology* 1993, 43, 320-327) y subsecuentemente a partir de tejido de humano (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D.R. *Journal of Neurochemistry* 1996, 66, 47-56). El receptor es un receptor acoplado a la proteína G (RAPG) positivamente acoplado a adenilato ciclasa (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. *Biochemical Biophysical Research Communications* 1993, 193, 268-276). El receptor se encuentra casi exclusivamente en áreas del sistema nervioso central (SNC) tanto en ratas como en humanos. Estudios de hibridación *in situ*

del receptor de 5-HT₆ en cerebro de rata usando ARNm, indican localización principal en las áreas de proyección de 5-HT que incluyen cuerpo estriado, núcleo acumbens, tubérculo olfatorio, y formación de hipocampo (Ward, R.P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D.R.; Dorsa, D.M. *Neuroscience* 1995, 64, 1105-1111).

Existen muchos usos terapéuticos potenciales para ligandos de 5-HT₆ en humanos basados en efectos directos y en indicaciones de estudios científicos disponibles. Estos estudios incluyen la localización del receptor, la afinidad de ligandos con actividad *in vivo* conocida, y varios estudios conducidos en animales hasta ahora.

Un uso terapéutico potencial de moduladores de la función del receptor de 5-HT₆ está en el mejoramiento de la cognición y memoria en enfermedades humanas tales como Alzheimer. Los elevados niveles del receptor encontrados en estructuras importantes en el cerebro anterior basal, que incluyen el caudato/putamen, hipocampo, núcleo acumbens, y corteza, sugieren una función para el receptor en la memoria y cognición puesto que estas áreas se conocen por desempeñar una función vital en la memoria (Gerard, C.; Martres, M.-P.; Lefevre, K.; Miquel, M.C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S. *Brain Research*, 1997, 746, 207-219). La capacidad de ligandos del receptor de 5-HT₆ conocido por mejorar la transmisión colinérgica también soporta el uso

de la cognición potencial (Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. *British Journal of Pharmacology*, 1999, 126(7), 1537-1542). Estudios han encontrado que un antagonista selectivo de 5-HT₆ conocido, incrementa de forma significativa los niveles de glutamato y aspartato en la corteza frontal sin elevar los niveles de noradrenalina, dopamina, o 5-HT. Esta elevación selectiva de neuroquímicos conocidos por estar involucrados en la memoria y cognición, sugiere fuertemente una función para ligandos de 5-HT₆ en la cognición (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130(1), 23-26). Estudios de memoria y aprendizaje en animales con un antagonista de 5-HT₆ selectivo conocido, encuentran algunos efectos positivos (Roger, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstracts* 2000, 26, 680). Soporte adicional para la función de un ligando de 5-HT₆ selectivo en la cognición se puede encontrar en Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Sleight, A. J.; y Fone, K. C. F., *Psychopharmacology*, 2003, 170(4), 358-367.

Un uso terapéutico potencial relacionado para ligandos de 5-HT₆ es el tratamiento de trastornos de déficit de atención (TDA, también conocido como Trastorno de Hiperactividad Deficiente de Atención o THDA) tanto en niños como en adultos. Debido a que los antagonistas de 5-HT₆ parecen mejorar la actividad de la trayectoria de la dopamina

nigroestriatal y debido a que los THDA se han ligado a anormalidades en el caudato (Ernst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. *Journal of Neuroscience* 1998, 18(15), 5901-5907), los antagonistas de 5-HT₆ pueden atenuar los trastornos de déficit de atención.

Estudios recientes que examinan la afinidad de varios ligandos del SNC con utilidad terapéutica conocida o una fuerte semejanza estructural para fármacos conocidos, sugieren una función para ligandos de 5-HT₆ en el tratamiento de esquizofrenia y depresión. Por ejemplo, la clozapina (un anti-sicótico clínicamente efectivo) tiene una alta afinidad para el subtipo del receptor de 5-HT₆. También, varios anti-depresivos clínicos que tienen alta afinidad para el receptor actúan como antagonistas en este sitio (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology* 2000, 40, 319-334).

Además, estudios recientes *in vivo* en ratas indican que los moduladores de 5-HT₆ pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del movimiento que incluyen epilepsia (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127 Proc. Supplement 131P y Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. *British Journal of Pharmacology* 2000, 130(7), 1606-1612).

Tomados juntos, los estudios anteriores sugieren fuertemente que los compuestos los cuales son moduladores del receptor de 5-HT₆, es decir, ligandos, pueden ser útiles para las indicaciones terapéuticas que incluyen: el tratamiento de enfermedades asociadas con un déficit en la memoria, cognición y aprendizaje tales como Alzheimer y trastornos de déficit de atención; el tratamiento de trastornos de personalidad tal como esquizofrenia; el tratamiento de trastornos de la conducta, por ejemplo, ansiedad, depresión y trastornos compulsivos obsesivos; el tratamiento de movimiento o trastornos motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia; el tratamiento de enfermedades asociadas con neurodegeneración tales como apoplejía y trauma cerebral; o abstinencia por adicción a fármacos que incluyen adicción a la nicotina, alcohol y abuso de otras sustancias.

Por lo tanto, es un objeto de esta invención, proporcionar compuestos los cuales son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de una variedad de trastornos del sistema nervioso central relacionado a, o afectado por el receptor de 5-HT₆.

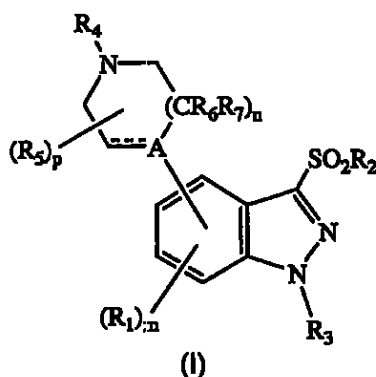
Es otro objeto de esta invención, proporcionar métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central relacionado a, o afectado por el receptor de 5-HT₆.

Es una característica de esta invención, que los

compuestos proporcionados pueden también ser útiles para estudios adicionales y poner en claro el receptor de 5-HT₆.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I



en donde

A es C, CR₈ o N;

R₁ es H, halógeno, CN, CCR₉, OCO₂R₁₀, CO₂R₁₁, CONR₁₂R₁₃, SO_xR₁₄, NR₁₅R₁₆, OR₁₇ o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₂ es un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 elementos opcionalmente sustituido que tiene un átomo N en el puente principal y opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O ó S;

R₃ es H o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₄ es H o un grupo alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇ cada uno opcionalmente sustituido;

R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo

C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇ cada uno opcionalmente sustituido;

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

n es un número entero de 1 ó 2;

R₈ es H, OH o un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₇ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₂, R₁₃, R₁₅ y R₁₆ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido ó R₁₂ y R₁₃ ó R₁₅ y R₁₆ pueden ser tomados junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 elementos que opcionalmente contienen otro heteroátomo seleccionado de O, NR₁₈ o SO_x;

R₁₄ es un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₈ es H o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

X es 0 ó un número entero de 1 ó 2; y

--- representa un enlace sencillo o un enlace doble; o los estereoisómeros de los mismos o las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

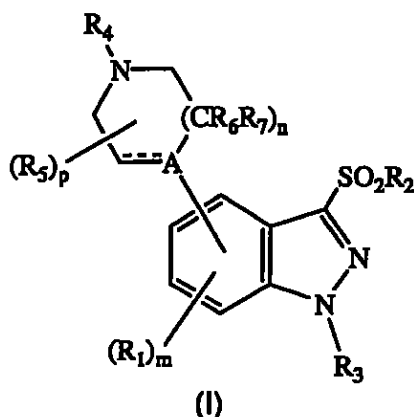
La presente invención también proporciona métodos y composiciones útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El receptor de 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT₆) es uno de los más recientes receptores a ser identificado por clonación molecular. Su capacidad para enlazarse a un amplio rango de compuestos terapéuticos útiles en psiquiatría, acoplado con su distribución intrigante en el cerebro, ha estimulado interés significativo en nuevos compuestos los cuales son capaces de interactuar con o afectar dicho receptor. Se hacen esfuerzos significantes para entender la función posible del receptor de 5-HT₆ en psiquiatría, disfunción cognitiva, función y control motor, memoria, humor y similares. A tal efecto, los compuestos los cuales demuestran una afinidad de enlace para el receptor de 5-HT₆, son seriamente investigados tanto como una ayuda en el estudio del receptor de 5-HT₆ como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, véase C. Reavill y D. C. Rogers, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que heterociclí-3-sulfonilindazoles de la fórmula I, demuestran afinidad de 5-HT₆ junto con selectividad significativa del sub-tipo. De manera desventajosa, dichos indazoles de fórmula I

son agentes terapéuticos efectivos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC) asociados con o afectados por el receptor de 5-HT₆. Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de 1-heterociclil-3-sulfonilindazol de fórmula I.



en donde

A, es C, CR₈ o N;

R₁ es H, halógeno, CN, CCR₉, OCO₂R₁₀, CO₂R₁₁, CONR₁₂R₁₃, SO_xR₁₄, NR₁₅R₁₆, OR₁₇ o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₂ es un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 elementos opcionalmente sustituido que tiene un átomo N en el puente principal y opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O u S;

R₃ es H o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₄ es H o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇ cada uno opcionalmente sustituido;

R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo

C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno opcionalmente sustituido;

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

n es un número entero de 1 ó 2;

R₈ es H, OH o un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₇ son cada uno independientemente H o un grupo

alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo

C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno

opcionalmente sustituido;

R₁₂, R₁₃, R₁₅ y R₁₆ son cada uno independientemente H o un grupo

alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido ó R₁₂ y R₁₃ ó R₁₅ y R₁₆

pueden ser tomados junto con el átomo la cual están unidos

para formar un anillo de 5 a 7 elementos que opcionalmente

contiene otro heteroátomo seleccionado de O, NR₁₈ o SO_x;

R₁₄ es un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo

cada uno opcionalmente sustituido;

L₁₈ es H o un grupo alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-

C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo o

heteroalquilo cada uno opcionalmente sustituido;

X es 0 ó un número entero de 1 ó 2; y

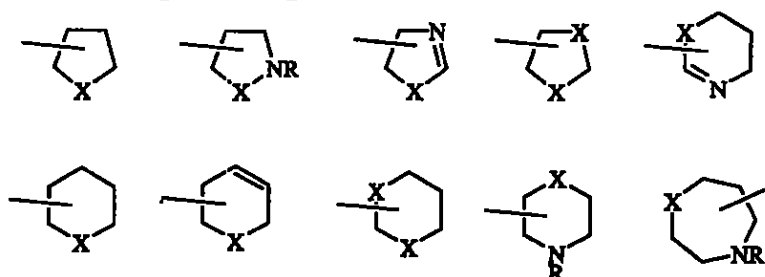
--- representa un enlace sencillo o un enlace doble; o

los estereoisómeros de los mismos o las sales de los mismos

farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la especificación y las

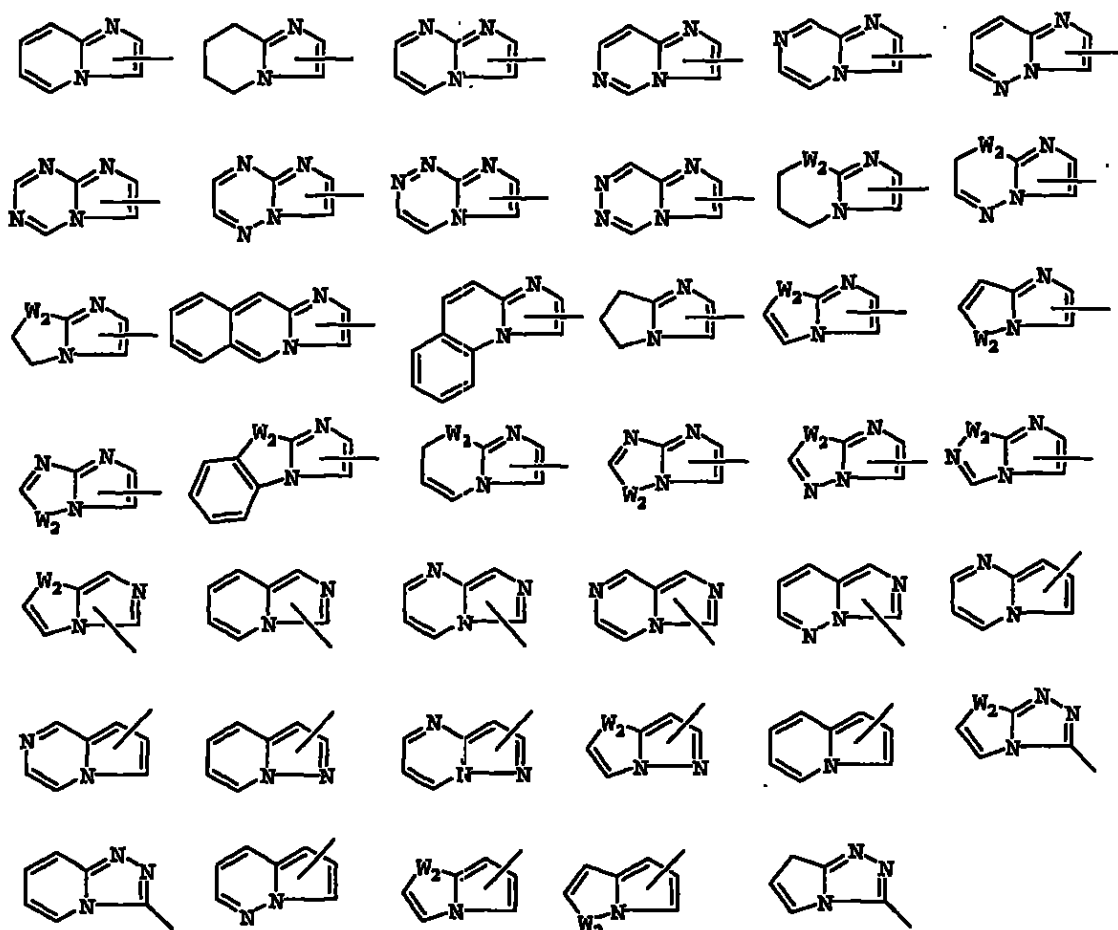
reivindicaciones, el término halógeno indica F, Cl, Br o I y el término cicloheteroalquilo indica un sistema de anillo cicloalquilo de cinco a siete elementos que contiene 1 ó 2 heteroátomos, los cuales pueden ser el mismo o diferente, seleccionados de N, O u S y opcionalmente contiene un enlace doble. De forma ejemplar, los sistemas de anillos de cicloheteroalquilo incluidos en el término como se designó en este documento, son los anillos siguientes en donde X es NR, O u S; y R es H o un sustituyente opcional como se describe abajo:



De manera similar, como se usa en la especificación y reivindicaciones, el término heteroarilo indica un sistema de anillo aromático de cinco a diez elementos que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos, los cuales pueden ser el mismo o diferente, seleccionados de N, O u S. Tales sistemas de anillos de heteroarilo incluyen pirrolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo o similares. El término arilo indica un sistema de anillo aromático carbocíclico tal como fenilo, naftilo, antracenilo o similares. El término haloalquilo como se usa en este documento indica un grupo C_nH_{2n+1} que tiene de

uno a $2n+1$ átomos de halógeno los cuales pueden ser el mismo o diferente y el término haloalcoxi como se usa en este documento indica un grupo OC_nH_{2n+1} que tiene de uno a $2n+1$ átomos de halógeno los cuales pueden ser el mismo o diferente.

