

0.1



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Patentes y Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06127030

54. TITULO: "METABOLITOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGADOS 5-HIDROXITRIPTAMINA-6"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: CO7D 417/12

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., 19 de Diciembre de 2006

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-127030-00000-0000

Fec: 2006-12-19 18:19:46 Dep. 2000 NUECREACIONES acción

Tra. 11 PATENTE/MI

Ere: 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 98

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Alvaro Correa Ordoñez

Dirección: Avenida 82 No. 10-82 Piso 8

Teléfono: 634 1500

Fax: 378 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

78.143.386 de

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: WANG, Youchun/SHAW, Chia-Cheng/BERNOTAS, Ronald Charles/WANG, Chung-Chiao Paul/CAI, Ping/WANG, Zhi
Dirección: 1100 rue Goulet, Apt. 101, St. Laurent, Quebec, H4R2C8, Canada; 730 Saint Germain, Ville Saint Laurent, Quebec H4L3R5, Canada; 908 Morgan Drive, Royersford, Pennsylvania 19468, Estados Unidos; 12 Allen Court, Plainboro, New Jersey 08536, Estados Unidos; One Christie Drive, New City, New York 10956, Estados Unidos; 133 Margaret Lane, Malvern, Pennsylvania 19355, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: Chino, Canadienses, Estadounidenses, Estadounidenses, Estadounidenses y Chino, respectivamente

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/021852

Fecha 21/08/05

Publicación Internacional No. WO 2006/02125

Fecha 05/01/06

⑥

Título (54)

METABOLITOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS 5-HIDROXITRIPTAMINA-8

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 417/12, 417/14, A16K 31/4045, A61P 25/28

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

23/06/2004

(31) Número de Solicitud

80/582,290 ✓

⑨

Comprobante de pago No. 06-83081

Fecha 5-DIC-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

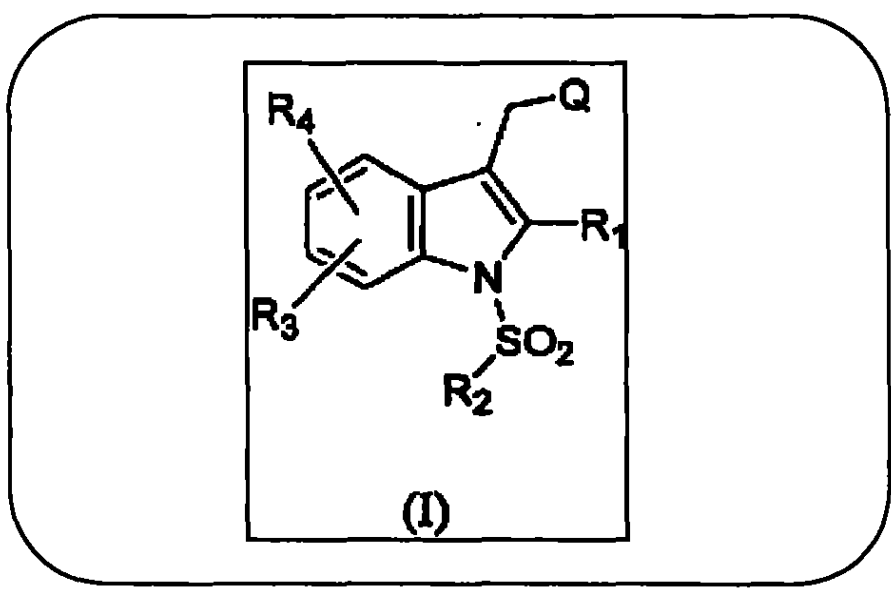
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, al fuere el caso
- ☒ 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, dibujos)
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, reporte de búsqueda internacional, opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: Alvaro Correa Ordoñez

FIRMA: 

C.C. 79.143.368 de Usaquén

T.P. 20281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-127030-00000-0000
 Fea: 2006-12-19 18:19:48 Dep. 2020 NUECREACIONES
 TRL 11 PATENTEYS
 ENE 370 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folios: 98

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 93,061
 FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
ORLANDO LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	17247015	05/12/2006	62,126,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



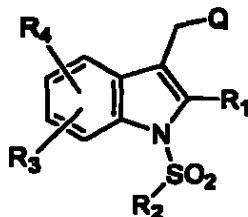
(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/002125 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 417/12, 417/14, A61K 31/4045, A61P 25/28
- (21) International Application Number: PCT/US2005/021852
- (22) International Filing Date: 21 June 2005 (21.06.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/582,290 23 June 2004 (23.06.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): WANG, Youchu [CN/CA]; 1100 rue Goulet, Apt. 101, Saint-Laurent, Québec H4R 2C6 (CA). SHAW, Chia-Cheng [CA/CA]; 730 Saint Germain, Ville Saint-Laurent, Québec H4L 3R5 (CA). BERNOTAS, Ronald Charles [US/US]; 908 Morgan Drive, Royersford, Pennsylvania 19468 (US). WANG, Chung-Chlee Paul [US/US]; 12 Allen Court, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). CAI, Ping [US/US]; One Christie Drive, New City, New York 10956 (US). WANG, Zhi [CN/US]; 133 Margaret Lane, Malvern, Pennsylvania 19355 (US).
- (74) Agent: LENCES, Barbara, L.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, 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
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INDOLYLALKYLAMINE METABOLITES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS



(I)

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

WO 2006/002125 A1

INDOLYLALKYLAMINE METABOLITES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS

This invention relates to indolylalkylamine metabolites as 5-
5 hydroxytryptamine-6 ligands, to pharmaceutical compositions containing them, to
methods of treatment using them, and to methods of determining the metabolism of
(1-arylsulfonyl-1H-indol-3-yl)ethylamine derivatives using them.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Various central nervous system disorders such as anxiety, depression, motor
disorders, etc., are believed to involve a disturbance of the neurotransmitter 5-
hydroxytryptamine (5-HT) or serotonin. Serotonin is localized in the central and
peripheral nervous systems and is known to affect many types of conditions including
15 psychiatric disorders, motor activity, feeding behavior, sexual activity, and
neuroendocrine regulation among others. The effects of serotonin are regulated by
the various 5-HT receptor subtypes. Known 5-HT receptors include the 5-HT1 family
(e.g. 5-HT1A), the 5-HT2 family (e.g. 5-HT2A), 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 and 5-
HT7 subtypes.

20 The human 5-hydroxytryptamine-6 (5-HT6) receptor subtype has been
cloned, and the extensive distribution of its mRNA has been reported. Highest levels
of 5-HT6 receptor mRNA have been observed in the olfactory tubercle, the striatum,
nucleus accumbens, dentate gyrus and CA1, CA2 and CA3 regions of the
hippocampus. Lower levels of 5-HT6 receptor mRNA are seen in the granular layer
25 of the cerebellum, several diencephalic nuclei, amygdala and in the cortex. Northern
blots have revealed that 5-HT6 receptor mRNA appears to be exclusively present in
the brain, with little evidence for its presence in peripheral tissues. The high affinity
of a number of antipsychotic agents for the 5-HT6 receptor, in addition to its mRNA
localization *in striatum*, olfactory tubercle and nucleus accumbens suggests that
30 some of the clinical actions of these compounds may be mediated through this
receptor. Therefore, 5-HT6 receptor ligands are believed to be of potential use in the
treatment of certain CNS disorders such as anxiety, depression, epilepsy, obsessive
compulsive disorder, attention deficit disorder, migraine, cognitive memory
enhancement (e.g. for the treatment of Alzheimer's disease), sleep disorders, feeding

disorders (e.g. anorexia or bulimia), neurodegenerative disorders (e.g. stroke or head trauma), panic attacks, withdrawal from drug abuse (e.g. cocaine, ethanol, nicotine or benzodiazepines), schizophrenia, or the like; or in the treatment of certain gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome.

5 Indolylalkylamine derivatives such as those described in patent application publication US2003-0171353A-1 are potent and selective 5-HT₆ ligands. Until now, metabolites of said indolylalkylamine derivatives have not been identified, isolated, purified or synthesized.

10 Therefore, it is an object of this invention to provide compounds which are metabolites of indolylalkylamine 5-HT₆ ligands and which are useful as therapeutic agents in the treatment of a variety of central nervous system disorders related to or affected by the 5-HT₆ receptor.

15 It is another object of this invention to provide therapeutic methods and pharmaceutical compositions useful for the treatment of central nervous system disorders that are alleviated by 5-HT₆ ligands.

It is a further object of this invention to provide a method to determine the metabolism of an indolylalkylamine derivative.

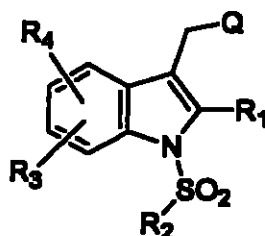
These and other objects and features of the invention will become more apparent by the detailed description set forth hereinbelow.

20

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of formula I

25



(I)

wherein

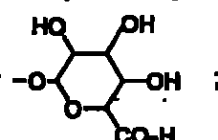
Q is CO_2R_5 or $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{COR}_7$;

R_1 is H or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

5 R_2 is an aryl or heteroaryl group each optionally substituted 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;

10 R_3 and R_4 are each independently H, halogen, CN, OCO_2R_5 , CO_2R_5 , $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{CNR}_{12}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, SO_mR_{15} , $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, OR_{18} , COR_{19} or a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R_5 and R_6 are each independently H or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

R_7 is $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl or  ;

m is 0 or an integer of 1 or 2;

15 R_5 , R_6 , R_{15} and R_{19} are each independently H or a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

20 R_{10} , R_{11} and R_{16} are each independently H or a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; or R_{10} and R_{11} 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, N or S; and

25 R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{16} and R_{17} are each independently H or a $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; or R_{13} and R_{14} or R_{16} and R_{17} 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, N or S; or

a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

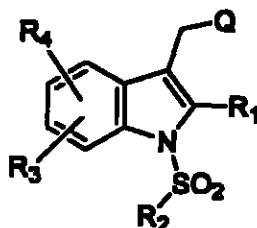
30 The present invention also provides methods and compositions useful for the therapeutic treatment of central nervous system disorders related to or affected by the 5-HT₆ receptor and a method to determine the metabolism of an indolylalkylamine derivative.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The ability of the 5-hydroxytryptamine-6 (5-HT₆) receptor to bind a wide range of therapeutic compounds used in psychiatry, coupled with its intriguing distribution in the brain has stimulated significant interest in new compounds which are capable of interacting with or affecting said receptor. Significant efforts are being made to understand the possible role of the 5-HT₆ receptor in psychiatry, cognitive dysfunction, motor function and control, memory, mood and the like. To that end, compounds which demonstrate a binding affinity for the 5-HT₆ receptor are earnestly sought as potential therapeutic agents in the treatment of central nervous system disorders, for example see C. Reavill and D. C. Rogers, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd.

Indolylalkylamine derivatives having a potent and selective binding affinity for the 5-HT₆ receptor and their preparation are described in patent application publication US2003-0171353A-1, incorporated herein by reference thereto. Until now, metabolites of said indolylalkylamine derivatives have not been identified, isolated, purified or synthesized.