De forma ejemplar, los sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos de 8 a 13 elementos que tienen un átomo N en el puente principal y que opcionalmente contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O u S incluidos en el término como se indica en este documento, son los siguientes sistemas de anillos en donde W_2 es NR, O u S, y R es H o un sustituyente opcional como se describe aquí abajo:



En la especificación y reivindicaciones, cuando los términos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo están indicados por ser opcionalmente sustituidos, los grupos sustituyentes los cuales están opcionalmente presentes, pueden ser uno o más de aquellos habitualmente empleados en el desarrollo de los compuestos farmacéuticos, o la modificación de tales compuestos, para influenciar su estructura/actividad, persistencia, absorción, estabilidad u otra propiedad benéfica. Ejemplos específicos de tales sustituyentes incluyen átomos de halógeno, nítro, ciano, tiociano, cianato, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, formilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alcanoilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilaminocarbonilo, fenilo y fenilo sustituido (donde los sustituyentes son como se definen en este documento), fenoxi, bencilo, benciloxi, heteroarilo, indolilo, heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo, cicloheteroarilo) o grupos cicloalquilo, preferiblemente átomos de halógeno o grupos de alquilo inferior o alcoxi inferior. De manera típica, pueden estar presentes de 0-3 sustituyentes. Cuando cualquiera de los sustituyentes anteriormente mencionados representa o contiene un grupo sustituyente alquilo, este puede ser lineal o ramificado y puede contener hasta 12, preferiblemente hasta 6, más

preferiblemente hasta 4 átomos de carbono.

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

Compuestos de la invención incluyen ésteres, carbamatos u otras formas de profármacos convencionales, los cuales en general, son derivados funcionales de los compuestos de la invención y los cuales son fácilmente convertidos a la porción activa inventiva *in vivo*. De manera correspondiente, el método de la invención abarca el tratamiento de varias condiciones descritas en este documento anteriormente con un compuesto de fórmula I o con un compuesto el cual no es específicamente descrito, pero el cual, después de la administración, se convierte a un compuestos de fórmula I *in vivo*. También incluidos están metabolitos de los compuestos de la presente invención definidos como especies activas producidas después de la introducción de estos compuestos en un sistema biológico.

Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Varios estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros

geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo o puede exhibir efectos benéficos cuando es enriquecido con relación a otro(s) estereoisómero(s) o cuando se separa de otro(s) estereoisómero(s). Adicionalmente, el artesano experto conoce como separar, enriquecer o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Por consiguiente, la presente invención comprende compuestos de fórmula I, los estereoisómeros del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa o enantioméricamente pura.

Ejemplos de R_3 son hidrógeno, fenilo y alquilo C_1-C_4 los cuales pueden ser sustituidos por fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, R_3 es metilo, fenilo o 3-clorobencilo. Un ejemplo de A es N. Ejemplos de R_2 son fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, cianofenilo, 2, 3 o 4-halofenilo, 2-fenetilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, aminofenilo y tienilo. Ejemplos de R_4 son H, metilo, etilo, propilo y fenetilo.

Compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I en donde n es 1. Otro grupo de compuestos preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en donde R_4 es H o un grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido. Un grupo adicional de compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I, en donde R_2 es

un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. También preferidos son aquellos compuestos de fórmula I en donde R_5 , R_6 y R_7 son H.

Compuestos más preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I, en donde A es N y R_4 es H o un grupo alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. Otros grupos de compuestos más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en donde A es N; n es 1 y R_2 es un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. Compuestos más preferidos adicionales de la invención son aquellos compuestos de fórmula I, en donde el anillo azacíclico de 6 ó 7 elementos está unido al indazol en la posición 5 ó 7.

Entre los compuestos preferidos de la invención están:

5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol;

3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

1-(3-clorobencil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol;

7-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-

indazol;

3-(fenilsulfonil)-5-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-

indazol;

3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

5-piperazin-1-il-3-[(3-cianofenil)sulfonil]-1H-

indazol;

7-(4-metilpiperazin-1-il)-3-[(2-fenetil)sulfonil]-

1H-indazol;

3-(1-naftilsulfonil)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-

indazol;

5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-3-(1-naftilsulfonil)-1H-

indazol;

5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(2-naftilsulfonil)-1H-

indazol;

3-[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-5-piperazin-1-

il-1H-indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-

indazol;

1-fenil-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-

indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-

indazol;

1-fenil-3-(fenilsulfonil)-7-(piperazin-1-il)-1H-

indazol;

7-piperazin-1-il-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-

~~8~~

indazol;

3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-7-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-[(2-clorofenil)sulfonil]-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(4-aminofenil)sulfonil]-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol;

5-piperazin-1-il-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-indazol;

3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-[(2-clorofenil)sulfonil]-5-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-[(4-aminofenil)sulfonil]-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

5-fluoro-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;
7-fluoro-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;
6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;
6-(4-fenetilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;
6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;
6-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;
3-(fenilsulfonil)-6-piperazin-1-il-1H-indazol;
4-piperazin-1-il-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;
4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;
4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;
3-(fenilsulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indazol;
3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5-piperidin-1-il-1H-indazol;
3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-7-piperidin-1-il-1H-indazol;
1-metil-3-(fenilsulfonil)-5-piperidin-1-il-1H-indazol;

74

3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-5-piperidin-1-il-1H-indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)-1H-indazol;

3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-7-piperidin-1-il-1H-indazol;

3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-5-piperidin-1-il-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-5-piperidin-1-il-1H-indazol;

1-metil-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-7-piperidin-1-il-1H-indazol;

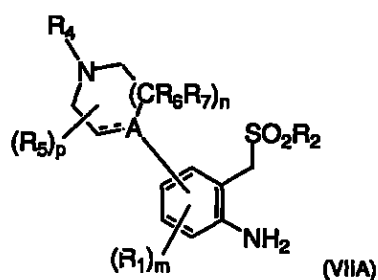
3-(fenilsulfonil)-7-piperidin-1-il-1H-indazol;

los estereoisómeros de los mismo; o

las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también proporciona procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, dichos procesos incluyen uno de los siguientes

(a) someter a diazotización y ciclización un compuesto de fórmula (VIIA):



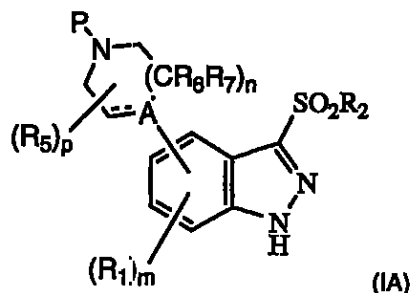
en donde en la línea punteada, m, n, p, A, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en este documento, por

78

75

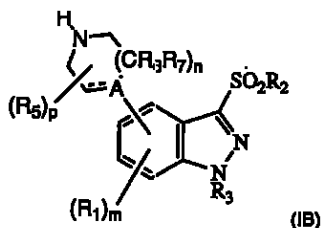
ejemplo, con NaNO_2 /ácido para dar un compuesto de fórmula (I) en donde R_3 es hidrógeno, o

(b) someter a alquilación o arilación un compuesto protector de fórmula (IA)



en donde en la línea punteada, m, n, p, A, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en este documento y P es un grupo protector o R_4 , en donde R_4 es como se define en este documento con excepción de hidrógeno, con un agente de alquilación o arilación de fórmula $\text{R}_3\text{-LG}$, en donde LG es un grupo saliente y R_3 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; y si se requiere remover el grupo protector, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R_3 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; o

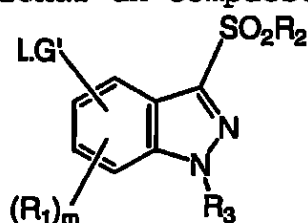
(c) someter a alquilación un compuesto de fórmula (IB)



75

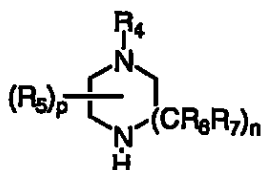
en donde en la línea punteada, m, n, p, A, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en este documento, con un agente de alquilación de fórmula R₄-LG, en donde LG es un grupo saliente y R₄ es un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno opcionalmente sustituido, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R₄ es un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇ cada uno opcionalmente sustituido; o

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

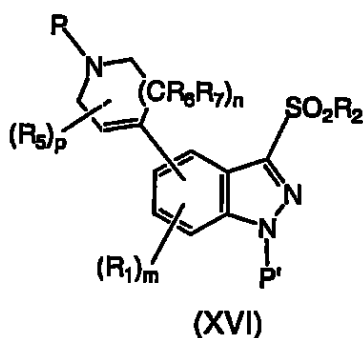
en donde m, R₁, R₂ y R₃ son como se definen en este documento, y LG' es un grupo saliente tal como Cl, Br, I o un grupo hidroxilo activado tal como triflato, con un compuesto de fórmula (V):



(V)

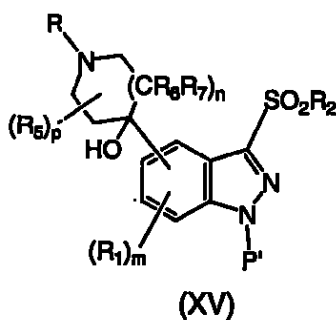
en donde n, p, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en este documento, en la presencia de un catalizador, por ejemplo, un catalizador de paladio o níquel, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I); o

(e) someter a reducción un compuesto de fórmula (XII):



en donde m , n , p , R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en este documento, P es un grupo protector ó R_4 como se define en la reivindicación 1 y P' es un grupo protector o R_3 como se define en este documento, si se requiere remover cualquier grupo protector, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde A es CH ; o

(f) someter a acidificación un compuesto de fórmula (XII):



en donde m , n , p , R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en este documento, P es un grupo protector o R_4 como se define en este documento y P' es un grupo protector o R_3 como se define en este documento, si se requiere remover cualquier grupo protector, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde A es C y --- representa un enlace doble; o

(g) convertir un compuesto básico de fórmula (I)

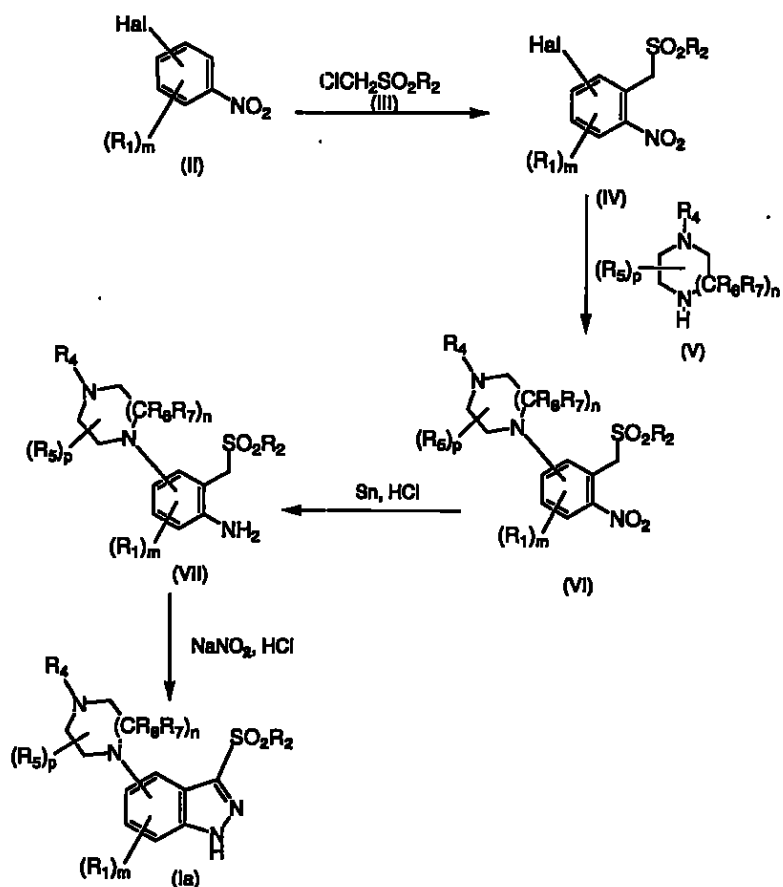
como se define en este documento, a una sal del mismo de adición ácida o viceversa; o

(h) separar un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I) a partir de una mezcla del mismo.

En particular, los compuestos de la invención pueden ser convenientemente preparados usando métodos sintéticos convencionales y, si se requiere, técnicas estándares de separación o aislamiento. Por ejemplo, compuestos de fórmula I en donde A es N; R₃ es H; y

representa un enlace único (Ia), pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de halonitrobenceno de fórmula II con una clorometilsulfona de fórmula III en la presencia de una base fuerte, tal como KO-t-Bu o KOH, para dar el compuesto de bencilsulfonilo de fórmula IV; hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula IV con una piperazina u homopiperazina de fórmula V en la presencia de una base tal como K₂CO₃ para dar el compuesto de fórmula VI; hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula VI con un agente de reducción tal como Sn, Fe o Zn en la presencia de un ácido para dar la amina correspondiente de fórmula VII; y hacer reaccionar dicha amina con NaNO₂ en la presencia de un ácido para dar el compuesto deseado de fórmula Ia. La reacción es ilustrada en un esquema de reacción I en donde Hal representa Cl o F.

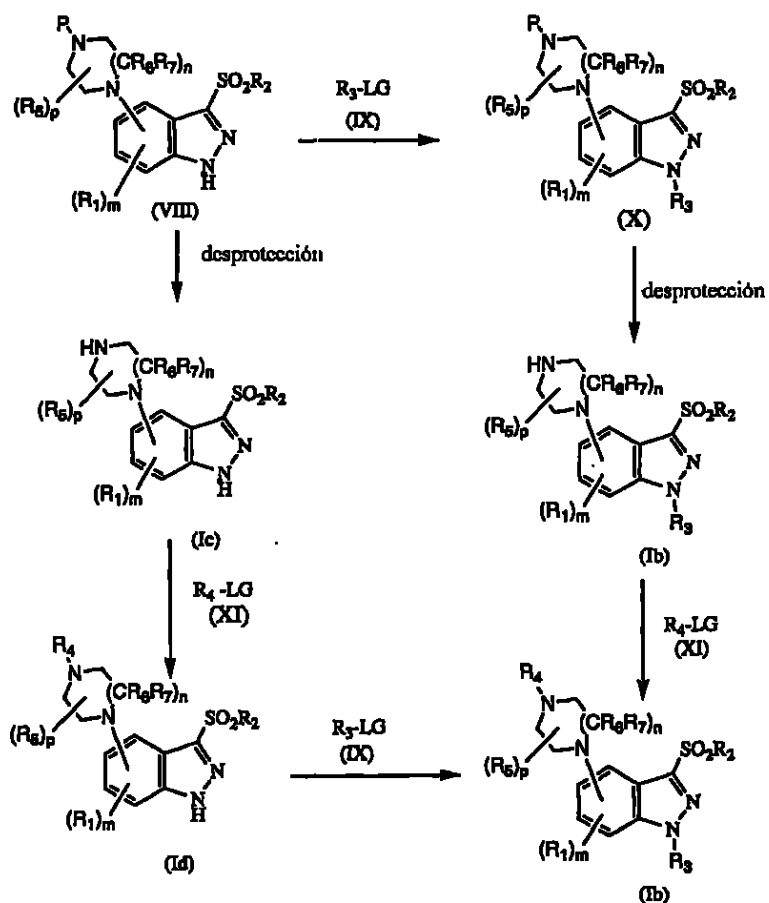
ESQUEMA DE REACCIÓN I



Los compuestos de fórmula Ia en donde R₃ es diferente a H, pueden ser preparados usando procedimientos de alquilación/desprotección convencionales. Por ejemplo, compuestos de fórmula I en donde A es N; R₃ es diferente a H; y representa un enlace sencillo (Ib), pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto protegido de fórmula VIII con un agente de alquilación de fórmula IX en la presencia de una base y un solvente opcionalmente en la presencia de un agente de transferencia de fase para dar el compuesto alquilado

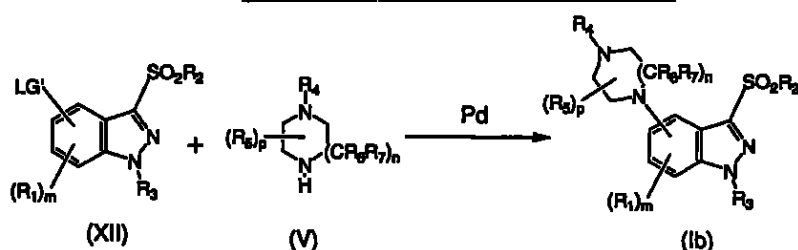
protegido de fórmula X y la desprotección de dicho compuesto de fórmula X para dar el compuesto deseado de fórmula Ib en donde R_4 es H. De forma alternativa, para aquellos compuestos en donde R_3 es un grupo arilo o heteroarilo, el agente de fórmula IX puede ser un ácido aril o heteroaril borónico y puede ser acoplado con el indazol de fórmula VIII en la presencia de un catalizador, por ejemplo, $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2$ para dar el compuesto protegido correspondiente de fórmula X, en donde R_3 es un grupo arilo o heteroarilo. Opcionalmente, el compuesto de fórmula Ib puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación de fórmula XI bajo condiciones de alquilación estándares para dar el compuesto de fórmula Ib en donde R_4 es diferente a H. Si se desea, la secuencia puede ser invertida por desprotección del compuesto de fórmula VIII para dar el compuesto de fórmula Ia en donde R_3 y R_4 son H (Ic) y alquilación del compuesto de la fórmula Ic con el agente de alquilación de fórmula XI para dar el compuesto de fórmula Id. De manera opcional, el compuesto de fórmula Id puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación de fórmula IX, como se describe en este documento anteriormente, para dar el compuesto de fórmula Ib. Las reacciones se muestran en el esquema de reacción II en donde P es un grupo protector y LG es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OH, $\text{B}(\text{OH})_2$, tosilo, mesilo o similares.

ESQUEMA DE REACCIÓN II



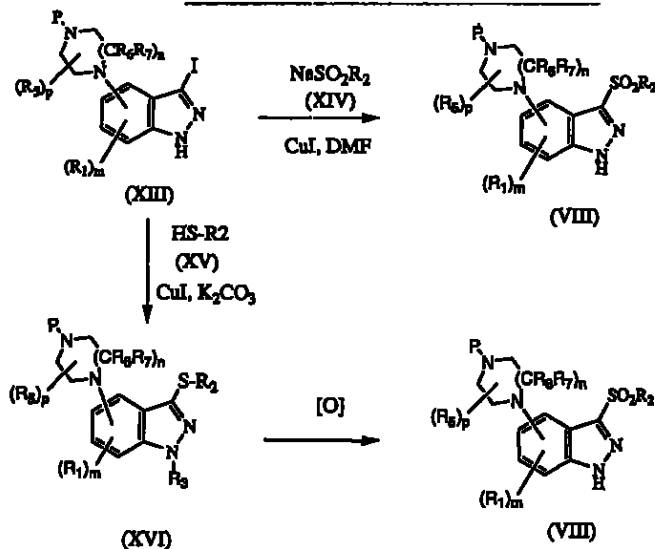
De manera alternativa, los compuestos de fórmula **Ib** pueden ser preparados directamente de un compuesto indazol de fórmula **XII** acoplando dicho compuesto de fórmula **XII** con el compuesto de piperazina u homopiperazina apropiado de fórmula **V** en la presencia de un catalizador tal como un catalizador de paladio o níquel. La reacción se muestra en el esquema de reacción **III** en donde LG' es un grupo saliente tal como Cl , Br , I o un grupo hidroxilo activado tal como CF_3SO_3 (triflato).

ESQUEMA DE REACCIÓN III



Los compuestos de fórmula VIII pueden también ser preparados haciendo reaccionar un 3-yodoindazol protegido de fórmula XIII con un sulfinato de sodio de fórmula XIV en la presencia de yoduro de cobre y dimetilformamida (DMF) para dar el compuesto deseado de fórmula VIII o haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XIII con un tiol de fórmula XV en la presencia de yoduro de cobre y una base, tal como K₂CO₃, para dar el tio éter de fórmula XVI y oxidación de dicho compuesto de fórmula XVI para dar el compuesto deseado de fórmula VIII. Las reacciones se muestran en el esquema de reacción IV en donde P representa un grupo protector.

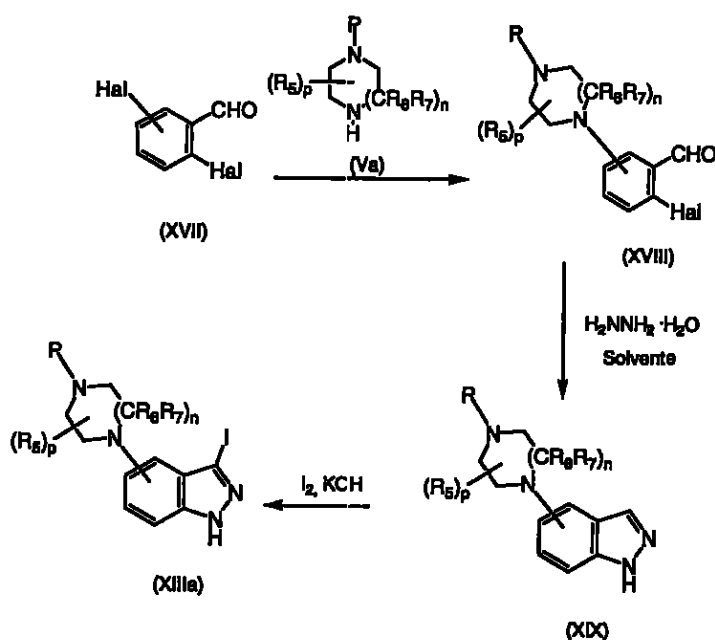
ESQUEMA DE REACCIÓN IV



83

Los compuestos de fórmula XIII en donde R_1 es H (XIIIa) pueden ser preparados haciendo reaccionar un dihalobenzaldehído de fórmula XVII con el compuesto de piperazina u homopiperazina de fórmula V en donde R_4 es un grupo protector (Va) para dar el compuesto orto halobenzaldehído de fórmula XVIII, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XVIII con hidrato de hidrazina para dar el indazol de fórmula XIX y hacer reaccionar el indazol de fórmula XIX con yodo en la presencia de una base, tal como KOH, para dar los compuestos de fórmula XIIIa deseados. Las reacciones se muestran en el esquema de reacción V en donde P es un grupo protector y Hal es F, Cl, Br o I, de manera preferible F.

ESQUEMA DE REACCIÓN V

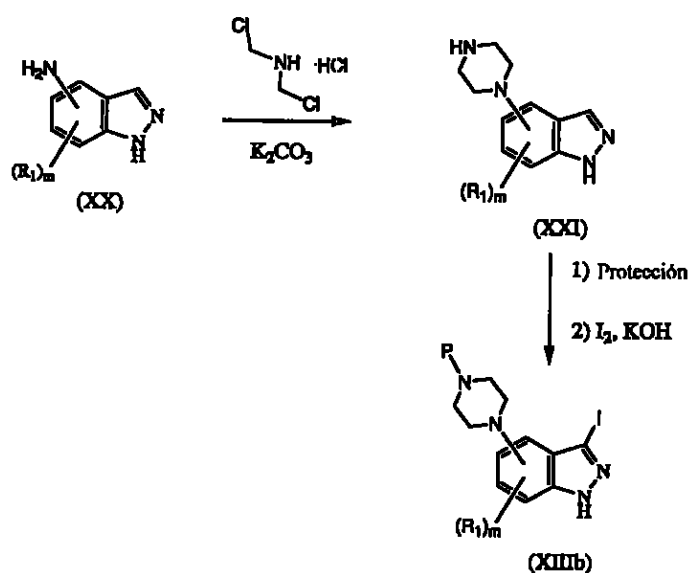


Los compuestos de fórmula XIII en donde n es 1 y R_5 ,

87

R_6 y R_7 son H (XIIIb), pueden ser preparados haciendo reaccionar una indazol amina de fórmula XX con el clorhidrato di(2-cloroetil)amina para dar el indazol piperazinilo correspondiente de fórmula XXI, protegiendo dicho compuesto de fórmula XXI y haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXI protegido con yodo en la presencia de una base, tal como KOH, para dar el compuesto deseado de la fórmula XIIIb. Las reacciones se muestran en el esquema de reacción VI en donde P representa un grupo protector.

ESQUEMA DE REACCIÓN VI

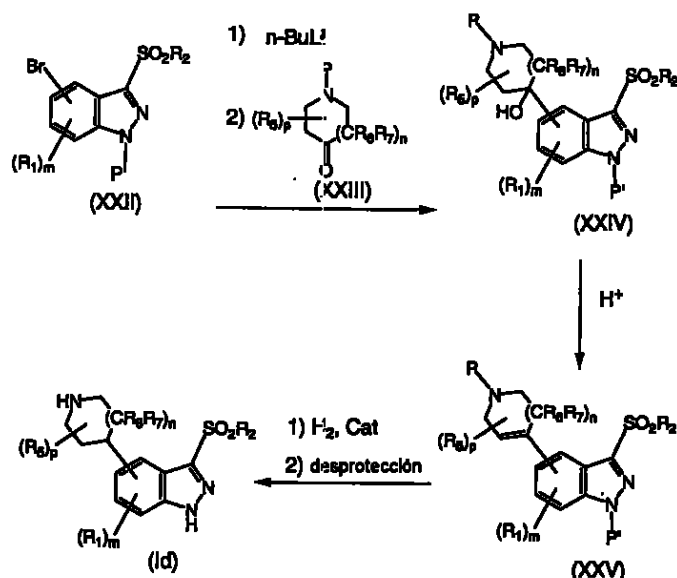


Los compuestos de XIIIa y XIIIb pueden ser convertidos a compuestos de fórmula Ia, Ib o Ic como se muestra en este documento anteriormente en los esquemas de reacción II y III.

Los compuestos correspondiente de la invención, en donde A es CR_6 pueden ser obtenidos, por ejemplo, sometiendo a

litiación un bromoindazol protegido de fórmula XXII, y haciendo reaccionar el compuesto litiado *in situ* con una cetona azacíclica N protegida de fórmula XXIII, para dar el compuesto hidroxil protegido de fórmula XXIV, dicho compuesto hidroxil puede entonces ser deshidratado para dar el compuesto protegido de fórmula XXV. La hidrogenación catalítica y subsecuente desprotección de dicho compuesto de fórmula XXV proporciona los compuestos deseados de fórmula I en donde A es CR_3 ; R_3 y R_4 son H; y representa un ~~enlace~~ enlace sencillo (Id). La secuencia de reacción se muestra en el esquema de reacción VII en donde P y P' cada uno independientemente representa un grupo protector.