Surprisingly, it has now been found that compounds of formula I are metabolites of indolylalkylamine 5-HT₆ derivatives. Advantageously, said formula I compounds may be used as effective therapeutic agents for the treatment of central nervous system (CNS) disorders associated with or affected by the 5-HT₆ receptor. Accordingly, the present invention provides a compound of formula I



(I)

25

wherein

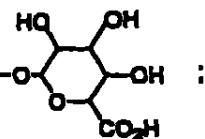
Q is CO₂R₆ or CH₂NR₆COR₇;

R₁ is H or C₁-C₆alkyl;

R_2 is an aryl or heteroaryl group each optionally substituted 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;

5 R_3 and R_4 are each independently H, halogen, CN, OCO_2R_5 , CO_2R_5 , $\text{CONR}_{10}R_{11}$, $\text{CNR}_{12}\text{NR}_{13}R_{14}$, SO_mR_{15} , $\text{NR}_{16}R_{17}$, OR_{18} , COR_{19} or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R_5 and R_6 are each independently H or C_1 - C_6 alkyl;

10 R_7 is C_1 - C_6 alkyl or  ;

m is 0 or an integer of 1 or 2;

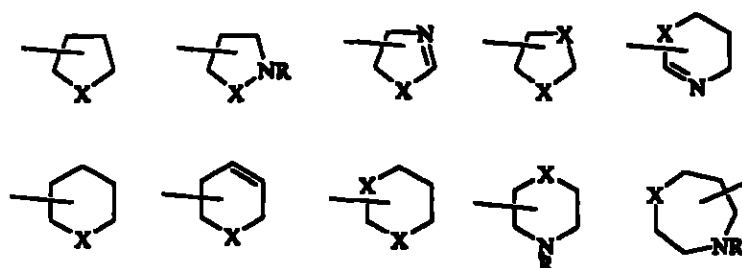
R_8 , R_9 , R_{10} and R_{11} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

15 R_{10} , R_{11} and R_{18} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; or R_{10} and R_{11} 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, N or S; and

20 R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{16} and R_{17} are each independently H or a C_1 - C_4 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; or R_{13} and R_{14} or R_{16} and R_{17} 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, N or S; or

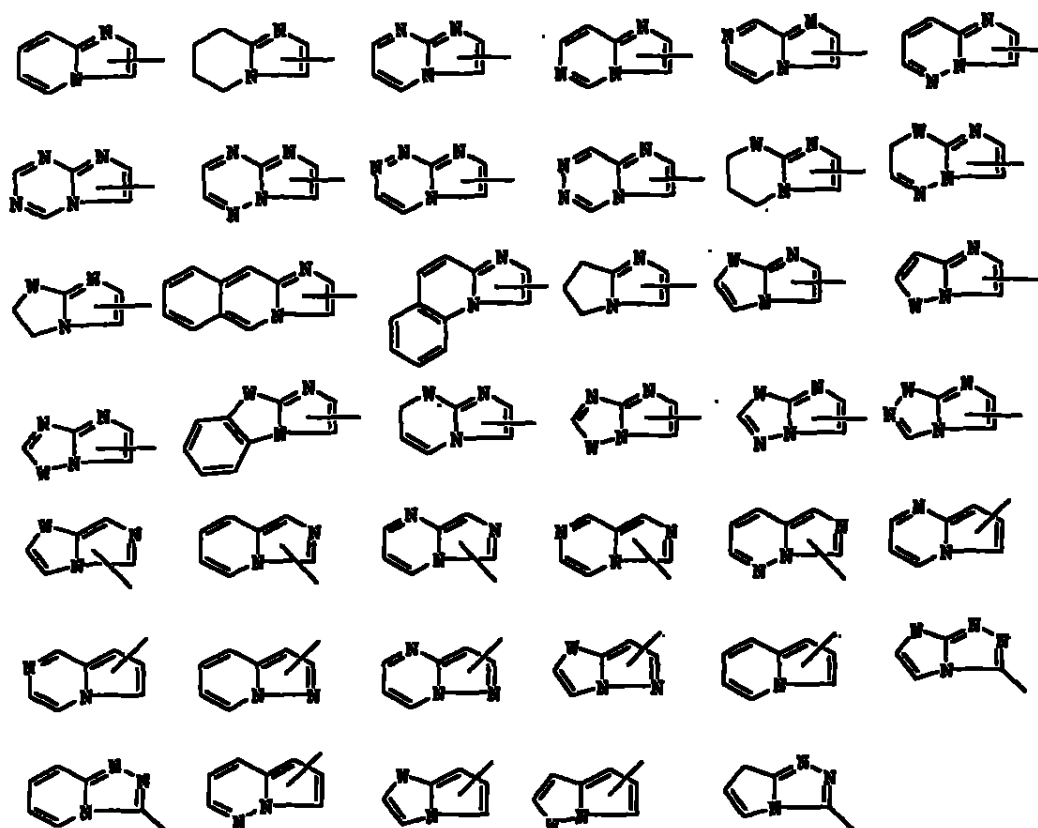
25 a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

As used in the specification and claims, the term halogen designates Br, Cl, I or F. The term cycloheteroalkyl designates a five- to seven-membered cycloalkyl ring system containing 1 or 2 heteroatoms, which may be the same or different, selected from N, O or S and optionally containing one double bond. Exemplary of
30 the cycloheteroalkyl ring systems included in the term as designated herein are the following rings wherein X is NR, O or S; and R is H or an optional substituent as described hereinbelow:



Similarly, as used in the specification and claims, the term heteroaryl designates a five- to ten-membered aromatic ring system containing 1, 2 or 3
 5 heteroatoms, which may be the same or different, selected from N, O or S. Such heteroaryl ring systems include pyrrolyl, azoly, oxazoly, thiazoly, imidazoly, furyl, thienyl, quinoliny, isoquinoliny, indolyl, benzothienyl, benzofuranyl, benzisoxazoly or the like. The term aryl designates a carbocyclic aromatic ring system e.g. of 6-14 carbon atoms, such as phenyl, naphthyl, anthracenyl or the like. The term haloalkyl
 10 as used herein designates a C_nH_{2n+1} group having from one to $2n+1$ halogen atoms which may be the same or different and the term haloalkoxy as used herein designates an OC_nH_{2n+1} group having from one to $2n+1$ halogen atoms which may be the same or different.

Exemplary of the 8- to 13-membered bicyclic or tricyclic ring systems having a
 15 N atom at a bridgehead and optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms selected from N, O or S included in the term as designated herein are the following ring systems wherein W is NR, O or S; and R is H or an optional substituent as described hereinbelow:



- In the specification and claims, when the terms C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_7 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl or 8- to 13-membered bicyclic or tricyclic ring system having a N atom at the bridgehead are designated as being optionally substituted, the substituent groups which are optionally present may be one or more, e.g. two or three, the same or different of those customarily employed in the development of pharmaceutical compounds or the modification of such compounds to influence their structure/activity, persistence, absorption, stability or other beneficial property. Specific examples of such substituents include halogen atoms, nitro, cyano, thiocyanato, cyanato, hydroxyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, formyl, alkoxycarbonyl, carboxyl, alkanoyl, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, carbamoyl, alkylamido, phenyl, phenoxy, benzyl, benzyloxy, heteroaryl, cycloheteroalkyl or cycloalkyl groups, preferably halogen atoms or C_1 - C_6 alkyl groups. Typically, 0-3 substituents, the same or different, may

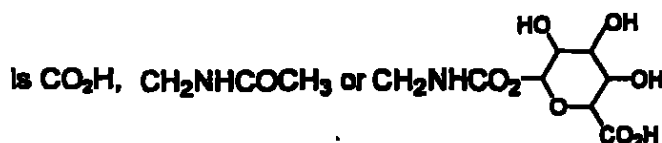
be present. When any of the foregoing substituents represents or contains an alkyl substituent group e.g. alkoxy, alkanoyl, this may be linear or branched and may contain up to 12, preferably up to 8, more preferably up to 4 carbon atoms.

Pharmaceutically acceptable salts may be any acid addition salt formed by a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable acid such as phosphoric, sulfuric, hydrochloric, hydrobromic, citric, maleic, malonic, mandelic, succinic, fumaric, acetic, lactic, nitric, sulfonic, p-toluene sulfonic, methane sulfonic acid or the like.

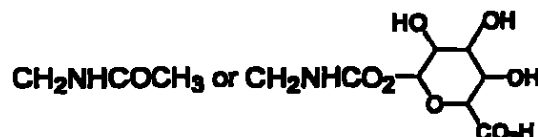
Compounds of the invention include amides, esters, carbamates or other conventional prodrug forms, which in general, are functional derivatives of the compounds of the invention and which are readily converted to the inventive active moiety *in vivo*. Correspondingly, the method of the invention embraces the treatment of the various conditions described hereinabove with a compound of formula I or with a compound which is not specifically disclosed but which, upon administration, converts to a compound of formula I *in vivo*. Also included are metabolites of the compounds of the present invention defined as active species produced upon introduction of these compounds into a biological system.

When a compound of formula I contains one or more chiral centers or asymmetric carbons, then said formula I compound may exist as one or more stereoisomers. The various stereoisomers include enantiomers, diastereomers, atropisomers and geometric isomers. One skilled in the art will appreciate that one stereoisomer may be more active or may exhibit beneficial effects when enriched relative to the other stereoisomer(s) or when separated from the other stereoisomer(s). Additionally, the skilled artisan knows how to separate, enrich or selectively prepare said stereoisomers. Accordingly, the present invention comprises compounds of Formula I, the stereoisomers thereof and the pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of the invention may be present as a mixture of stereoisomers, individual stereoisomers, or as an optically active form.

Preferred compounds of the invention are those compounds of formula I wherein R_1 , R_3 and R_4 are H. Also preferred are those compounds of formula I wherein R_2 is an imidazolyl or imidazothiazolyl group each optionally substituted. Another group of preferred compounds of formula I are those compounds wherein Q



- 5 More preferred compounds of the invention are those compounds of formula I wherein R_1 , R_3 and R_4 are H and R_2 is an imidazolyl or imidazothiazolyl group each optionally substituted. Another group of more preferred compounds are those compounds of formula I wherein R_1 , R_3 and R_4 are H; R_2 is an imidazolyl or imidazothiazolyl group each optionally substituted; and Q is



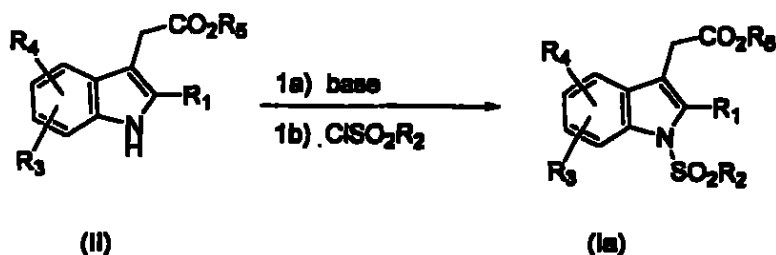
10

Among the preferred compounds of the invention are:

- N-(2-{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl)acetamide;
 1-O-[(2-{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl)amino]carbonyl]-beta-D-glucopyranuronic acid;
 15 {1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}acetic acid;
 N-[(1-[(4-chloro-2-(methylthio)-1H-imidazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)methyl]acetamide; a stereoisomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

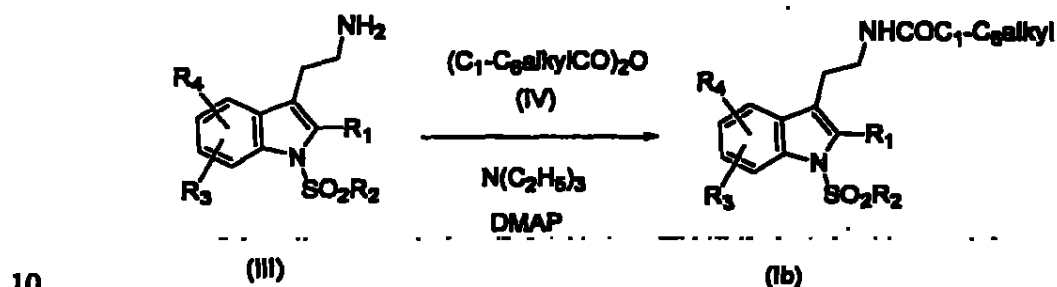
- 20 Compounds of the invention may be conveniently prepared using conventional synthetic methods and, if required, standard separation and isolation techniques. For example, compounds of formula I wherein Q is CO_2R_5 (Ia) may be prepared by sequentially reacting an indole derivative of formula II with a strong base, such as n-butyllithium, KOT-Bu or NaH, and an arylsulfonyl halide, ClSO_2R_2 .
 25 The reaction is shown in flow diagram I.