ESQUEMA DE REACCIÓN VII

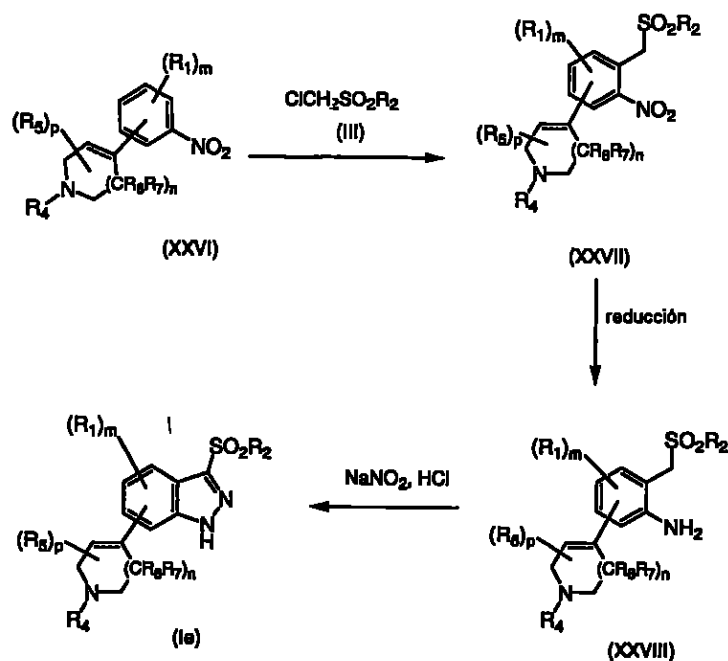


Usando los procedimientos mostrados en el esquema de reacción II en este documento anteriormente, los compuestos de las fórmulas XXIV, XXV e Id pueden ser fácilmente convertidos

a compuestos de fórmula I, en donde A es CR_8 y R_3 o R_4 son diferentes a H.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula I en donde A es C ó CR_8 y R_3 es H (Ie), pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de clorometilsulfonilo de fórmula III con un derivado de nitrobencono de fórmula XXVI en la presencia de una base fuerte, tal como KO-t-Bu o KOH, para dar el compuesto de fórmula XXVII; sometiendo a reducción dicho compuesto de fórmula XXVII con un agente reductor tal como Sn, Fe o Zn en la presencia de un ácido para dar la amina correspondiente de fórmula XXVIII, y hacer reaccionar dicha amina con NaNO_2 en la presencia de un ácido para dar el compuesto indazol deseado de fórmula Ie. Las reacciones se muestran en esquema de reacción VIII.

ESQUEMA DE REACCIÓN VIII



85

Los compuestos de fórmula Ie pueden ser convertidos a los compuestos correspondientes de fórmula I en donde A es C o CR₃ y R₃ es diferente a H, haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula Ie con un agente de alquilación como se muestra en este documento anteriormente en el esquema de reacción II.

Grupos protectores adecuados para uso en las reacciones mostrados en este documento anteriormente, incluyen t-butiloxicarbonilo, bencilo, acetilo, benciloxicarbonilo o cualquier grupo convencional conocido para proteger un nitrógeno básico en procedimientos sintéticos estándares.

De manera ventajosa, los compuestos de fórmula I de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos del SNC relacionados o afectados por el receptor de 5-HT₆ que incluyen trastornos motores, de humor, personalidad, conducta, psiquiátrico, cognitivo, neurodegenerativo o similares, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos de déficit de atención, ansiedad, epilepsia, depresión, trastornos compulsivos obsesivos, trastornos del sueño, trastornos neurodegenerativos (tales como trauma cerebral o apoplejía), trastornos alimenticios (tales como anorexia o bulimia), esquizofrenia, pérdida de la memoria, trastornos asociados con abstinencia de fármaco o abuso de nicotina o similares o ciertos trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino inflamado. Por consiguiente,

91

la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado a, o afectado por el receptor de 5-HT₆ en un paciente en necesidad del mismo, el cual comprende proporcionar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se describe en este documento anteriormente. Los compuestos pueden ser proporcionados por administración oral o parenteral o en cualquier manera conocida por ser una administración efectiva de un agente terapéutico a un paciente en necesidad del mismo.

El término "proporcionar" como se usa en este documento con respecto a proporcionar un compuesto o sustancia abarcada por la invención, indicada ya sea directamente administrar tal compuesto o sustancia, o administrar un profármaco, derivado o análogo el cual forma una cantidad equivalente del compuesto o sustancia dentro del cuerpo.

La cantidad terapéuticamente efectiva proporcionada en el tratamiento de un trastorno del SNC específico, puede variar de conformidad con la(s) condición(es) específica(s) a ser tratadas, el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente, la severidad del trastorno, el juicio del medico asistente o similar. En general, las cantidades efectivas para administración oral diaria pueden ser desde aproximadamente 0.01 hasta 1,000 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.5 hasta 500 mg/kg y cantidades efectivas para administración

parenteral pueden ser aproximadamente 0.1 hasta 100 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.5 hasta 50 mg/kg.

En la práctica actual, los compuestos de la invención se proporcionan por administración del compuesto o un precursor del mismo en una forma sólida o líquida, ya sea puro o en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticos convencionales. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se describe en este documento anteriormente.

Portadores sólidos adecuados para uso en la composición de la invención, incluyen una o más sustancias los cuales también actúan como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, auxiliares de compresión, aglutinantes, agentes desintegradores de tableta o materiales encapsulantes. En polvos, el portador puede ser un sólido finamente dividido el cual está en una mezcla con un compuesto de fórmula I finamente dividido. En tabletas, el compuesto de fórmula I puede ser mezclado con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactadas en la forma y tamaño deseado. Dichos polvos y tabletas pueden contener hasta 99% en peso del compuesto de fórmula I.

Portadores sólidos adecuados para uso en la composición de la invención incluyen, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de baja fusión y resinas de intercambio iónico.

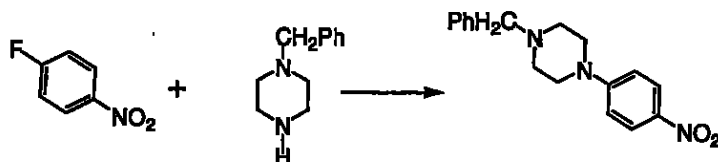
Cualquier portador líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires puede ser empleado en la composición de la invención. Los compuestos de fórmula I pueden ser disueltos o suspendidos en un portador líquido farmacéuticamente aceptable, tal como agua, un solvente orgánico, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos. Dicha composición líquida puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizadores, emulsificantes, amortiguadores, preservativos, endulzantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores, osmo-reguladores o similares. Ejemplos de portadores líquidos adecuados para administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contiene aditivos como anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa, preferiblemente solución de carboximetil celulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo,

glicoles) o sus derivados, o aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de maní). Para administración parenteral el portador puede también ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo o miristato de isopropilo.

Las composiciones de la invención las cuales son soluciones o suspensiones estériles son adecuadas para inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles pueden también ser administradas de forma intravenosa. Las composiciones inventivas adecuadas para administración oral pueden estar en ya sea forma de composición líquida o sólida.

Para un entendimiento más claro, y para ilustrar la invención en forma más clara, se exponen ejemplos específicos de este documento aquí más adelante. Los siguientes ejemplos son solamente ilustrativos y no deben ser entendidos como limitantes del ámbito y principios fundamentales de la invención en cualquier forma.

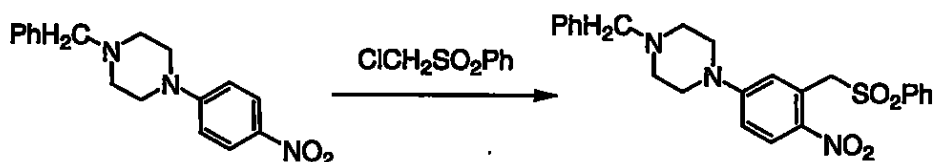
A menos que se declare de otra manera, todas las partes son partes en peso. El término RMN indica resonancia magnética nuclear de protón. Los términos THF, DMF y DMSO indican tetrahidrofurano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido, respectivamente. En los esquemas de reacción química, el término Ph representa un grupo fenilo.

EJEMPLO 1Preparación de 1-bencil-4-(4-nitrofenil)piperazina

Se calentó a temperatura de reflujo una solución agitada de 1-bencilpiperazin (8.81 g, 50.0 mmol), 4-fluoronitrobenceno (5.31 mL, 50.0 mmol), y K_2CO_3 (6.90 g, 50.0 mmol) en etanol bajo nitrógeno por 18 horas, se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron *in vacuo* para dar un residuo sólido. El sólido es triturado con hexanos:acetato de etilo 20:80 y filtrado. La pasta filtrada es secada con aire para proporcionar el compuesto del título como cristales naranja, 8.45 g (rendimiento 57%), pf 218-219°C, caracterizado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 2

Preparación de 1-Bencil-4-{4-nitro-3-[(fenilsulfonil)metil]fenil}piperazina

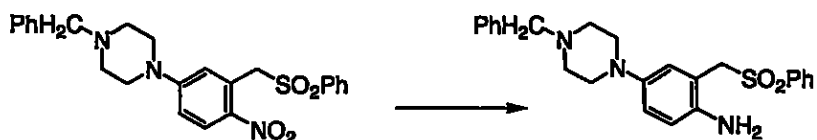


Una solución agitada de 1-bencil-4-(4-nitrofenil)piperazina (5.95 g, 20.0 mmol) y clorometilfenilsulfona (3.82 g, 20.0 mmol) en THF seco bajo

nitrógeno a -60°C , se trató con 1.0M de KO-t-Bu en THF (44.0 mL, 44.0 mmol), se calentó a -20°C durante un periodo de 1 hora, se enfrió rápidamente con ácido acético y se trató de forma secuencial con agua, NaHCO_3 acuoso saturado y éter. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Los ésteres combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron in vacuo. El residuo resultante se sometió a cromatografía (gel de sílice 1:1 y acetato de etilo:hexanos 1:0 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, 7.52 g (rendimiento 83%), pf $145-146^{\circ}\text{C}$, caracterizado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 3

Preparación de 4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-[(fenilsulfonil)metil]anilina

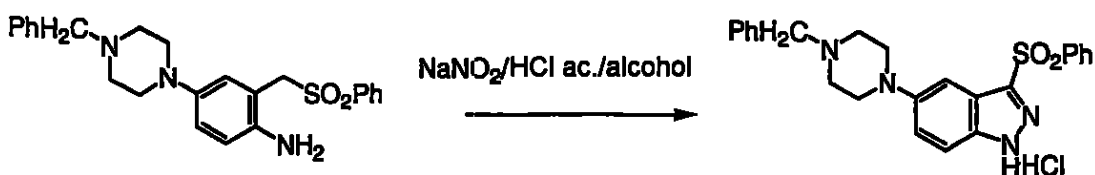


Una mezcla de 1-bencil-4-{4-nitro-3-[(fenilsulfonil)metil]fenil}piperazina (6.77 g, 15.0 mmol) y estaño granular (7.48 g, 63.0 mmol) en metanol y ácido clorhídrico concentrado, se calentó a 45°C por 4 horas, se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, cuidadosamente se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado, se trató con éter y se agitó por 0.5 horas. Las fases se separaron y la fase acuosa se

extrajo de forma secuencial con éter y CH_2Cl_2 . Los extractos y la fase orgánica se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron *in vacuo*. Los residuos resultantes se disolvieron en CH_2Cl_2 y se filtraron a través de Celite®. Lo filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido, 6.11 g (rendimiento 97%), pf 141-143°C, caracterizado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 4

Preparación de clorhidrato de 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol

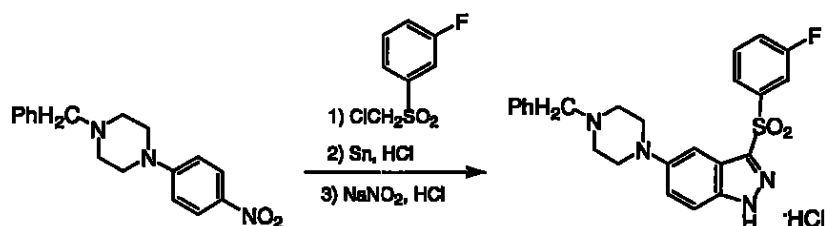


Una solución agitada de 4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-[(fenilsulfonil)metil]-anilina (0.371 g, 0.88 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 4.0M, se enfrió en un baño de hielo, se trató por goteo con NaNO_2 (91 mg, 1.32 mmol) en agua, se agitó por 40 minutos, se trató con 2.5 M de NaOH acuoso a pH ~ 14 y se filtró. La pasta filtrada se disolvió en CH_2Cl_2 , y se sometió a cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el indazol libre del producto del título como un sólido amarillo (276 mg, 64%). Lo sólido se disolvió en una mezcla de etanol y CH_2Cl_2 , se trató con 4.0 M de HCl en dioxano, y se concentró *in vacuo* para dar un residuo

sólido. El residuo se trituro con acetato de etilo para dar el producto del título como un sólido blancuzco, 278 mg (rendimiento 57%), pf 177-180°C, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 5

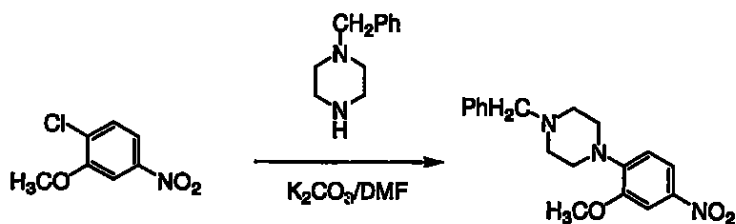
Preparación de clorhidrato de 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-indazol



Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en este documento anteriormente por los Ejemplos 2 - 4 y empleando clorometil-(3-fluorofenil)sulfona, el compuesto del título es obtenido como un sólido blancuzco, pf 157-160°C, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 6

Preparación de 1-Bencil-4-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperazina

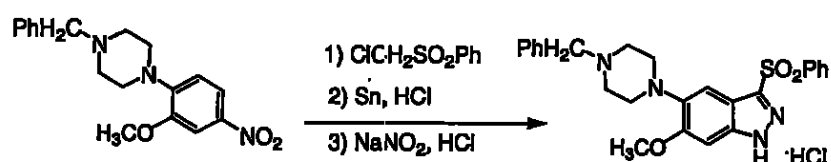


Una solución agitada de 1-bencilpiperazina (3.53 g, 20.0 mmol), 4-cloro-3-metoxi-nitrobenceno (3.75 g, 20.0 mmol) y K_2CO_3 (2.76 g, 20.0 mmol) en DMF se calentó a 85°C hasta

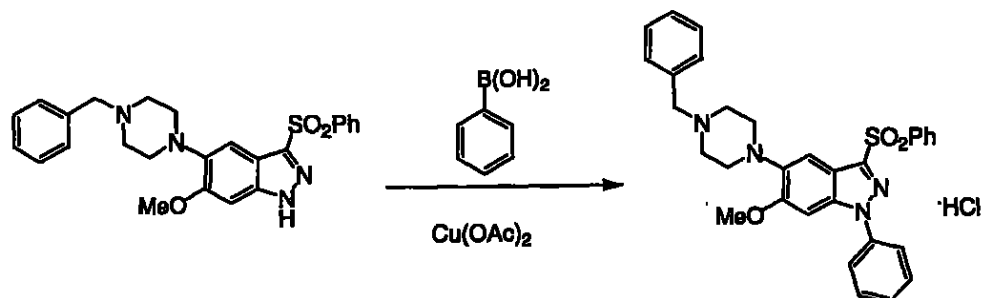
100°C bajo nitrógeno por 23 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con 2M de ácido clorhídrico acuoso, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron con salmuera con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante es sometido a cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo:hexanos 30:70 y acetato de etilo:hexanos 50:50 como eluyente) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo-naranja 2.64 g (rendimiento 57%), identificado por análisis de RMN.