Flow Diagram I



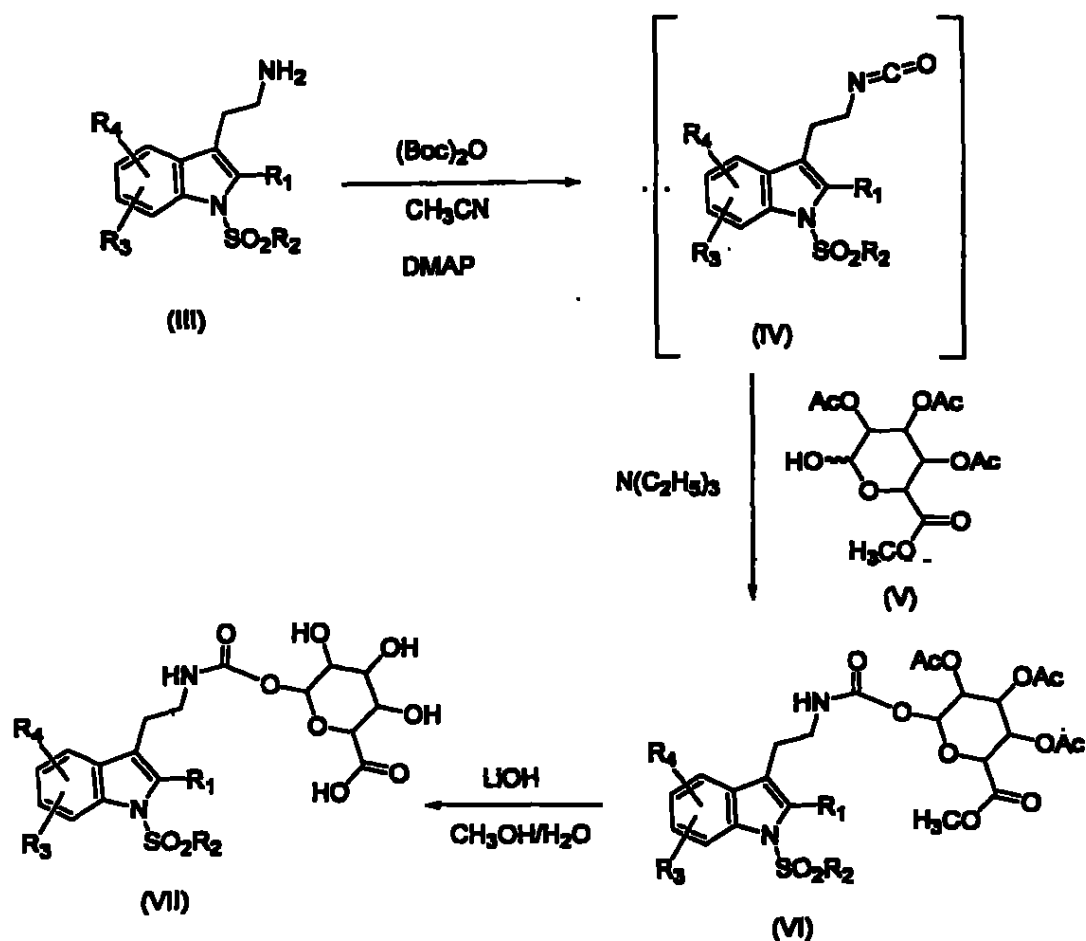
Compounds of formula I wherein Q is $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{COR}_7$ and R_7 is $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl (Ib) may be prepared by reacting a compound of formula III with an anhydride of formula IV in the presence of a base, such as $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ and optionally in the presence of a catalytic amount of 4-dimethylaminopyridine (DMAP). The reaction is shown in flow diagram II.

Flow Diagram II



Compounds of formula I wherein Q is O-glucopyranuronic acid (Ic) may be prepared by reacting the compound of formula III with di-*t*-butyldicarbonate $[(\text{Boc})_2\text{O}]$ and CH_3CN in the presence of a catalytic amount of DMAP to form the isocyanate of formula IV *in situ* and reacting said isocyanate with an hydroxyglucuronic ester of formula V to give the carbamoyl ester of formula VI and hydrolyzing said ester with a base, such as LiOH , to give the desired compound of formula Ic. The reaction sequence is shown in flow diagram III wherein Ac represents COCH_3 .

20

Flow Diagram III

5

Compounds of formula II may be obtained from commercial sources or may be readily prepared using known synthetic methods, for example Baldi, B. G., et al, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* (1985), 22(3), 279-285 or Samizu, K. and Ogasawara, K., *Synlett* (1994), (7), 499-500.

10

Compounds of formula III and their preparation are described in US 2003-0171353A-1, US 6,187,805 and US 6,403,808.

Alternatively, compounds of formula I may be obtained by providing an indolyalkylamine derivative, such as the compound of formula III, to a mammalian test subject and isolating the formula I compound from the plasma of said subject.

Advantageously, the formula I compounds of the invention are useful in the treatment of central nervous system disorders relating to or affected by the 5-HT₆ receptor such as anxiety disorders, mood, psychiatric, cognitive or neurodegenerative disorders, or the like, for example, Alzheimer's disease, attention deficit disorder, acute anxiety disorder, general anxiety disorder, epilepsy, depression, obsessive compulsive disorder, migraines, sleep disorders, neurodegenerative disorders (such as head trauma or stroke), feeding disorders (such as anorexia or bulimia), schizophrenia, memory loss, disorders associated with withdrawal from drug or nicotine abuse, or the like or certain gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome. Accordingly, the present invention provides a method for the treatment of a disorder of the central nervous system (CNS) related to or affected by the 5-HT₆ receptor in a patient in need thereof which comprises providing said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I as described hereinabove. The compounds may be provided by oral or parenteral administration or in any common manner known to be an effective administration of a therapeutic agent to a patient in need thereof.

The therapeutically effective amount provided in the treatment of a specific CNS disorder may vary according to the specific condition(s) being treated, the size, age and response pattern of the patient, the severity of the disorder, the judgment of the attending physician and the like. In general, effective amounts for daily oral administration may be about 0.01 to 1,000 mg/kg, preferably about 0.5 to 500 mg/kg and effective amounts for parenteral administration may be about 0.1 to 100 mg/kg, preferably about 0.5 to 50 mg/kg.

In actual practice, the compounds of the invention are provided by administering the compound or a precursor thereof in a solid or liquid form, either neat or in combination with one or more conventional pharmaceutical carriers or excipients. Accordingly, the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of formula I as described hereinabove.

Solid carriers suitable for use in the composition of the invention include one or more substances which may also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aides, binders, tablet-disintegrating agents or encapsulating materials. In powders, the carrier may be a finely divided

solid which is in admixture with a finely divided compound of formula I. In tablets, the formula I compound may be mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. Said powders and tablets may contain up to 99% by weight of the formula I compound.

5 Solid carriers suitable for use in the composition of the invention include calcium phosphate, magnesium stearate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, low melting waxes and ion exchange resins.

Any pharmaceutically acceptable liquid carrier suitable for preparing
10 solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs may be employed in the composition of the invention. Compounds of formula I may be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, or a pharmaceutically acceptable oil or fat, or a mixture thereof. Said liquid composition may contain other suitable pharmaceutical additives such as
15 solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, coloring agents, viscosity regulators, stabilizers, osmo-regulators, or the like. Examples of liquid carriers suitable for oral and parenteral administration include water (particularly containing additives as above, e.g., cellulose derivatives, preferably sodium carboxymethyl cellulose
20 solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols, e.g., glycols) or their derivatives, or oils (e.g., fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration the carrier may also be an oily ester such as ethyl oleate or isopropyl myristate.

Compositions of the invention which are sterile solutions or suspensions are
25 suitable for intramuscular, intraperitoneal or subcutaneous injection. Sterile solutions may also be administered intravenously. Inventive compositions suitable for oral administration may be in either liquid or solid composition form.

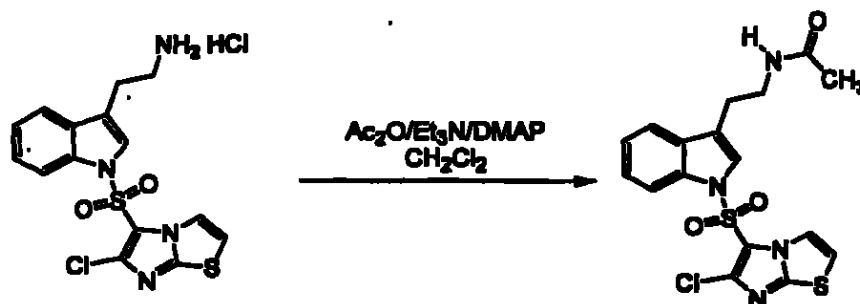
Advantageously, compounds of formula I may be used for the identification or determination of the absorption or metabolism of an indolylalkylamine derivative.
30 Accordingly, the present invention provides a method for the determination of the metabolism of a (1-arylsulfonyl-1H-indol-3-yl)ethylamine derivative which comprises evaluating a test sample for the presence of a compound of formula I.

For a more clear understanding, and in order to illustrate the invention more clearly, specific examples thereof are set forth hereinbelow. The following examples are merely illustrative and are not to be understood as limiting the scope and underlying principles of the invention in any way.

- 5 Unless otherwise stated, all parts are parts by weight. The terms NMR and HPLC designate nuclear magnetic resonance and high performance liquid chromatography, respectively. The term THF designates tetrahydrofuran.

EXAMPLE 1**Preparation of N-(2-{1-[(6-Chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl)acetamide**

5

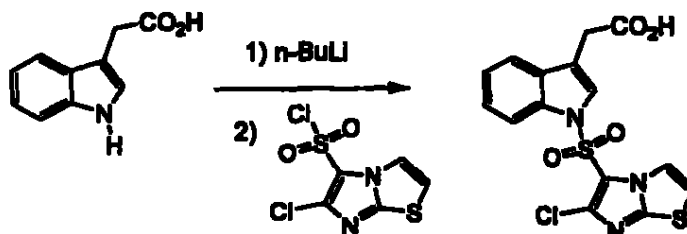


10 A stirred mixture of 2-{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethylamine hydrochloride, 417 mg, 1.00 mmol) in dichloromethane and triethylamine (0.40 mL, 3.0 mmol) is treated with catalytic 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (~ 5 mg) at room temperature under nitrogen. The heterogeneous mixture is treated with acetic anhydride (0.30 mL, 3.2 mmol) and the reaction becomes homogeneous. After 16 h, the reaction is treated with saturated aqueous NaHCO₃ (8 mL) for 0.3 h and then extracted with dichloromethane. The extracts are combined, 15 dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to a foam. The foam is treated with 20:80 ethyl acetate:hexane and concentrated *in vacuo* to a solid. This is triturated with ether and filtered. The filtercake is dried to afford the title product as a white solid, 389 mg (92% yield), mp 150-152°C, characterized by CHN elemental analysis and ¹H NMR.

20

EXAMPLE 2**Preparation of (1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)acetic acid**

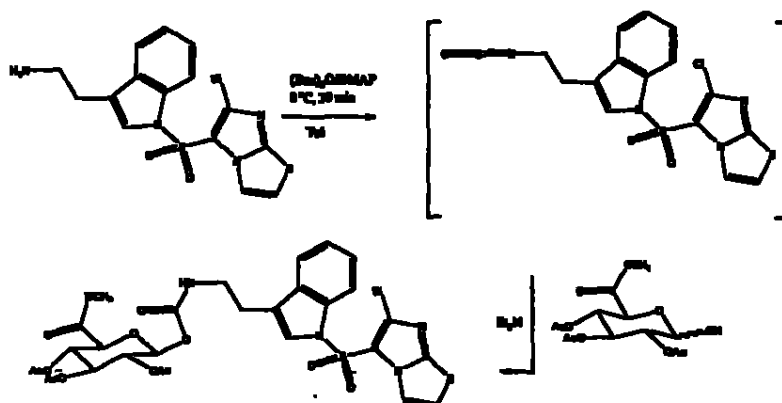
5



10 A stirred solution of 3-indolylacetic acid (175 mg, 1.00 mmol) in THF is cooled to -78°C under nitrogen and treated portionwise with 2.5 M n-butyllithium in hexanes (0.84 mL, 2.10 mmol) over a 10 min. period. After 1 h at -78°C , the reaction mixture is treated with (6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl chloride (257 mg, 1.00 mmol) in THF, allowed to warm to ambient temperature, stirred for 24 h and concentrated *in vacuo*. The resultant residue is treated with 1 M aq HCl (~2 mL) and

15 water (3 mL) and extracted with dichloromethane. The extracts are combined, dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. Chromatography of this residue, eluting with ethyl acetate, affords the title compound as a light tan solid, 32 mg, mp $220-222^{\circ}\text{C}$ (darkens $> 200^{\circ}\text{C}$), identified by mass spectral and NMR analyses.

20

EXAMPLE 3**Preparation of 3, 4, 5-Triacetoxy-6-[2-[1-[(6-chloromidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethoxycarbonyloxy]tetrahydropyran-2-carboxylic acid methyl ester**

- A solution of (Boc)₂O (1.8 g, 8.3 mmol, 1.2 eq) in CH₃CN is cooled to 0 °C
- 10 (ice-water bath), treated dropwise with DMAP (203 mg, 1.86 mmol, 0.2 eq) in CH₃CN, stirred for 5 min, treated dropwise with 2-[1-[(6-chloromidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethan-1-amine (2.6 g, 6.9 mmol) in CH₃CN, stirred for 30 min (isocyanate is generated *in situ*) at 0°C, concentrated using
- 15 rotavapor to remove the CH₃CN and chased with toluene. The resultant residue is dissolved in toluene, treated dropwise with a solution of hydroxyglucuronic ester (2.6 g, 7.7 mmol, 1.1 eq) in toluene followed by triethylamine (1.2 mL), stirred for 2h at 0 °C, allowed to warm to room temperature, stirred for 16h and concentrated to dryness. This residue is purified by column chromatography (20-50 % THF in
- 20 heptane as eluent) to afford the pure β-anomer of the title product, 2 g (39 % yield) and a mixture of α- and β-anomers (1:1.6), 2.5 g (49 % yield). The anomers are identified by NMR analysis. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): β-anomer 4: 8.01 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.26 (2H, m), 7.17 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 5.74 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.36-5.09 (m, 3H), 4.99 (1H, m), 4.19 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.41 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.04, 2.03,
- 25 2.02 (3s, 9H). MS [M+H]⁺ = 741. α-anomer (200 mg, contains 2% β-anomer) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.03 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H),

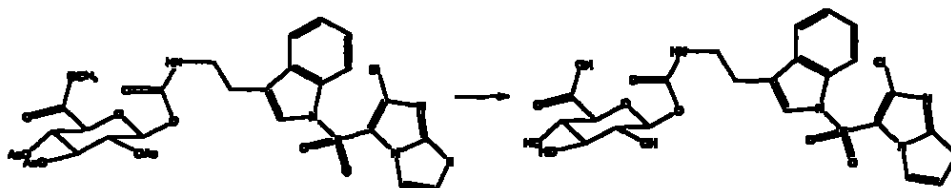
7.45 (s, 1H), 7.35-7.26 (2H, m), 7.14 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 6.33 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.26-5.10 (3H, m), 4.38 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.57-3.46 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.03 (3s, 9H).

5

EXAMPLE 4

Preparation of 1-O-[(2-{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl)amino]carbonyl]-beta-D-glucopyranuronic acid

10



15

20

25

A solution of 3,4,5-triacetoxy-6-(2-{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl)ethoxycarbonyloxy)tetrahydropyran-2-carboxylic acid methyl ester (1.0 g, 1.35 mmol) in THF is treated with CH_3OH (38.8 mL) and H_2O (10 mL), cooled to 0°C (ice-water bath), treated with a solution of $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (340 mg, 8.1 mmol, 6 eq) in H_2O (5.5 mL) [0.1 N $\text{LiOH}/\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$] and stirred at 0°C for 2 h under N_2 atmosphere. Progress of the deprotection is monitored via reversed-phase TLC (SiO_2 -C18 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 3/7). The reaction mixture is diluted with 150 mL of H_2O , neutralized by the addition of 10 g of amberlite-120 (plus) cation exchange material (H^+ form) and filtered. The filtrate is concentrated under reduced pressure to an aqueous suspension. This suspension is freeze dried and lyophilized to give the title product, 700 mg (86% yield). Further purification by silica gel column chromatography [$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3:0.5) as a eluent] provides the title product, 310 mg, 98% pure, identified by mass spectral and NMR analyses. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.31 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 2H), 5.31 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 3.69 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.37-3.13 (m, 5H), 2.82 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 170.6, 155.4, 155.3, 152.3, 139.2, 134.9, 131.6, 125.7, 124.5, 124.4, 121.1,

121.1, 120.7, 118.8, 116.6, 113.8, 95.5, 76.6, 76.5, 72.8, 72.0, 25.2; LC/MS (ESI) retention time = 35.12, $[M+H]^+$ = 600.7.

The α -anomer (57 mg) is obtained in the same manner described above, identified by HPLC and mass spectral analyses. LC/MS (ESI) retention time = 27.11 min, $[M+H]^+$ = 600.8.

EXAMPLE 5

Comparative Evaluation of 5-HT₆ Binding Affinity of Test Compounds

10 The affinity of test compounds for the serotonin 5-HT₆ receptor is evaluated in the following manner. Cultured Hela cells expressing human cloned 5-HT₆ receptors are harvested and centrifuged at low speed (1,000 x g) for 10.0 min to remove the culture media. The harvested cells are suspended in half volume of fresh
15 physiological phosphate buffered saline solution and recentrifuged at the same speed. This operation is repeated. The collected cells are then homogenized in ten volumes of 50 mM Tris.HCl (pH 7.4) and 0.5 mM EDTA. The homogenate is centrifuged at 40,000 x g for 30.0 min and the precipitate is collected. The obtained pellet is resuspended in 10 volumes of Tris.HCl buffer and recentrifuged at the same
20 speed. The final pellet is suspended in a small volume of Tris.HCl buffer and the tissue protein content is determined in aliquots of 10-25 μ l volumes. Bovine Serum Albumin is used as the standard in the protein determination according to the method described in Lowry et al., *J. Biol. Chem.*, 193:265 (1951). The volume of the suspended cell membranes is adjusted to give a tissue protein concentration of 1.0
25 mg/ml of suspension. The prepared membrane suspension (10 times concentrated) is aliquoted in 1.0 ml volumes and stored at -70° C until used in subsequent binding experiments.

Binding experiments are performed in a 96 well microtiter plate format, in a total volume of 200 μ l. To each well is added the following mixture: 80.0 μ l of
30 incubation buffer made in 50 mM Tris.HCl buffer (pH 7.4) containing 10.0 mM MgCl₂ and 0.5 mM EDTA and 20 μ l of [³H]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, available from Amersham Life Science), 3.0 nM. The dissociation constant, K_D of the [³H]LSD at the human serotonin 5-HT₆ receptor is 2.9 nM, as determined by saturation binding with

increasing concentrations of [³H]LSD. The reaction is initiated by the final addition of 100.0 µl of tissue suspension. Nonspecific binding is measured in the presence of 10.0 µM methiothepin. The test compounds are added in 20.0 µl volume.

The reaction is allowed to proceed in the dark for 120 min at room temperature, at which time, the bound ligand-receptor complex is filtered off on a 96 well unfilter with a Packard Filtermate[®] 196 Harvester. The bound complex caught on the filter disk is allowed to air dry and the radioactivity is measured in a Packard TopCount[®] equipped with six photomultiplier detectors, after the addition of 40.0µl Microscint[®]-20 scintillant to each shallow well. The unfilter plate is heat-sealed and counted in a PackardTopCount[®] with a tritium efficiency of 31.0%.

Specific binding to the 5-HT₆ receptor is defined as the total radioactivity bound less the amount bound in the presence of 10.0µM unlabeled methiothepin. Binding in the presence of varying concentrations of test compound is expressed as a percentage of specific binding in the absence of test compound. The results are plotted as log % bound versus log concentration of test compound. Nonlinear regression analysis of data points with a computer assisted program Prism[®] yielded both the IC₅₀ and the K_i values of test compounds with 95% confidence limits. A linear regression line of data points is plotted, from which the IC₅₀ value is determined and the K_i value is determined based upon the following equation:

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

where L is the concentration of the radioactive ligand used and K_D is the dissociation constant of the ligand for the receptor, both expressed in nM.

Using this assay, the following K_i values are determined and compared to those values obtained by representative compounds known to demonstrate binding to the 5-HT₆ receptor. The data are shown in Table I, below.

Table I

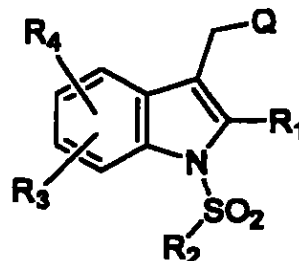
Test Compound (Ex. No.)	5-HT₆ Binding K_i (nM)
1	26
2	248
4	

Comparative Examples	5-HT₆ Binding K_i (nM)
Clozapine	6.0
Loxapine	41.4
Bromocriptine	23.0
Methiothepin	8.3
Mianserin	44.2
Olanzapine	19.5

As can be seen from the results set forth above, the compounds of the present invention demonstrate significant affinity for the 5-HT₆ receptor.