EJEMPLO 7

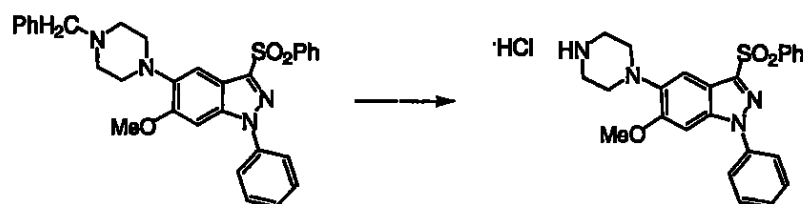
Preparación de clorhidrato de 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol



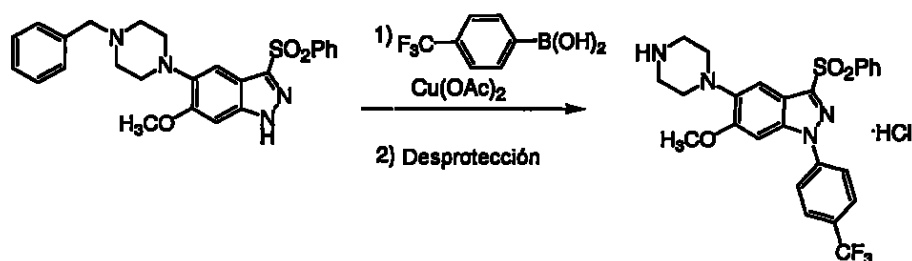
Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en este documento anteriormente por los Ejemplos 2-4 y empleando 1-bencil-4-(2-metoxi-4-nitrofenil)piperazina como sustrato de partida, el compuesto del título es obtenido como un sólido bronceado, 70 mg, pf 185-187°C, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 8Preparación de clorhidrato de 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-metoxi-1-fenil-3-(fenil-sulfonil)-1H-indazol

Una mezcla de 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-metoxi-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol (448 mg, 0.97 mmol), ácido fenilborónico (242 mg, 1.94 mmol), acetato de cobre (II) (271 mg, 1.50 mmol), piridina (160 mg, 2.00 mmol) y tamiz molecular 4Å (1.0 g) en cloruro de metileno, se agitó a temperatura ambiente por 48 horas y se filtró. La pasta filtrada se lavó con THF. Los filtrados se combinaron y concentraron *in vacuo*. Los residuos resultantes se sometieron a cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo:hexanos 60:40 y 80:20 como eluyentes) para proporcionar la amina libre del producto del título como un sólido blanco, 130 mg (rendimiento 25%). La amina libre se disolvió en etanol, tratado con 4.0M de HCl en dioxano, y se concentró *in vacuo* a un residuo sólido. Este sólido se trituró con acetato de etilo para proporcionar el producto del título como un sólido blanco, pf: 210-212°C, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 9Preparación de clorhidrato de 6-metoxi-1-fenilo 3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol

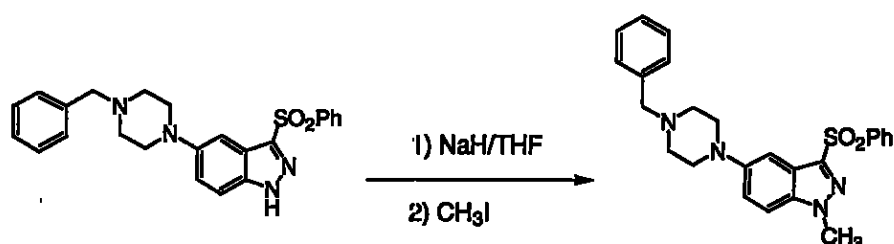
Se calentó una mezcla de 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-metoxi-1-fenil-3-(fenil-sulfonil)-1H-indazol (190 mg, 0.353 mmol) y 1-cloroetilcloroformiato (250 mg, 1.77 mmol) en 1,2-dicloroetano a temperatura de reflujo por 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en etanol, se calentó a temperatura de reflujo por 16 horas y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 130 mg (rendimiento 82%). Este compuesto es purificado por recristalización a partir de etanol/éter para dar un sólido blanco, pf 167-170°C, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 10Preparación de clorhidrato de 6-metoxi-3-(fenilsulfonil)-5-(piperazin-1-il)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol

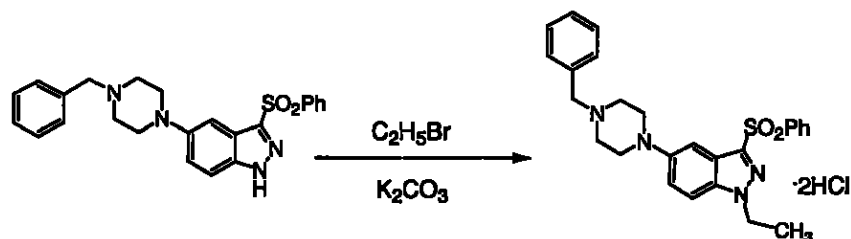
Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 8 y 9 de este documento anteriormente y empleando ácido 4-(trifluorometil)fenil borónico, se obtuvo el producto del título como un sólido blanco, pf 175-177°C, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 11

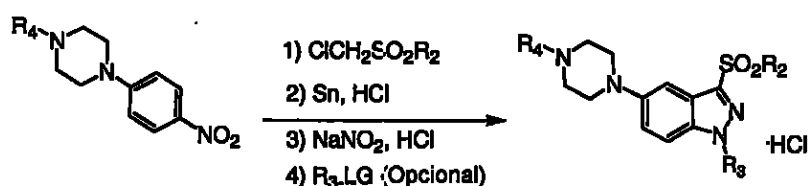
Preparación de 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol



Una solución de 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol (433 mg, 1.00 mmol) en THF a temperatura ambiente, se trató con NaH (80 mg, en aceite mineral al 60%, 2.00 mmol), se agitó por 0.5 horas, se trató con yoduro de metilo (142 mg, 1.00 mmol), se agitó por 16 horas, y se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía (SiO₂, EtOAc:hexanos 90:10 como eluyente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 190 mg (rendimiento 43%), pf 195-197°C, identificado por análisis espectral de masas y RMN.

EJEMPLO 12Preparación de diclorhidrato de 5-(4-benzilpiperazin-1-il)-1-etil-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol

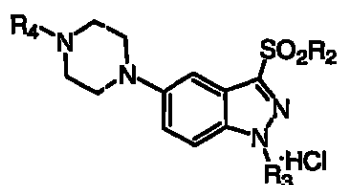
Una mezcla de 5-(4-benzilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol (400 mg, 0.92 mmol), bromoetano (108 mg, 1.00 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2.00 mmol) en DMF se agitó por 16 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua y EtAOc. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía (SiO_2 , EtOAc:hexanos 80:20, después 90:10 como eluyente) para proporcionar la amina libre del producto del título como un sólido blanco, 230 mg. Se disolvió una porción de este sólido (115 mg, 0.25 mmol) en etanol, se trató con 4M de HCl en dioxano y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido blanco, pf $>250^\circ C$, identificado por análisis espectral de masas y RMN.

EJEMPLOS 13-93Preparación de derivados de 3-arilsulfonil-5-piperazinilindazol

Usando esencialmente los mismos procedimientos

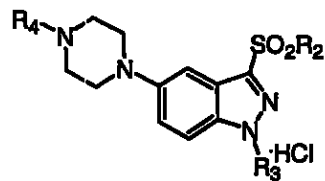
descritos en los Ejemplos 2-12 en este documento anteriormente y empleando la 4-nitrofenilpiperazina apropiada como el sustrato y clorometilarilsulfona adecuada como reactivo, los compuestos mostrados en la Tabla I se obtienen e identifican por RMNH y análisis espectral de masas.

TABLA I



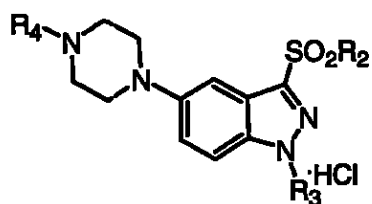
No. Ejem.	R2	R3	R4	pf °C
13	fenilo	H	metilo	>250
14	1-naftilo	H	metilo	>250
15	5-cloroetien-2-ilo	H	metilo	>250**
16	fenilo	H	metilo	208-210
17	4-bromofenilo	H	metilo	>250**
18	2-fluorofenilo	H	metilo	160-161
19	3-fluorofenilo	H	metilo	>250
20	fenilo	fenilo	bencilo	148-151
21	fenilo	4-trifluorometil- fenilo	bencilo	169-171
22	fenilo	4-etoxifenilo	bencilo	140-144
23	fenilo	3-fluorofenilo	bencilo	146-149
24	fenilo	3-metoxifenilo	bencilo	135-138
25	fenilo	4-fluorofenilo	bencilo	206-208
26	fenilo	3-cloro-4- fluorofenilo	bencilo	157-161
27	fenilo	4-metiltiofenilo	bencilo	156-160
28	fenilo	3-trifluorometil- fenilo	bencilo	146-150
29	fenilo	3,4-dimetoxifenilo	bencilo	>200

TABLA I, cont.

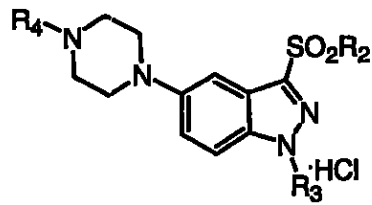


No. Ejem.	R2	R3	R4	pf °C
30	fenilo	4-yodofenilo	bencilo	196-199
31	fenilo	2-fenetilo	H	127-130
32	fenilo	fenilo	H	>200
33	fenilo	4-trifluorometil- fenilo	H	170-172
34	fenilo	4-etoxifenilo	H	>200
35	fenilo	3-fluorofenilo	H	139-142
36	fenilo	3-metoxifenilo	H	132-135
37	fenilo	4-fluorofenilo	H	159-161
38	fenilo	3-cloro-4- fluorofenilo	H	>200
39	fenilo	4-metiltiofenilo	H	160-164
40	fenilo	3-trifluorometil- fenilo	H	139-142
41	fenilo	3,4- dimetoxifenilo	H	156-158
42	fenilo	4-yodofenilo	H	>200
43	fenilo	etilo	H	>200
44	fenilo	metilo	H	>200
45	1-naftilo	1-propilo	metilo	**
46	1-naftilo	etilo	metilo	**

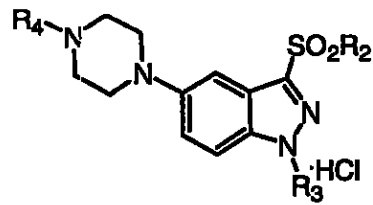
TABELA I, cont.



No. Ejem.	R2	R3	R4	pf °C
47	1-naftilo	metilo	metilo	**
48	1-naftilo	1-butilo	metilo	**
49	1-naftilo	3-clorobencilo	metilo	**
50	1-naftilo	2-propilo	metilo	**
51	1-naftilo	1-(2-metilpropilo)	metilo	**
52	1-naftilo	bencilo	metilo	**
53	1-naftilo	H	H	--
54	2-tienilo	H	metilo	**
55	3-metilfenilo	H	metilo	**
56	4-metilfenilo	H	metilo	**
57	bencilo	H	metilo	**
58	2-fluorofenilo	H	metilo	**
59	3-fluorofenilo	H	metilo	**
60	4-fluorofenilo	H	metilo	**
61	3-cianofenilo	H	metilo	**
62	4-cianofenilo	H	metilo	**
63	3-metoxifenilo	H	metilo	**
64	4-metoxifenilo	H	metilo	**
65	2-clorofenilo	H	metilo	**
66	3-clorofenilo	H	metilo	**

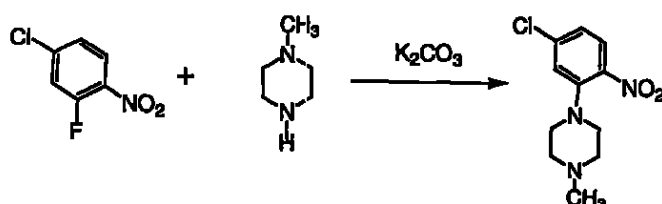
TABLA I, cont.

No. Eje.	R2	R3	R4	pf °C
67	4-clorofenilo	H	metilo	**
68	2,4-difluorofenilo	H	metilo	**
69	3,4-difluorofenilo	H	metilo	**
70	5-clorotien-2-ilo	H	metilo	**
71	4-isopropilfenilo	H	metilo	**
72	2-naftilo	H	metilo	**
73	3-cloro-4-fluorofenilo	H	metilo	**
74	4-n-butilfenilo	H	metilo	**
75	4-t-butilfenilo	H	metilo	**
76	4-aminofenilo	H	metilo	**
77	5-cloro-2-metoxifenilo	H	metilo	**
78	2,5-diclorofenilo	H	metilo	**
79	3,5-diclorofenilo	H	metilo	**

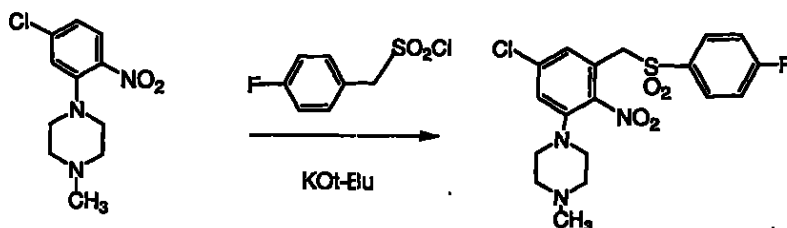
TABLA I, cont.