What is claimed is:

1. A compound of formula I



(I)

wherein

Q is CO_2R_8 or $\text{CH}_2\text{NR}_9\text{COR}_7$;

R₁ is H or C₁-C₈alkyl;

R₂ is an aryl or heteroaryl group each optionally substituted 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 and R₄ are each independently H, halogen, CN, OCO_2R_8 , CO_2R_8 , $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{CNR}_{12}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, SO_mR_{15} , $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, OR_{18} , COR_{18} or a C₁-C₈alkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

R₅ and R₆ are each independently H or C₁-C₈alkyl;

R₇ is C₁-C₈alkyl or ;

m is 0 or an integer of 1 or 2;

R₈, R₉, R₁₅ and R₁₈ are each independently H or a C₁-C₈alkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

5 R_{10} , R_{11} and R_{18} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted or R_{10} and R_{11} 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, N or S; and

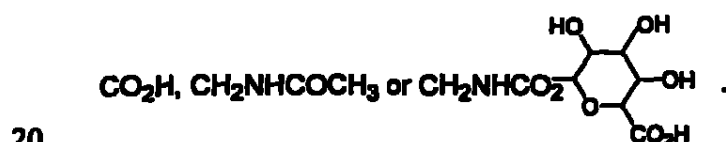
10 R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{16} and R_{17} are each independently H or a C_1 - C_4 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; or R_{13} and R_{14} or R_{16} and R_{17} may be taken together with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-membered ring optionally containing another heteroatom selected from O, N or S; or

a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1 wherein R_1 , R_3 and R_4 are H.

15 3. The compound according to claim 1 or claim 2 wherein R_2 is an imidazolyl or imidazothiazolyl group each optionally substituted.

4. The compound according to any one of claims 1 to 3 wherein Q is



5. The compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

25 N-(2-{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl)acetamide;

1-O-[(2-{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl)amino]carbonyl]-beta-D-glucopyranuronic acid;

{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}acetic acid;

30 N-[(1-[[4-chloro-2-(methylthio)-1H-imidazol-5-yl]sulfonyl]-1H-indol-3-yl)methyl]acetamide;

a stereoisomer thereof; and

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound according to claim 5 which is N-(2-{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl)acetamide.

5 7. The compound according to claim 5 which is 1-O-[(2-{1-[(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl)amino]carbonyl-beta-D-glucopyranuronic acid.

8. A method for the treatment of a disorder of the central nervous system related to or affected by the 5-HT₆ receptor in a patient in need thereof which
10 comprises providing to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 7.

9. The method according to claim 8 wherein said disorder is selected from the group consisting of a neurodegenerative disorder, an anxiety disorder, and a
15 cognitive disorder.

10. The method according to claim 9 wherein said anxiety or cognitive disorder is selected from the group consisting of attention deficit disorder, obsessive compulsive disorder, and general anxiety disorder.

20

11. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 7.

25 12. A method for the determination of the metabolism of a (1-arylsulfonyl-1H-indol-3-yl)ethylamine derivative which comprises evaluating a test sample for the presence of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 7.

13. The use of a compound according to any one of claims 1 to 7 in the
30 manufacture of a medicament for the treatment of a neurodegenerative disorder, an anxiety disorder or a cognitive disorder.

METABOLITOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS 5-**HIDROXITRIPTAMINA-6**

Esta invención se relaciona con metabolitos de indolilalquilamina como ligandos de 5-hidroxitriptamina-6, con composiciones farmacéuticas que los contienen, con métodos de tratamiento que los utiliza, y con métodos para determinar el metabolismo de los derivados de (1-arilsulfonil-1H-indol-3-il)etilamina que los utilizan.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Varios trastornos del sistema nervioso central tal como la ansiedad, la depresión, los trastornos motores, etc., se cree que involucran la alteración del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina ((5-HT) o la serotonina. La serotonina se localiza en los sistemas nervioso central y periférico y es conocido por afectar muchos tipos de condiciones que incluyen trastornos siquiátricas, actividad motora, comportamiento de alimentación, actividad sexual, y regulación neuroendocrina entre otros. Los receptores 5-HT conocidos incluyen la familia 5-HT1 (por ejemplo 5-HTa), LA FAMILIA 5-HT2 (por ejemplo 5-HT2A), los subtipos 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5-HT, 5-HT6, y 5-HT7.

El subtipo del receptor de 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT6) humano ha sido clonado, y se ha reportado la distribución extensa de mRNA. Los niveles más altos del mRNA del receptor 5-HT6 se han observado en el tubérculo olfativo, el estriado, núcleos acúmbenes, la circunvolución dentada y las regiones CA1, CA2, y

CA3 del hipocampo. Los niveles inferiores de mRNA del receptor 5-HT₆ son vistos en la capa granular del cerebelo, varios núcleos diencefálicos, la amígdala y en el córtex. Los Northern blots han revelado que el mRNA de receptor 5-HT₆ parece estar exclusivamente presente en el cerebro, convoca evidencia de su presencia en tejidos periféricos. La alta afinidad de un número de agentes antimicóticos para el receptor 5-HT₆, además de su localización de mRNA en el estriado, el tubérculo olfativo y el núcleo accumbens sugieren que algunas de las acciones clínicas de éstos compuestos se pueden mediar a través de éste receptor. Por lo tanto, los ligandos del receptor 5-HT₆ que son de uso potencial en el tratamiento de ciertos trastornos que el SNC tiene como la ansiedad, depresión, epilepsia, trastorno excesivo compulsivo, trastorno por déficit de atención, migraña, mejoramiento de memoria cognitiva (por ejemplo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer), trastornos del sueño, trastornos de la alimentación (por ejemplo anorexia o bulimia), trastornos neurodegenerativos (por ejemplo ataques o trauma craneal), ataques de pánico, retiro del abuso de droga (por ejemplo cocaína, etanol, nicotina o benzodiazepinas), esquizofrenia, o similares; o en el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales tal como el síndrome de intestino irritable.

Los derivados de indolilalquilamina tales como aquellos descritos en la publicación de solicitud de patente US2003-017135A-1 son ligandos 5-HT₆ potentes y selectivos. Hasta ahora, los metabolitos de dichos derivados de indolilalquilamina no han sido identificados, aislados, purificados, o sintetizados. Por lo

tanto, es un objeto de esta invención suministrar compuestos que son metabolitos de los ligandos 5-HT₆ de indolilalquilamina y que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de una variedad de trastornos del sistema nervioso central relacionados o afectados por el receptor 5-HT₆.

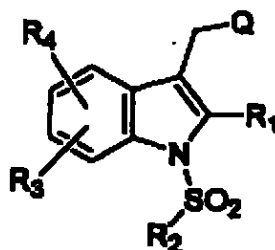
Es otro objeto de esta invención suministrar métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que son aliviadas por los ligandos 5-HT₆.

Es un objeto adicional de esta invención suministrar un método para determinar el metabolismo de un derivado de indolilalquilamina.

Estos y otros objetos y características de la invención serán más evidentes de la descripción detallada establecida a continuación.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención suministra un compuesto de fórmula I



(I)

en donde

Q es CO_2R_5 $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{COR}_7$;

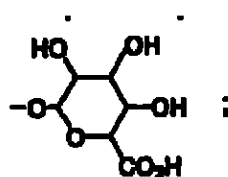
R_1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_2 es un grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en la cabeza del puente y opcionalmente que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_8 , CO_2R_9 , $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{CNR}_{12}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, SOMR_{15} , $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, OR_{18} , COR_{19} , o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloheteroalquilo, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_7 es un alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$, o



M es 0 o un entero de 1 o 2;

R_8 , R_9 , R_{15} , y R_{19} son cada uno independientemente H a un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_{10} , R_{11} , y R_{18} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o R_{10} , y R_{11} pueden ser tomados juntos con el

átomo al cual ellos están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado O, N o S; y

R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{16} , y R_{17} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o R_3 y R_{14} , o R_{16} , y R_{17} pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S; o

Un estereoisómero de éstos o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

La presente invención también suministra métodos y composiciones útiles para el tratamiento terapéutico de trastornos del sistema nervioso central relacionados con o aceptados por el receptor 5-HT₆ y un método para determinar el metabolismo de un derivado de indolilalquilamina.

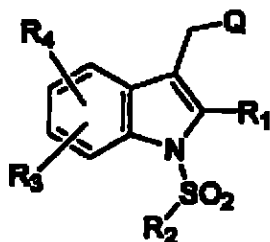
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La capacidad del receptor de 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT₆) para unirse a un amplio rango de compuestos terapéuticos utilizados en psiquiatría, acoplados con su distribución intrigante en el cerebro ha estimulado el interés significativo de nuevos compuestos que sean capaces de interactuar con o afectar dicho receptor. Se han hecho esfuerzos significativos para entender el posible papel del receptor 5-HT₆ en psiquiatría,

disfunción cognitiva, función motora y control, memoria, temperamento y similares. Para este fin, los compuestos que demuestran una afinidad de unión por el receptor 5-HT₆ son seriamente buscados como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo ver, C. Reavill and D. C. Rogers, Current Opinión in Investigational Drugs, 2001, 2(1): 104-109, Pharma Press Ltd.

Los derivados de indolilalquilamina que tienen una afinidad de unión potente y selectiva por el receptor 5-HT₆ y su preparación se describen en la publicación de la solicitud de patente US2003-0171353A-1, incorporado aquí como referencia a esta. Hasta ahora, los metabolitos de dichos derivados de indolilalquilamina no han sido identificados, aislados, purificados o sintetizados.

De manera sorprendente se ha encontrado, que los compuestos de fórmula 1 son metabolitos de derivados de indolilalquilamina 5-HT₆. De manera ventajosa, dichos compuestos de fórmula 1 se pueden utilizar como agentes terapéuticos efectivos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC) asociado con o afectado por el receptor 5-HT₆. De acuerdo con esto, la presente invención suministra un compuesto de fórmula 1.



(I)

en donde

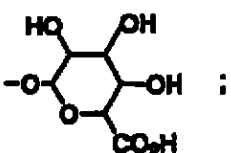
Q es CO_2R_5 o $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{COR}_7$;

R_1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_2 es un grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en la cabeza del puente y opcionalmente que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_8 , CO_2R_9 , $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{CNR}_{12}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, SOMR_{15} , $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, OR_{18} , COR_{19} , o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloheteroalquilo, arilo, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_7 es alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$, o  ;

m es 0 o un entero de 1 o 2;

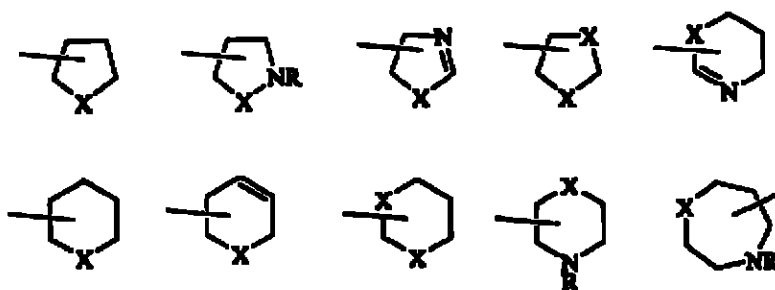
R_8 , R_9 , R_{15} , y R_{19} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_{10} , R_{11} , y R_{18} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o R_{10} , y R_{11} pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado O, N o S; y

R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{16} , y R_{17} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_4 , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o R_3 y R_{14} , o R_{16} , y R_{17} pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S; o