No. Eje.	R2	R3	R4	pf °C
80	4-metilsulfonil- fenilo	H	metilo	**
81	4-bromofenilo	H	metilo	**
82	3,5- bis(trifluoro- metil)fenilo	H	metilo	**
83	2-metilfenilo	H	metilo	**
84	2-cianofenilo	H	metilo	**
85	4-n-propilfenilo	H	metilo	**
86	3-(difluoro- metoxi)fenilo	H	metilo	**
87	4-acetilfenilo	H	metilo	**
88	2,3,4- trifluorofenilo	H	metilo	**
90	2,4,5- triclorofenilo	H	metilo	**
91	2,6- diclorofenilo	H	metilo	**
92	2,5-diclorotien- 3-ilo	H	metilo	**
93	2-propilo	H	metilo	**

** Amina Libre

EJEMPLO 94**Preparación de 1-(5-cloro-2-nitrofenilo)-4-metilpiperazina**

Una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-nitrobenceno (28.5 mmol), 1-metilpiperazina (28.5 mmol) y K₂CO₃ (37.0 mmol) en DMF, se agitó a 100°C por 16 horas y se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica y los extractos se combinaron, se lavaron de forma secuencial con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron in vacuo. El residuo resultante se sometió a cromatografía (SiO₂, metanol al 10% en EtOAc como eluyente) para proporcionar el producto del título.

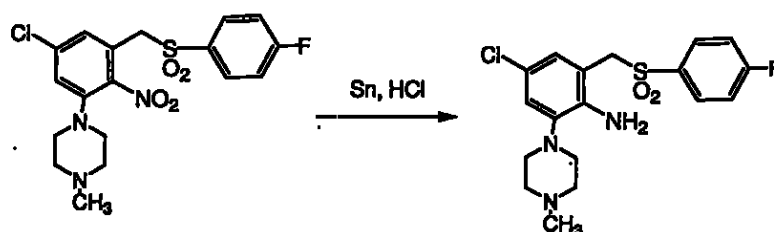
EJEMPLO 95**Preparación de 1-{5-cloro-2-nitro-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]metil}fenil}-4-metilpiperazina**

Una mezcla agitada de 1-(5-cloro-2-nitrofenil)-4-metilpiperazina (1.0 mmol) y cloruro de 4-fluorobencilsulfonilo (1.0 mmol) en THF, se trató con 2.2 mL

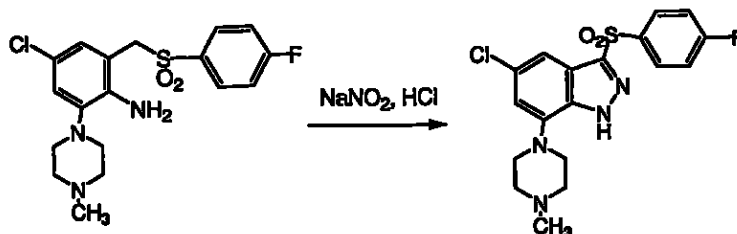
de una solución 1M de KOt-Bu (2.2 mmol) en THF a -78°C , se calentó a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas, se enfrió rápidamente con ácido acético y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se dividió entre EtOAc y Na_2CO_3 acuoso. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtAOC. La fase orgánica se combinó con los extractos, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad *in vacuo* para dar el producto del título.

EJEMPLO 96

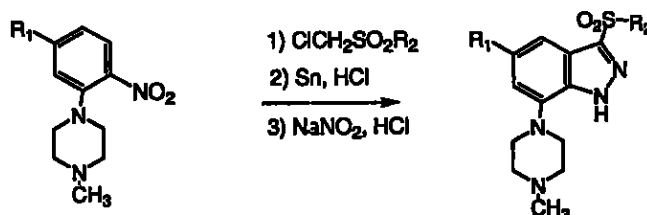
Preparación de 4-cloro-2-[[(4-fluorofenil) sulfonil] metil]-6-(4-metilpiperazin-1-il) anilina



Una solución de 4-cloro-2-[[(4-fluorofenil) sulfonil] metil]-6-(4-metilpiperazin-1-il) anilina (1.0 mmol) en metanol, se trató con una lámina de Sn (593.3 mg), seguido por 5.8 mL de 12 M de HCl, se calentó a 60°C por 4 horas (hasta que la reacción se completó por cromatografía de capa delgada), se enfrió a 0°C , se trató con NaOH sólido a $\text{pH} > 10$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y se concentraron a sequedad *in vacuo* para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 97Preparación de 5-cloro-3-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-7-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol

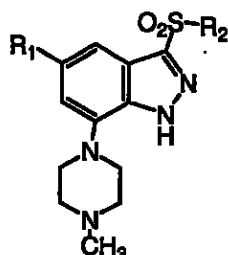
Una solución de NaNO_2 (2.0 mg) en agua a 0°C se trató por goteo con una solución de 4-cloro-2-[[[(4-fluorofenil)sulfonyl]metil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (102.2 mg, 0.25 mmol) en 1M de HCl, se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas, se trató con Na_2CO_3 saturado a $\text{pH} > 10$ y se filtró. La pasta filtrada se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título, se identificó por análisis espectral de masas y RMN.

EJEMPLO 98-101Preparación de derivados de 3-(arilsulfonyl)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol

Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en este documento anteriormente en los Ejemplos 95-97 y empleando el cloruro de arilsulfonylo apropiado, los

compuestos mostrados en la Tabla II son obtenidos e identificados por análisis espectral de masas y RMN.

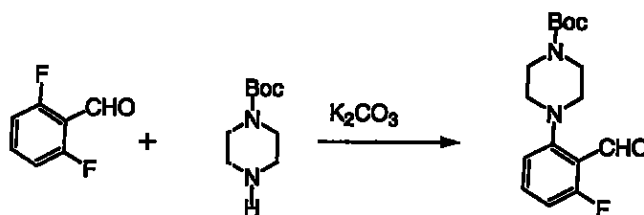
TABLA II



No. Ejem.	R1	R2	% de Rendimiento (Durante 3 etapas)
98	Cl	4-(isopropil) fenilo	74
99	Cl	3-(trifluorometil) fenilo	65
100	Cl	1-naftilo	7.7
101	H	1-naftilo	--

EJEMPLO 102

Preparación de 1-fluoro-3-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]benzaldehído

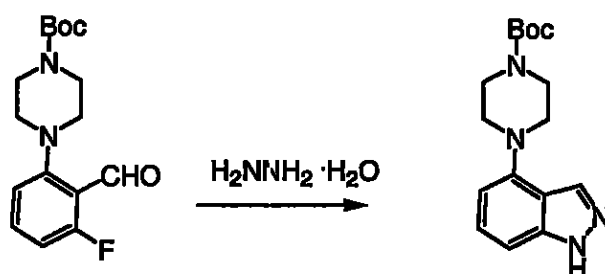


Una solución agitada de 2,6-difluorobenzaldehído 5 (10.0 g, 70 mmol) en N,N-dimetilformaldehído se trató con piperazin-1-carboxaldehído de terc-butilo (Boc) 6 (14.4 g, 77.0 mmol) y carbonato de potasio (11.7 g, 85.0 mmol), se agitó a 80°C por 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente,

se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos se combinaron, se lavaron de forma secuencial con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para dar un aceite crudo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo:hexanos 15:85) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 15.5 g (rendimiento 71%), se identificó por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 103

Preparación de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-1H-indazol

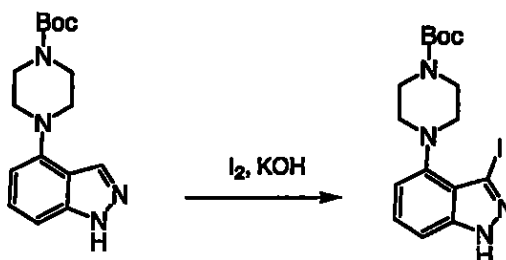


Una solución de **7** (20.0 g, 64.9 mmol) y monohidrato de hidrazina (30 mL) en sulfóxido de metilo se agitó a 95°C por 96 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se dividió entre bicarbonato de sodio saturado y éter. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos se combinaron con la fase orgánica, se lavaron de forma secuencial con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* a un residuo crudo. Este residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 10:90 hasta 30:70) para

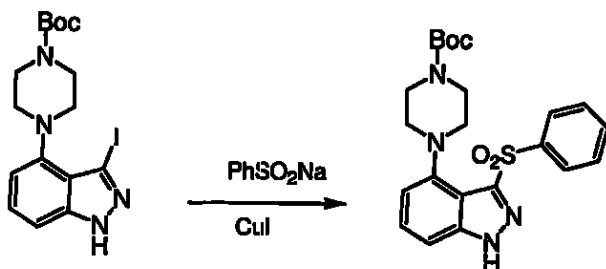
proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo ligero, 12.3 g (rendimiento 57%), identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 104

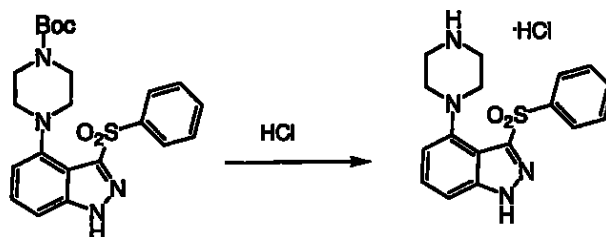
Preparación de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-yodo-1H-indazol



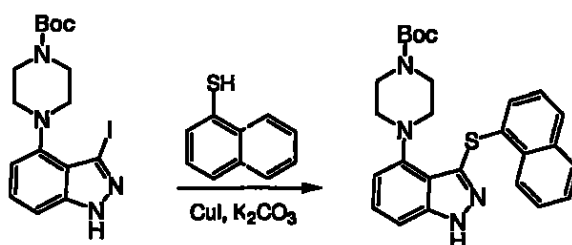
Una solución de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-1H-indazol (5.00 g, 16.5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida, se trató con hidróxido de potasio en polvo (1.85 g, 33.07 mmol) y yodo (4.61 g, 18.2 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se diluyó con acetato de etilo y se enfrió con metabisulfito de sodio acuoso al 15%. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos y la fase orgánica se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para dar un sólido crudo. Este sólido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo 10:90 hasta 15:85 hasta 20:80) para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo, 2.40 g (rendimiento 35%) identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 105Preparación de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol

Una mezcla de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-yodo-1H-indazol (0.110 g, 0.257 mmol), bencensulfonato de sodio (0.068 g, 0.411 mmol), yoduro de cobre (I) (0.073 g, 0.386 mmol) y N,N-dimetilformamida se agregó a un tubo de prueba de tapa roscada con septo revestido de Teflón. El tubo es evacuado y llenado posteriormente con argón. Este procedimiento se repitió dos veces, después el tubo se calentó a 125°C por 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se dividió entre acetato de etilo y agua y se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeácea. Lo filtrado se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. El material crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 40:60) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarillo pálida, 0.022 g (rendimiento al 18%), identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 106Preparación de clorhidrato de 3-(fenilsulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indazol

Una solución de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol (0.022 g, 0.050 mmol) en metanol, se trató con 2M de una solución de HCl en éter (0.4 mL), se calentó a temperatura de reflujo por 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió nuevamente en metanol y se concentró. La repetición de este procedimiento tres veces más proporcionó el producto del título como un sólido blanco, 0.009 g (rendimiento al 40%), identificado por RMN y análisis espectral de masas.

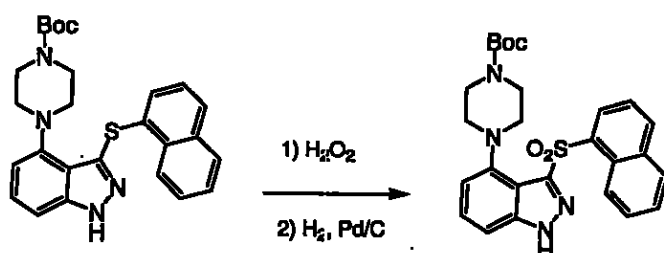
EJEMPLO 107Preparación de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(1-naftiltio)-1H-indazol

Una mezcla de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-yodo-1H-indazol (0.068 g, 0.159 mmol), yoduro de cobre

(I) (0.005 g, 0.024 mmol) y carbonato de potasio (0.044 g, 0.318 mmol), se agregó a un tubo de tapa roscada con un septo revestido de Teflón. El tubo se evacuó y llenó posteriormente con argón y este procedimiento se repitió dos veces más. La mezcla de reacción se trató de forma secuencial con 2-propanol (1.5 mL), etilen glicol (1.9 mL, 0.318 mmol) y 1-naftalentiol (0.051 g, 0.318 mmol), se calentó a 130°-140°C por 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra diatomeácea. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 40:60) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro, 0.033 g (rendimiento al 45%), identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 108

Preparación de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol

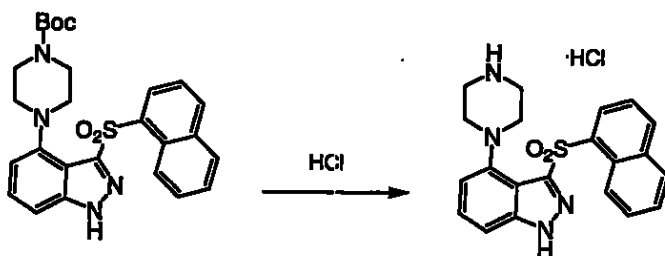


Una solución agitada de 4-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(1-naftiltio)-1H-indazol (0.030 g, 0.065 mmol) en ácido acético glacial, se trató con peróxido de hidrógeno acuoso al 35% (0.127 g, 1.30 mmol) se