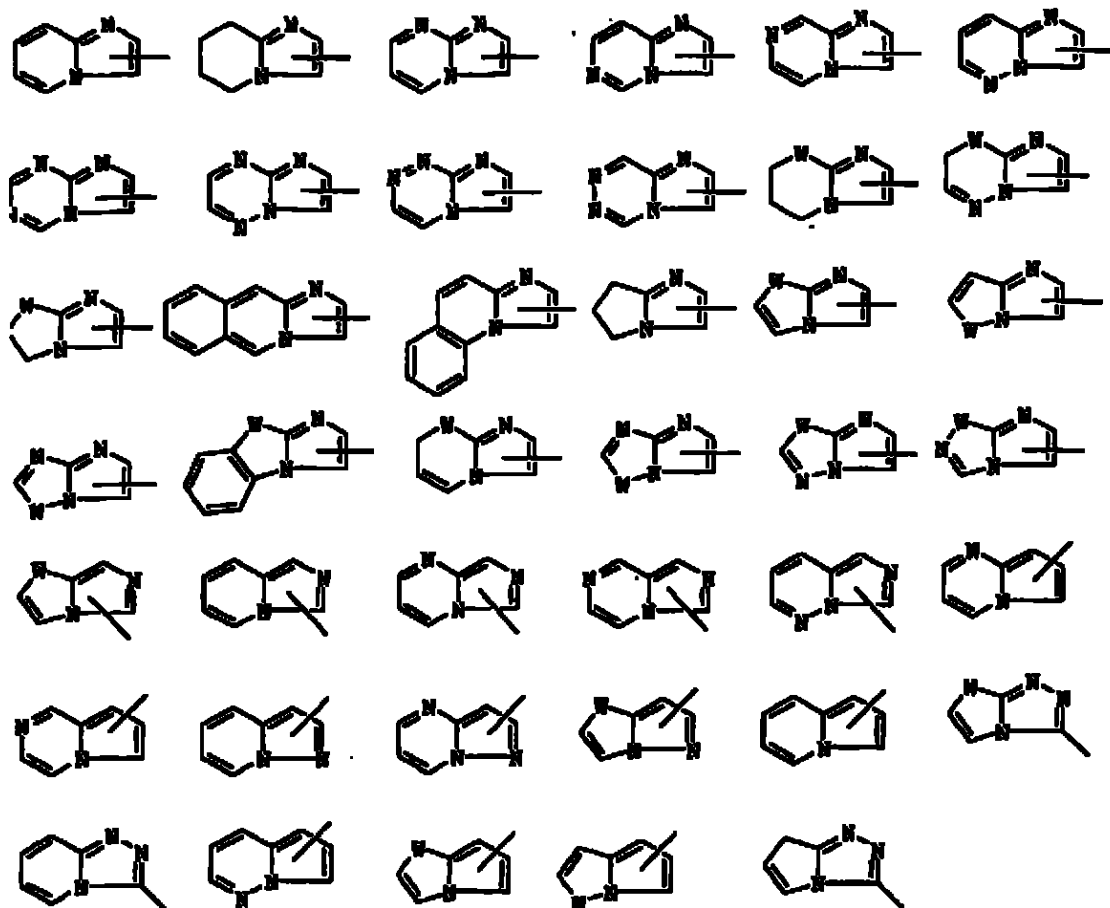
Un esteroisómero de éstos o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

Como se utiliza en la especificación y reivindicaciones, el término halógeno designa Br, Cl, I o F. El término cicloheteroalquilo designa un sistema de anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de N, O o S y que contienen opcionalmente un doble enlace. Ejemplos de sistemas de anillo cicloheteroalquilo incluidos en el término como se designa aquí son los siguientes anillos en donde X es NR, O o S; y R es H o un sustituyente opcional como se describe a continuación:



De manera similar, como se utiliza aquí en la especificación y reivindicaciones, el término heteroarilo designa un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de N, O o S. Tales sistemas de anillo de heteroarilo incluye pirolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo, o similares. El término arilo designa un sistema de anillo aromático carbocíclico por ejemplo de 6-14 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, antracenilo, o similares. El término haloalquilo como se utiliza aquí designa un grupo C_nH_{2n+1} que tiene de 1 a $2n+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes y el término haloalcoxi como se utiliza aquí designa un grupo OC_nH_{2n+1} que tiene de 1 a $2n+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos de los sistemas de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros que tienen un átomo de N en una cabeza de puente y opcionalmente que contienen 1, 2, o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S incluidos en el término como se designa aquí son los siguientes sistemas de anillo en donde W es NR, O o S; y R es H o un sustituyente opcional como se describe a continuación.



En la especificación y reivindicaciones, cuando los términos Alquilo C₁-C₆, alquienilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros que tiene un átomo N en la cabeza de puente se designan por ser opcionalmente sustituidos, los grupos sustituyentes que están opcionalmente presentes pueden ser uno o más, por ejemplo 2 o 3, los mismos o diferentes de aquellos empleados de costumbre en el desarrollo de compuestos farmacéuticos para modificación de tales compuestos para influenciar su estructura/actividad, persistencia, absorción, estabilidad u otra propiedad benéfica. Ejemplos específicos de tales sustituyentes incluyen grupos de átomos de halógeno, nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino,

dialquilamino, formilo, alcoxycarbonilo, carboxilo, alcanilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo o cicloalquilo, preferiblemente los grupos de átomos de halógeno o alquilo C₁-C₆. Típicamente, 0-3 sustituyentes, los mismos o diferentes, pueden estar presentes. Cuando cualquiera de los sustituyentes anteriores representa o contiene un grupo sustituyente alquilo, por ejemplo alcoxi, alcanilo, éste puede ser lineal o ramificado y puede contener hasta 12, preferiblemente hasta 6, más preferiblemente hasta 4 átomos de carbono.

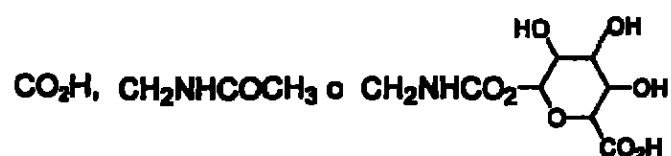
Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser cualquier sal de adición de ácido formada por un compuesto de fórmula 1 y un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido fosfórico, sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, cítrico, maleico, malónico, mandélico, succínico, fumárico, acético, láctico, nítrico, sulfónico, p-tolueno sulfónico, metano sulfónico o similares.

Los compuestos de la invención incluyen amidas, ésteres, carbamatos u otras formas de prodroga convencionales, que en general son derivados funcionales de los compuestos de la invención y que son fácilmente convertidos a la porción activa de la invención *in vivo*. De manera correspondiente, el método de la invención abarca el tratamiento de varias condiciones descritas anteriormente con un compuesto de fórmula 1 o con un compuesto que no es específicamente descrito pero el cual, luego de la administración, se convierte a un compuesto de fórmula 1 *in vivo*. También están incluidos los metabolitos de los compuestos de la

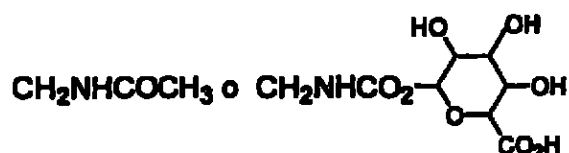
presente invención definidos como especies activas producidos luego de la introducción de estos compuestos en un sistema biológico.

Cuando un compuesto de fórmula 1 contiene uno o más centros quirales o carbonos asimétricos, el dicho compuesto de fórmula 1 puede existir como uno o más esteroisómeros. Los varios esteroisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un esteroisómero puede ser más activo o puede exhibir efectos benéficos cuando se enriquece con relación a otro u otros esteroisómeros o cuando se separa del otro u otros esteroisómeros. Adicionalmente, el experto sabe como separar, enriquecer o preparar selectivamente dichos esteroisómeros. De acuerdo con esto, la presente invención comprende compuestos de fórmula 1, los esteroisómeros de éste y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de esteroisómeros, esteroisómeros individuales o una forma ópticamente activa.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula 1 en donde R_1 , R_3 y R_4 son H. También preferidos son aquellos compuestos de fórmula 1 en donde R_2 es un grupo imidazolilo o imidazotiazolilo cada uno opcionalmente sustituido. Otro grupo de los compuestos preferidos de fórmula 1 son aquellos compuestos en donde Q es



Los compuestos más preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula 1 en donde R_1 , R_3 y R_4 son H y R_2 es un grupo imidazolilo o imidazotiazolilo cada uno opcionalmente sustituido. Otro grupo de compuestos más preferidos son aquellos compuestos de fórmula 1 en donde R_1 , R_3 y R_4 son H; R_2 es un grupo imidazolilo o imidazotiazolilo cada uno opcionalmente sustituido; y Q es



Entre los compuestos preferidos de la invención están:

N-(2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)acetamida;

Ácido 1-O-{[(2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)amino]carbonil}-beta-D-glucopiránurónico;

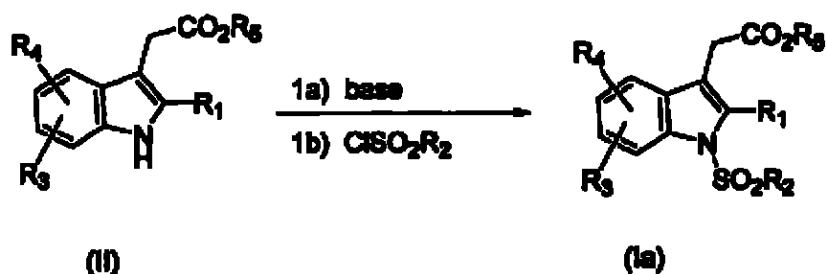
Ácido {1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}acético;

N-[(1-{[4-cloro-2-(metilito)-1H-imidazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il)metil]acetamida; un esteroisómero de estos; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Los compuestos de la invención pueden ser convenientemente preparados utilizando métodos sintéticos convencionales y, si se requiere, técnicas de separación de aislamiento estándar. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 1 en donde Q es CO_2R_5 (Ia) se pueden preparar al reaccionar secuencialmente un derivado indol de fórmula II con una base fuerte, tal como N-butilitio, KOt-Bu o

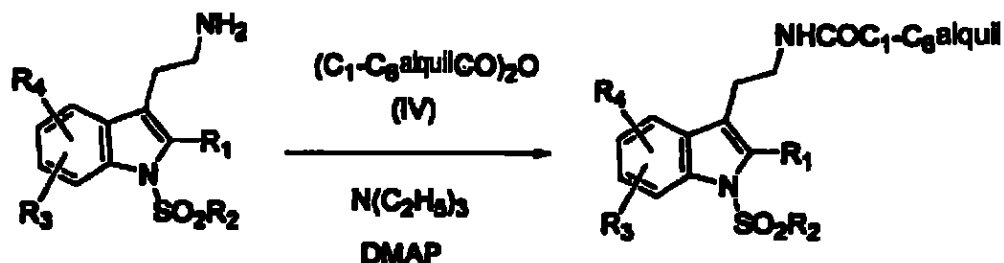
NaH, y un haluro de arilsulfonilo, ClSO_2R_2 . La reacción se muestra en el diagrama de flujo I.

Diagrama de Flujo



Los compuestos de fórmula I en donde Q es $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{COR}_7$ y R_7 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ (Ib) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un anhídrido de fórmula IV en la presencia de una base, tal como $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ y opcionalmente en la presencia de una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción se muestra en el diagrama de flujo II.