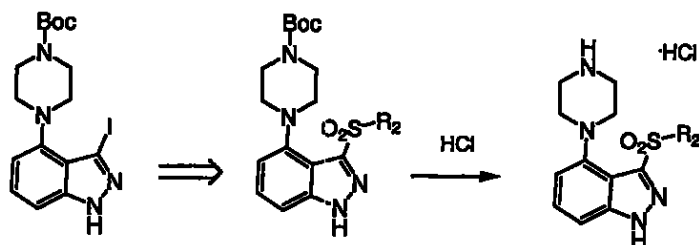
agitó por 24 horas, se enfrió con una solución de metabisulfito de sodio acuoso al 10% (1 mL) y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se agregó directamente a una suspensión de paladio al 10% en carbono (3 mg) en metanol (10 mL) y la mezcla se agitó en un hidrogenador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno a 40 psi por 2 horas y se filtró a través de tierra diatomeácea. Lo filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del material crudo resultante por cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 30:70) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro, 0.011 g (rendimiento al 35%), identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 109

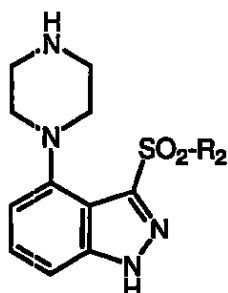
Preparación de clorhidrato de 3-(1-naftilsulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indazol



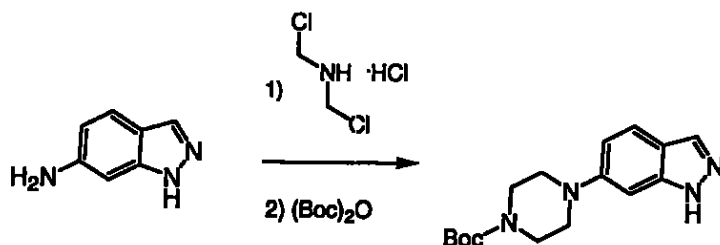
Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 106, entes documento anteriormente y empleando 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol como sustrato, el producto del título es obtenido como un sólido amarillo ligero (rendimiento 74%), pf 220°C desc, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLOS 110-114Preparación de derivados de clorhidrato de 3-(arilsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indazol

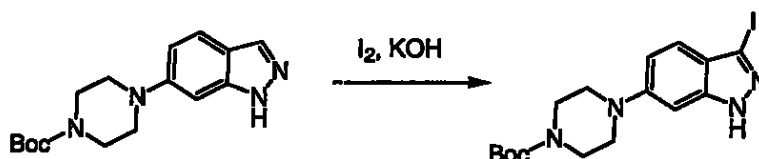
Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 102-109 en este documento anteriormente y empleando el ariltiol o arilsulfonato apropiado, los compuestos mostrados en la Tabla III se obtienen e identifican por RMN y análisis espectral de masas.

TABLA III

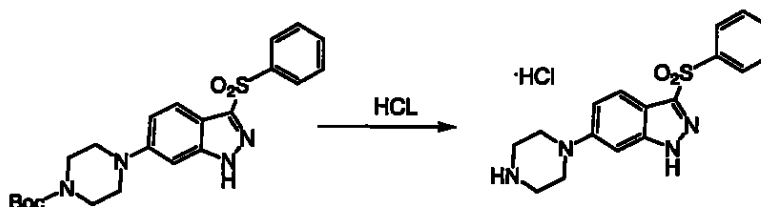
Ejem. No.	R ₂	Pf °C
110	4-metilfenilo	190-192
111	4-clorofenilo	230 desc
112	3-fluorofenilo	180-183
113	4-metoxifenilo	178-182
114	2-naftilo	200-202

EJEMPLO 115Preparación de 6-[4-*t*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-1H-indazol

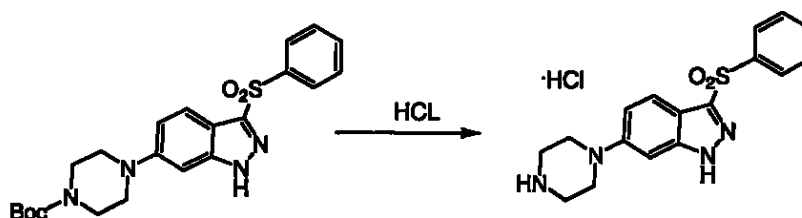
Una solución agitada de 6-aminoindazol (13.3. g, 100 mmol) en *n*-butanol se trató con clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (28.6 g, 160 mmol) y carbonato de potasio (34.6 g, 250 mmol), se calentó a temperatura de reflujo por 72 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Una solución agitada del material crudo resultante en 1,4-dioxano a 0°C se trató con 1N de una solución de hidróxido de sodio (200 mL) y di-*tert*-butildicarbonato (34.9 g, 160 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 24 horas y se concentró *in vacuo* para dar un aceite crudo. Este aceite se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. La purificación adicional de este residuo resultante por cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 40:60) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro, 11.5 g (rendimiento al 38%) identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 116Preparación de 6-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-yodo-1H-indazol

Una solución agitada de 6-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-1H-indazol (7.20 g, 23.8 mmol) en N,N-dimetilformamida a 0°C se trató con hidróxido de potasio en polvo (5.40 g, 95.4 mmol) seguido por la adición por goteo de una solución de yodo (10.9 g, 42.9 mmol) en N,N-dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se diluyó con acetato de etilo y se enfrió rápidamente con una solución de metabisulfito de sodio acuoso al 10%. La fase se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron con fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo. El material crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 30:70) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 11.5 g (rendimiento al 38%) identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 117Preparación de 6-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 105 en este documento anteriormente y empleando 6-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-yodo-1H-indazol y bencensulfonato de sodio, se proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora (rendimiento al 80%) identificado por RMN y análisis espectral de masas.

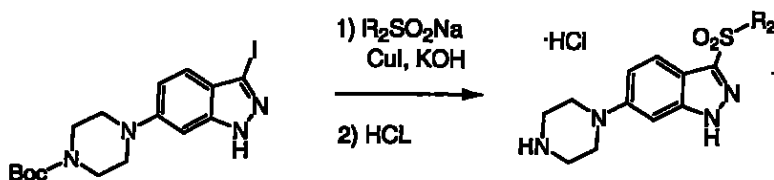
EJEMPLO 118Preparación de clorhidrato de 3-(fenilsulfonil)-6-piperazin-1-il-1H-indazol

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 106 en este documento anteriormente y empleando 6-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol como sustrato, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blancuzco (rendimiento al 81%), identificado por RMN

y análisis espectral de masas.

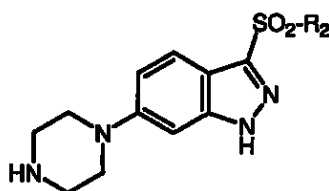
EJEMPLOS 119-124

Preparación de compuestos de clorhidrato de 3-(arilsulfonyl)-6-piperazin-1-il-1H-indazol

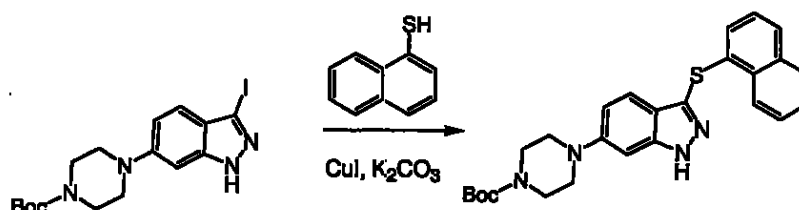


Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 117 y 118 en este documento anteriormente y empleando el arilsulfinato apropiado, los compuestos mostrados en la Tabla IV se obtienen e identifican por RMN y análisis espectral de masas.

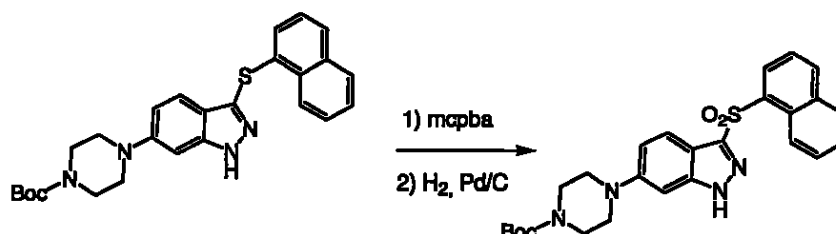
TABLA IV



No. Ejem.	R_2	pf °C
119	4-metilfenilo	172-175
120	4-(trifluorometil)fenilo	189-191
121	4-clorofenilo	175-178
122	3-fluorofenilo	260 desc
123	4-metoxifenilo	165-170
124	2-naftilo	260 desc

EJEMPLO 125Preparación de 6-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(1-naftiltio)-1H-indazol

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 107 en este documento anteriormente y empleando 6-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-yodo-1H-indazol como sustrato, el compuesto del título es obtenido como un aceite incoloro (rendimiento al 78%), identificado por RMN y análisis espectral de masas.

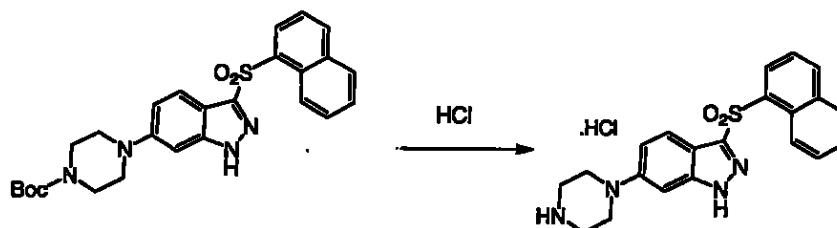
EJEMPLO 126Preparación de 6-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol

Una solución agitada de 6-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(1-naftiltio)-1H-indazol (0.240 g, 0.521 mmol) en cloruro de metileno se trató con ácido metacloroperoxibenzóico (mcpba) (77% puro, 0.350 g, 1.56 mmol) y bicarbonato de sodio (0.219 g, 2.61 mmol), se agitó a

temperatura ambiente por 16 horas y se dividió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos y la fase orgánica se combinaron, se lavaron de forma secuencial con una solución de bicarbonato de sodio acuoso al 10% y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para dar un aceite crudo. Este aceite se agregó a una suspensión de paladio al 10% en carbono (40 mg) en metanol y se sacudió en un hidrogenador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno a 40 psi por 2 horas y se filtró a través de tierra diatomeácea. Lo filtrado se concentró *in vacuo*. El material crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro, 0.106 g (rendimiento al 41%), identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 127

Preparación de clorhidrato de 3-(1-naftilsulfonil)-6-piperazin-1-il-1H-indazol



Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 106 en este documento anteriormente y empleando 6-[4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(1-naftilsulfonil)-1H-

indazol como sustrato, el producto del título es obtenido como un sólido blanco (rendimiento al 98%), pf 205-210°C, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

EJEMPLO 128

Evaluación comparativa de Afinidad de enlace de 5-HT6 de los Compuestos de Prueba

La afinidad de los compuestos de prueba para el receptor de 5-HT6 de serotonina es evaluada en la siguiente manera. Las células Hela cultivadas que expresan receptores 5-HT6 clonados humanos se cosecharon y centrifugaron a baja velocidad (1,000 x g) por 10.0 minutos para remover el medio de cultivo. Las células cosechadas se suspendieron en volumen medio de solución salina amortiguada de fosfato fisiológico y se centrifugaron nuevamente a la misma velocidad. Esta operación se repitió. Las células colectadas después se homogenizaron en diez volúmenes de 50 mM de Tris.HCl (pH 7.4) y 0.5 mM de EDTA. Lo homogenizado se centrifugó a 40,000 x g por 30.0 minutos y lo precipitado se colectó. La pelletilla obtenida se suspendió nuevamente en 10 volúmenes de amortiguador Tris.HCl y se centrifugó nuevamente a la misma velocidad. La pelletilla final se suspendió en un volumen pequeño de amortiguador Tris.HCl y se determinó en contenido de proteína en tejido en alícuotas de 10-25 µl volúmenes. Se usó Albúmina de Suero de Bovino como el estándar en la determinación de la proteína de conformidad con el método descrito en Lowry et al.,

J. Biol. Chem., 193:265 (1951). El volumen de las membranas celulares suspendidas se ajustó para dar una concentración de proteína de tejido de 1.0 mg/ml de suspensión. La suspensión de membrana preparada (concentrada 10 veces) es sometida a alícuotas en volúmenes de 1.0 ml y almacenada a -70°C hasta que se usó en experimentos de enlace subsecuentes.

Los experimentos de enlace se realizaron en un formato de placa microtituladora de 96 cavidades, en un volumen total de 200 μl . A cada cavidad se agregó la siguiente mezcla: 80.0 μl de amortiguador de incubación elaborado en 50 mM de amortiguador Tris.HCl (pH 7.4) que contiene 10.0 mM de MgCl_2 y 0.5 mM de EDTA y 20 μl de $[^3\text{H}]$ -LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, disponible de Amersham Life Science), 3.0 nM. La constante de disociación K_D del $[^3\text{H}]$ LSD en el receptor de 5-HT₆ de serotonina humano es 2.9 nM, como se determina por el enlace de saturación con concentraciones incrementadas de $[^3\text{H}]$ LSD. La reacción es iniciada por la adición final de 100.0 μl de suspensión de tejido. El enlace no específico es medido en la presencia de 10.0 μM de metiotepina. Los compuestos de prueba se agregaron en 20.0 μl de volumen.

La reacción se dejó proseguir en la oscuridad por 120 minutos a temperatura ambiente, tiempo en el cual, el complejo del receptor del ligando unido se filtró completamente en un unifiltro de 96 cavidades con una Cosechadora Packard Filtermate® 196. El complejo unido

retenido en el disco del filtro se dejó secar con aire y la radioactividad se midió en un Packard TopCount® equipado con seis detectores fotomultiplicadores, después de la adición de 40.0 µl de escintilante Microscint ®-20 cada uno de cavidad poco profunda. La placa unifiltro se selló por calor y se cuantificó en un PackardTopCount® con una eficiencia de tritio de 31.0%.

El enlace específico para el receptor de 5-HT6 se define como la radioactividad total unida menos la cantidad unida en la presencia de 10.0 µM de metiotepina sin etiquetar. El enlace en la presencia de concentraciones variantes del compuesto de prueba es expresada como un porcentaje de enlace específico en la ausencia del compuesto de prueba. Los resultados se trazan como % de logaritmo contra la concentración logaritmo del compuesto de prueba. El análisis de regresión no lineal de puntos de datos con un programa asistido por computadora Prism®, proporciona tanto el valor IC₅₀ como el K_i de los compuestos de prueba con límites de confianza del 95%.

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

$$\begin{aligned} & B_0 - NSB \\ \% \text{ de inhibición} &= (1 - \frac{B_0 - NSB}{TB - NSB}) 100 \\ & TB - NSB \end{aligned}$$

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

De manera alternativa, una regresión lineal de los puntos de datos es trazada, a partir de la cual se determinó el valor IC_{50} y el valor K_i en base a la siguiente ecuación:

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

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

Usando este ensayo, el % de inhibición y valores K_i se determinan y comparan a aquellos valores obtenidos por compuestos representativos conocidos por demostrar el enlace al receptor de 5-HT₆. Los datos se muestran en la Tabla V, abajo.

TABLA V

Ejem. No.	Enlace 5-HT6 Ki (nM)	% de inhibición a 1μM
4	86	--
5	--	53
7	113	--
8	399	--
9	97	--
10	224	--
11	--	67
12	64	--
13	2	--
14	1	--
15	2	--
16	13	--
17	7	--
18	6	--
19	2	--
20	--	63
21	--	22
22	--	25
23	--	5
24	--	23
25	--	74
26	--	8
27	--	13
28	136	--
29	--	24
30	--	30
31	3	--
32	18	--
33	19	--
34	135	--

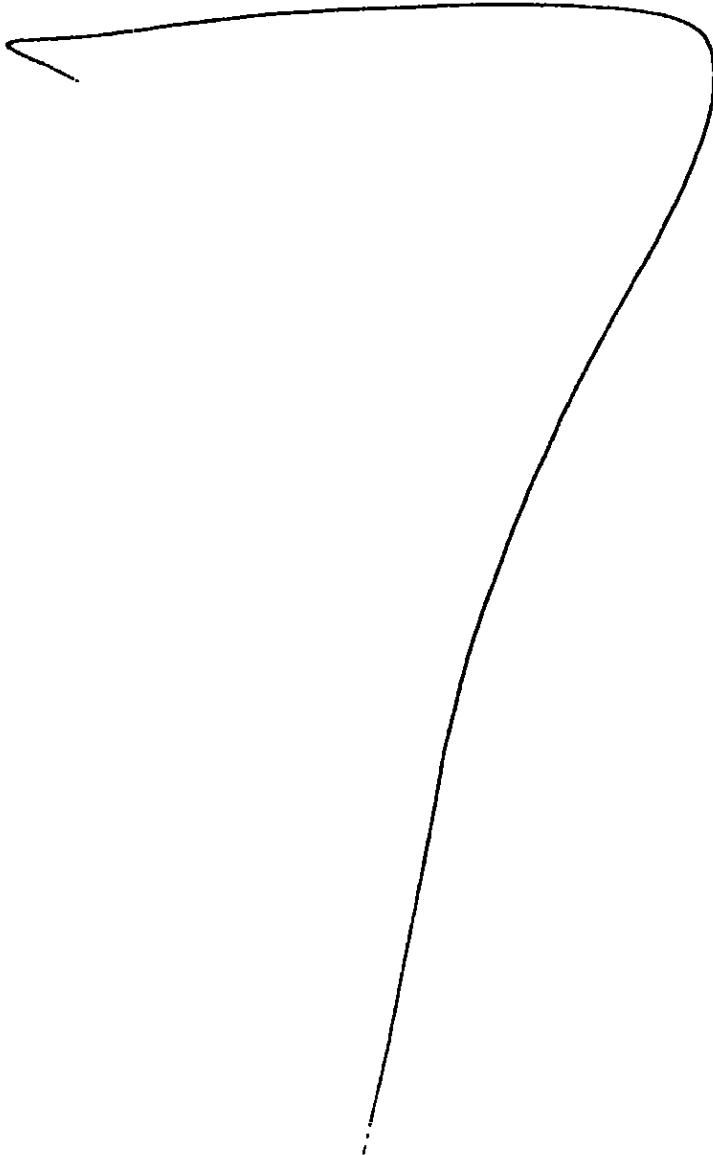
TABLA V, cont.

<u>Ejem. No.</u>	<u>Enlace 5-HT6 KI (nM)</u>	<u>% de inhibición a 1μM</u>
35	38	--
36	20	--
37	4	--
38	73	--
39	69	--
40	62	--
41	13	--
42	117	--
43	3	--
44	--	67
45	2	--
46	2	--
47	2	--
48	4	--
49	6	--
50	2	--
51	1	--
52	2	--
53	1	--
54	8	--
55	1	--
56	5	--
58	3	--
59	2	--
60	5	--
63	1	--
64	12	--
65	4	--
66	1	--

TABLA V (cont.)

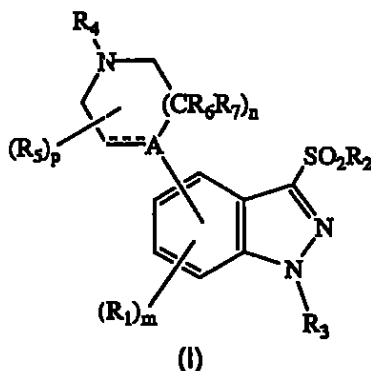
Ejem. No.	Enlace 5-HT6 KI (nM)	% de Inhibición a 1 μ M
67	8	--
68	14	--
69	28	--
70	3	--
71	4	--
72	2	--
74	26	--
77	2	--
80	62	--
81	7	--
83	4	--
85	10	--
86	1	--
89	10	--
91	6	--
92	1	--
97	12	--
98	22	--
99	20	--
100	5	--
101	5	--

Ejemplos Comparativos	Enlace de 5-HT6 K _i (nM)
Clozapina	6.0
Loxapina	41.4
Bromocriptina	23.0
Metiotepina	8.3
Mianserina	44.2
Olanzepina	19.5



REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



caracterizado porque

A es C, CR₈ o N;

R₁ es H, halógeno, CN, COR₉, OCO₂R₁₀, CO₂R₁₁, CONR₁₂R₁₃, SO_xR₁₄, NR₁₅R₁₆, OR₁₇ o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₂ es un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 elementos opcionalmente sustituido que tiene un átomo N en el puente principal y opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O ó S;

R₃ es H o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₄ es H o un grupo alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇ cada uno opcionalmente sustituido;

R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H o un grupo

alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇ cada uno opcionalmente sustituido;

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

n es un número entero de 1 ó 2;

R₈ es H, OH o un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₇ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₂, R₁₃, R₁₅ y R₁₆ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido ó R₁₂ y R₁₃ ó R₁₅ y R₁₆ pueden ser tomados junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 elementos que opcionalmente contienen otro heteroátomo seleccionado de O, NR₁₈ o SO_x;

R₁₄ es un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₈ es H o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

X es 0 ó un número entero de 1 ó 2; y

--- representa un enlace sencillo o un enlace doble; o

los estereoisómeros de los mismos o las sales de los mismos

farmacéuticamente aceptables.

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

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R_4 es H o un grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

4. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_2 es un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

5. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el anillo azacíclico de 6 ó 7 elementos está unido al indazol en la posición 5 ó 7.

6. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque A es N.

7. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R_3 se selecciona de hidrógeno, fenilo y alquilo C_1-C_4 el cual puede ser sustituido por fenilo opcionalmente sustituido.

8. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque m es 1 y R_1 es hidrógeno o halógeno.

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

5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(1-naftilsulfonil)-1H-

indazol;

3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

1-(3-clorobencil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol;

7-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;
5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-5-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;
5-piperazin-1-il-3-[(3-cianofenil)sulfonil]-1H-indazol;

7-(4-metilpiperazin-1-il)-3-[(2-etilfenil)sulfonil]-1H-indazol;

3-(1-naftilsulfonil)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol;

5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(2-naftilsulfonil)-1H-indazol;

3-[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-5-piperazin-1-

il-1H-indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

1-fenil-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

1-fenil-3-(fenilsulfonil)-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol;

7-piperazin-1-il-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-indazol;

3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-7-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-[(2-clorofenil)sulfonil]-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(4-aminofenil)sulfonil]-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol;

5-piperazin-1-il-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-indazol;

3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-[(2-clorofenil)sulfonil]-5-(4-propilpiperazin-1-il)-1H-indazol;

3-[(4-aminofenil)sulfonil]-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

5-fluoro-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indazol;

4-cloro-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

7-fluoro-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

6-fluoro-3-(fenilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

6-(4-fenetilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

6-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

3-(fenilsulfonil)-6-piperazin-1-il-1H-indazol;

4-piperazin-1-il-3-(fenilsulfonil)-1H-indazol;

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

indazol;

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

indazol;

3-(fenilsulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indazol;

3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5-piperidin-1-il-1H-

indazol;

3-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-7-piperidin-1-il-1H-

indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-5-piperidin-1-il-1H-

indazol;

3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-5-piperidin-1-il-1H-

indazol;

1-metil-3-(fenilsulfonil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)-

1H-indazol;

3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-7-piperidin-1-il-1H-

indazol;

3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-5-piperidin-1-il-1H-

indazol;

3-(fenilsulfonil)-5-piperidin-1-il-1H-indazol;

1-metil-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-7-piperidin-1-

il-1H-indazol;

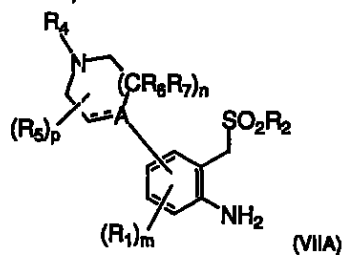
3-(fenilsulfonil)-7-piperidin-1-il-1H-indazol;

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

10. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I como se reivindica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un estereoisómero del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

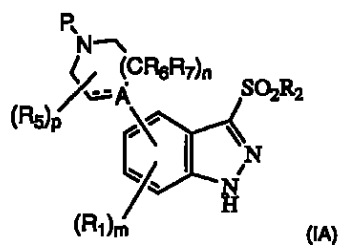
11. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende uno de los siguientes

(a) someter a diazotización y ciclización un compuesto de fórmula (VIIA):



en donde en la línea punteada, m, n, p, A, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en la reivindicación 1, por ejemplo, con NaNO₂/ácido para dar un compuesto de fórmula (I) en donde R₃ es hidrógeno, o

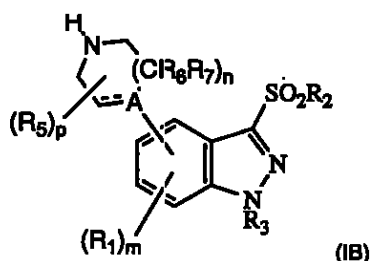
(b) someter a alquilación o arilación un compuesto protector de fórmula (IA)



en donde en la línea punteada, m, n, p, A, R₁, R₂,

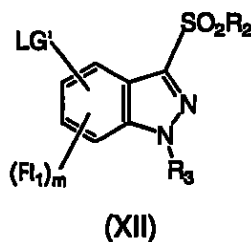
R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en la reivindicación 1 y P es un grupo protector o R_4 , en donde R_4 es como se define en la reivindicación 1 con excepción de hidrógeno, con un agente de alquilación o arilación de fórmula R_3 -LG, en donde LG es un grupo saliente y R_3 es un grupo alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_7 , arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; y si se requiere remover el grupo protector, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R_3 es un grupo alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_7 , arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; o

(c) someter a alquilación un compuesto de fórmula (IB)

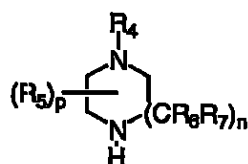


en donde en la línea punteada, m, n, p, A, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en la reivindicación 1, con un agente de alquilación de fórmula R_4 -LG, en donde LG es un grupo saliente y R_4 es un grupo alquilo C_1 - C_6 o cicloalquilo C_3 - C_7 , cada uno opcionalmente sustituido, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R_4 es un grupo alquilo C_1 - C_6 o cicloalquilo C_3 - C_7 , cada uno opcionalmente sustituido; o

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII):



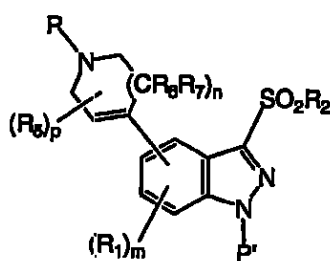
en donde m , R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la reivindicación 1, y LG' es un grupo saliente tal como Cl, Br, I o un grupo hidroxilo activado tal como triflato, con un compuesto de fórmula (V):



(V)

en donde n , p , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en la reivindicación 1, en la presencia de un catalizador, por ejemplo, un catalizador de paladio o níquel, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I); o

(e) someter a reducción un compuesto de fórmula (XII):

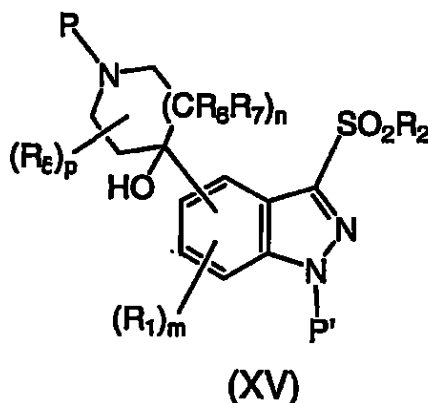


(XVI)

en donde m , n , p , R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en la reivindicación 1, P es un grupo protector ó R_4 como se define en la reivindicación 1 y P' es un grupo protector o R_3 como se define en la reivindicación 1, si se requiere remover cualquier grupo protector, para dar un

compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde A es CH; o

(f) someter a acidificación un compuesto de fórmula (XII):



en donde m, n, p, R₁, R₂, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en la reivindicación 1, P es un grupo protector o R₄ como se define en la reivindicación 1 y P' es un grupo protector o R₃ como se define en la reivindicación 1, si se requiere remover cualquier grupo protector, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde A es C y ---- representa un enlace doble; o

(g) convertir un compuesto básico de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, a una sal del mismo de adición ácida o viceversa; o

(h) separar un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I) a partir de una mezcla del mismo.