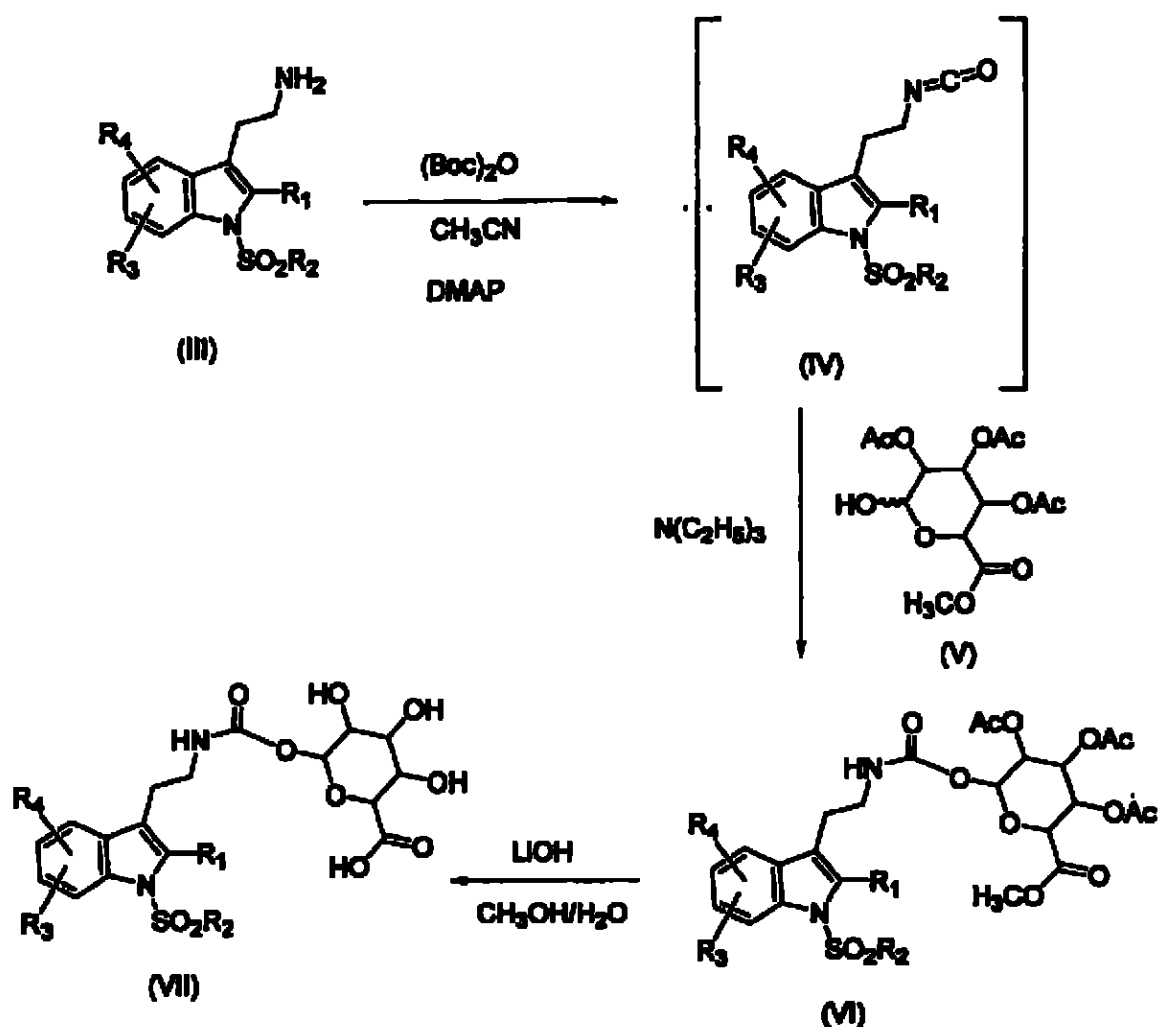
Diagrama de Flujo II



Los compuestos de fórmula I en donde Q es ácido O-glucopirranurónico (Ic) se pueden preparar al hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con di-t-butildicarbonato $[(\text{Boc})_2\text{O}]$ y CH_3CN en la presencia de una cantidad catalítica de DMAP para formar el isocianato de fórmula IV *in situ* y hacer reaccionar dicho isocianato con un éster hidroxiglucurónico de fórmula V para dar el éster carbamoilo de fórmula VI e hidrolizar dicho

éster con una base, tal como LiOH, para dar el compuesto deseado de la fórmula Ic. La secuencia de reacción se muestra en el diagrama de flujo III en donde Ac representa COCH_3 .

Diagrama de Flujo III



Los compuestos de fórmula II se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar fácilmente utilizando métodos sintéticos conocidos, por ejemplo, Baldi, B. G., et al, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals (1985), 22(3), 279-285 o Samizu, K, and Ogasawara, K., Synlett (1994), (7), 499-500.7

Los compuestos de fórmula III se describen en la US 2003-0171353A-1, US 6,187,805 y US 6,403,808.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I se pueden obtener al suministrar un derivado de indolilalquilamina, tal como el compuesto de fórmula III a un sujeto de ensayo mamífero y aislar el compuesto de fórmula I del plasma de dicho sujeto.

De manera ventajosa, los compuestos de fórmula I de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que se relacionan o se afectan por el receptor 5-HT₆ tal como los trastornos de ansiedad, temperamento, psiquiátricos, cognitivos o trastornos neurodegenerativos, o similares, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención, trastorno por ansiedad aguda, trastorno por ansiedad general, epilepsia, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, migraña, trastornos del sueño, trastornos neurodegenerativos (tal como trauma craneal o ataque), trastornos de alimentación (tales como anorexia o bulimia), esquizofrenia, pérdida de memoria, trastornos asociados con retiro de abuso de droga o nicotina o similares o ciertos trastornos gastrointestinales tales como el síndrome de intestino irritable. De acuerdo con esto, la presente invención suministra un método para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central (SNC) relacionado con o afectado por el receptor 5-HT₆ en un paciente necesitado de éste que comprende suministrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente. Los compuestos se pueden suministrar mediante administración oral o parenteral de

una manera común por ser la administración efectiva de un agente terapéutico a un paciente necesitado de ello.

La cantidad terapéuticamente efectiva suministrada en el tratamiento de un trastorno del SNC específico puede variar de acuerdo con las condiciones específicas que son tratadas, el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente, la severidad del desorden, el juicio del médico que atiende y similares. En general, las cantidades efectivas de la administración oral diaria pueden ser aproximadamente 0.01 a 1,000 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.5 a 500 mg/kg y las cantidades efectivas para la administración parenteral pueden ser aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.5 a 50 mg/kg.

En la práctica actual, los compuestos de la invención se suministran al administrar el compuesto o un precursor de este en una forma sólida o líquida, puro o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticos convencionales o excipientes. De acuerdo con esto, la presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente.

Los vehículos sólidos adecuados para uso en la composición de la invención incluyen una o más sustancias que pueden también actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, llenantes, deslizantes, ayudas de compresión, ligadores, agentes desintegrantes de tableta o

44

materiales encapsulantes. En los polvos, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido que está en mezcla con un compuesto finamente dividido de fórmula I. En tabletas, el compuesto de fórmula I se mezcla con un portador que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactada en la forma y tamaño deseados. Dichos polvos y tabletas pueden contener hasta 99% en peso del compuesto de fórmula I. Los portadores sólidos adecuados para uso en la composición de la invención incluyen, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de baja fusión y resinas de intercambio iónico.

Cualquier portador líquido farmacéuticamente aceptable para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, y elíxires se pueden emplear en la composición de la invención. Se pueden disolver los compuestos de fórmula I o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de estos. Dicha composición líquida puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como, por ejemplo, solubilizadores, emulsificadores, amortiguadores, preservativos, endulzantes, agentes de sabor, agentes 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 los anteriores, por ejemplo derivados de celulosa

preferiblemente solución de carboximetil celulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos por ejemplo glicoles) o sus derivados, o aceites (por ejemplo aceite de coco fraccionado y aceite de araquís). Para la administración parenteral, el portador puede también ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo.

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

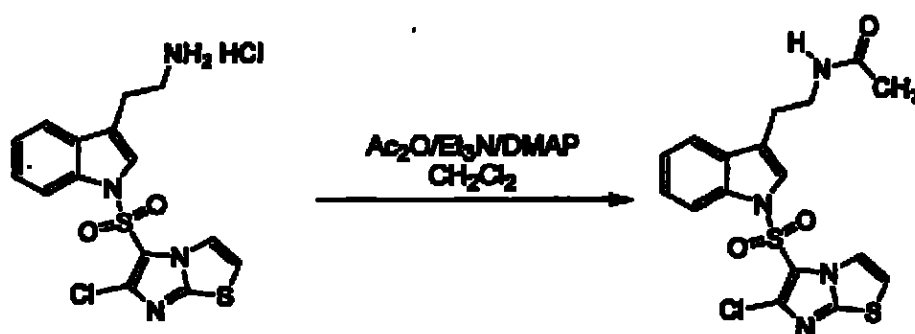
Ventajosamente, compuestos de Fórmula I se pueden utilizar para la identificación o determinación de la absorción o metabolismo de un derivado de indolilalquilamina. De acuerdo con esto, la presente invención suministra un método para la determinación del metabolismo de un derivado (1-arilsulfonil-1H-indol-3-il)etilamina que comprende evaluar una muestra de ensayo para la presencia de un compuesto de fórmula I.

Para un entendimiento más claro, y para poder ilustrar la invención más claramente, ejemplos específicos de la misma se establecen adelante. Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos y no deben ser entendidos como limitantes del alcance y de los principios subyacentes de la invención de ninguna manera.

A menos que se establezca de otra manera, todas las partes son partes en peso. Los términos RMN y HPLC designan resonancia magnética nuclear y cromatografía líquida de alto desempeño, respectivamente. El término THF designa tetrahidrofurano.

EJEMPLO 1

Preparación de N-(2-(1-[(6-Cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il)-etil)acetamida

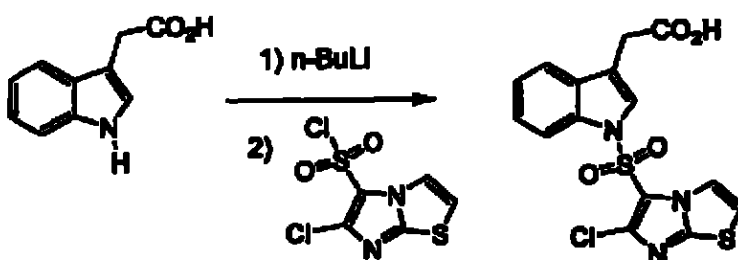


Una mezcla agitada de clorhidrato de 2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etilamina, 417 mg, 1.00 mmol) en diclorometano y trietilamina (0.40 mL, 3.0 mmol) se trata con 4-dimetilaminopiridina catalítica (DMAP) (~5 mg) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla heterogénea se trata con anhídrido acético (0.30 mL, 3.2 mmol) y la reacción llega a ser homogénea. Luego de 16 h, la reacción se trata con NaHCO₃ acuoso saturado (8 mL,) durante 0.3 h y entonces se extrae con diclorometano. Los extractos se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran en vacío para producir una espuma. La espuma se trata con 20:80 acetato de etilo: hexano y se concentra en vacío para producir un sólido.

Este se tritura con éter y se filtra. La torta de filtro se seca para producir el producto del título como un sólido blanco, 389 mg (92% de rendimiento), pf 150-152° C, caracterizado por Análisis elemental CHN y ¹H RMN.

EJEMPLO 2

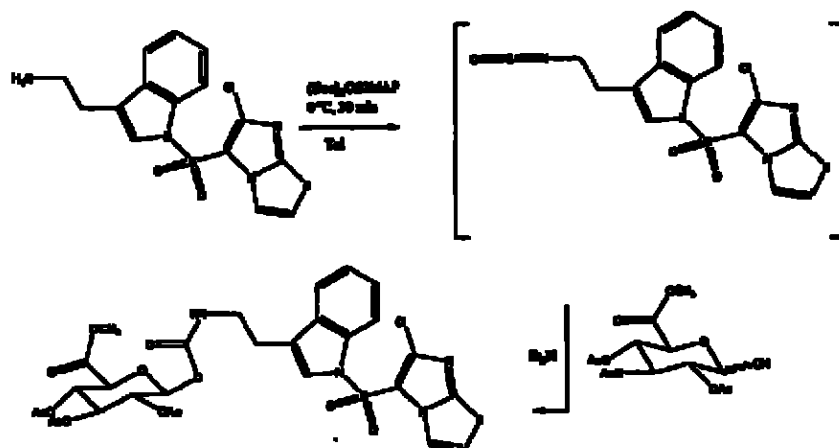
Preparación de ácido {1-[(6-Cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil-1H-indol-3-il]acético



Una solución agitada de ácido 3-indolilacético (175 mg, 1.00 mmol) en THF se enfría a -78° C bajo nitrógeno y se trata en forma de porción con 2.5 M de n-butililitio en hexanos (0.84 mL, 2.10 mmol) durante un periodo de 10 min. Luego 1 h a -78° C, la mezcla de reacción se trata con cloruro de (6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil (257 mg, 1.00 mmol) en THF, se le permite calentarse a temperatura ambiente, se agita durante 24 h y se concentra en vacío. El residuo resultante se trata con HCl acuoso 1 M (~2 mL) y agua (3 mL) y se extrae con diclorometano. Los extractos se combinan, se secan (MgSO₄) y se concentran en vacío. La cromatografía de este residuo, eluida con acetato de etilo, produce el compuesto del título como un sólido tostado claro, 32 mg, pf 220-222° C (oscuro > 200° C), se identifica por análisis espectral de masa y RMN.

EJEMPLO 3

Preparación de metil éster de ácido 3,4,5-Triacetoxi-6-{2-(1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]-tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il)eticarbamoiloxi}tetrahidropiran-2-carboxílico

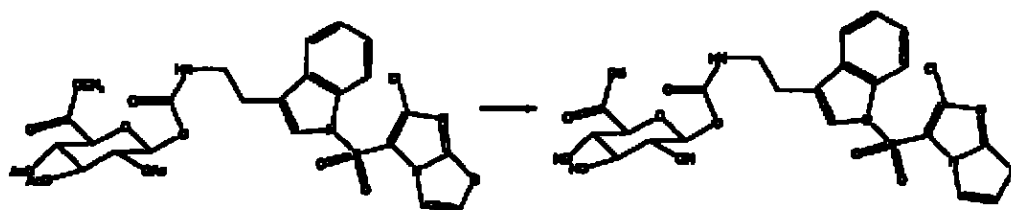


Una solución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.8 g, 8.3 mmol, 1.2 eq) en CH_3CN se enfría a 0°C (baño de agua-hielo), se trata gota a gota con DMAP (203 mg, 1.66 mmol, 0.2 eq) en CH_3CN , se agita durante 5 min, se trata gota a gota con 2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etilamina (2.6 g, 6.9 mmol) en CH_3CN , se agita durante 30 min (se genera isocianato en situ) a 0°C , se concentra utilizando un rotavapor para remover el CH_3CN y se persigue con tolueno. El residuo resultante se disuelve en tolueno, se trata gota a gota con una solución de éster hidroxiglucurónico (2.6 g, 7.7 mmol, 1.1 eq) en tolueno seguido por trietilamina (1.2 mL), se agita durante 2h a 0°C , se le permite calentarse a temperatura ambiente, se agita durante 16h y se concentra hasta sequedad. Este residuo se purifica por cromatografía de columna (20-50 % THF en heptano como eluyente)

para producir el β -anómero puro del producto del título, 2 g (39 % de rendimiento) y una mezcla de α - y β -anómeros (1:1.6), 2.5 g (49 % de rendimiento). Los anómeros se identifican por Análisis RMN. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): β -anómero 4: 8.01 (d, 1 H, $J = 4.5$ Hz), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.26 (2H, m), 7.17 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 5.74 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.36-5.09 (m, 3H), 4.99 (1H, m), 4.19 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.41 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.04, 2.03, 2.02 (3s, 9H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 741$. α -anómero (200 mg, contiene 2%, β -anómero) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.03 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.26 (2H, m), 7.14 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 6.33 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.26-5.10 (3H, m), 4.38 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.57-3.46 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.03 (3s, 9H).

EJEMPLO 4

Preparación de Ácido de 1-O-{\{2-[1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)amino]carbonil}-beta-D-glucopirranurónico



Una solución de metil éster de ácido 3,4,5-triacetoxi-6-(2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}eticarbamoiloxi)tetrahidropiran-2-carboxílico (1.0 g, 1.35

mmol) en THF se trata con CH_3OH (38.8 mL,) y H_2O (10 mL,), se enfría a 0°C (baño de agua-hielo), se trata con una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (340 mg, 8.1 mmol, 6 eq) en H_2O (5.5 mL) [0.1 N $\text{LiOH}/\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$] y se agita a 0°C durante 2 h bajo atmósfera de N_2 . El progreso de la desprotección se monitorea por vía de TLC de fase reversa ($\text{SiO}_2\text{-C}_{18}$ $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 3/7). La mezcla de reacción se diluye con 150 mL de H_2O , se neutraliza por la adición de 10 g de amberlita-120 (más) material de intercambio de catión (forma H^+) y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida a una suspensión acuosa. La suspensión se seca por congelamiento y liofiliza para dar el producto del título, 700 mg (86% de rendimiento). Purificación adicional por cromatografía de columna de gel de sílice [$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3:0.5) como eluyente] suministra el producto del título, 310 mg, 98% puro, se identifica por análisis espectral de masa y RMN. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 8.31 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 2H), 5.31 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 3.69 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.37-3.13 (m, 5H), 2.82 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6): 170.6, 155.4, 155.3, 152.3, 139.2, 134.9, 131.6, 125.7, 124.5, 124.4, 121.1, 121.1, 120.7, 118.8, 116.6, 113.8, 95.5, 76.6, 76.5, 72.8, 72.0, 25.2; LC/MS (ESI) tiempo de retención = 35.12, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 600.7$. El α -anómero (57 mg) se obtiene de la misma manera como se describió anteriormente, se identifica por HPLC y análisis espectral de masa. LC/MS (ESI) tiempo de retención = 27.11 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 600.8$.

EJEMPLO 5

Evaluación Comparativa de Afinidad de Unión de 5-HT6 de los compuestos de Ensayo

La afinidad de los compuestos de ensayo para el receptor de serotonina 5-HT6 se evalúa de la siguiente manera. Células Hela cultivadas que expresan receptores 5-HT6 clonados humanos fueron cosechados y centrifugados a velocidad baja (1,000 x g) durante 10.0 minutos para remover el medio de cultivo. Las células cosechadas, se suspenden en volumen medio de solución salina amortiguada con fosfato fisiológico fresco, y se recentrifugan a la misma velocidad. Esta operación se repite. Las células recolectadas entonces se homogenizan en diez volúmenes de 50 mM Tris. HCl (pH 7.4) y 0.5 mM de EDTA. El homogenato se centrifuga a 40,000 x g durante 30.0 min y el precipitado se recolecta. La píldora obtenida se resuspende en 10 volúmenes de amortiguador Tris.HCl y se recentrifuga a la misma velocidad. La píldora final se suspende en un volumen pequeño de amortiguador Tris.HCl y el contenido de proteína de tejidos se determina en alícuotas de volúmenes de 10-25 μ l. La Albúmina de Suero Bovino se utiliza como el estándar en la determinación de la proteína de acuerdo con el método descrito en Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265 (1951). El volumen de las membranas de células suspendidas se ajusta para dar una concentración de proteína de tejido de 1.0 mg/ml de suspensión. La suspensión de membrana preparada (concentrada 10 veces) se coloca en alícuotas en volúmenes de 1.0 ml y se almacena a -70° C hasta que se utiliza en experimentos de unión posteriores.

Los experimentos de unión se desarrollan en un formato de placa microtituladora de 96 pozos, con un volumen total de 200 μ l. A cada pozo se le agrega la siguiente mezcla: 80.0 μ l de amortiguador de incubación hecho 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 μ l de [3H]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, disponible de Amersham Life Science), 3.0 nM. La constante de disociación, K_D del [3H]LSD en el receptor 5-HT₆ de serotonina humana es de 2.9 nM, como se determina mediante unión de saturación con concentraciones crecientes de [3H]LSD. La reacción se inicia por la adición final de 100.0 μ l de suspensión de tejido. La unión no específica se mide en la presencia de 10.0 μ M de Metiotepina. Los compuestos de ensayo se agregan en volumen de 20.0 μ l.

La reacción se le permite proceder en la oscuridad durante 120 minutos a temperatura ambiente, en cada momento, el complejo receptor de ligando se filtra sobre un unifiltro de 96 pozos con un Packard Filtermate[®] 196 Harvester. El complejo de unión tomado sobre el disco de filtro se le permite secarse al aire y se mide la radioactividad en un Packard TopCount[®] equipado con seis detectores fotomulticapa, después la adición de 40.0 μ l Microscint[®]-20 centellante a cada pozo pando. La placa unifiltro se sella con calor y se cuenta en un Packard TopCount[®] con eficiencia de tritio de 31.0%.

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

expresa como un porcentaje de la unión específica en la ausencia del compuesto de ensayo. Los resultados se grafican como la unión de % de log versus la concentración log del compuesto de ensayo. El análisis de regresión no lineal de puntos de datos con un programa asistido por computadora Prism[®] produjo tanto los valores IC₅₀ como K_I de los compuestos de ensayo y límites de confianza del 95%. Una línea de regresión lineal de puntos de datos se grafica, de la cual el valor IC₅₀ se determina y el valor K_I se determina con base en la siguiente ecuación:

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

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

Utilizando este ensayo, se determinaron los siguientes valores K_i. y se comparan con aquellos valores obtenidos por compuestos representativos conocidos por demostrar la unión al receptor 5-HT₆. Se muestran los datos en la tabla I, de adelante.

Tabla I

Compuesto de	
ensayo	Unión 5-HT₆ K_i
(Ex. No.)	(nM)
1	26
2	248
4	

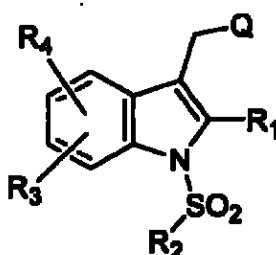
Ejemplos	Unión 5-HT₆ K_i
Comparativos	(nM)
Clozapina	6.0
Loxapina	41.4
Bromocriptina	23.0
Metiotepin	8.3
Mianserin	44.2
Olanzepina	19.

Como se puede observar de los resultados establecidos antes, los compuestos de la presente invención demuestran afinidad significativa para el receptor 5-HT₆.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula I



(I)

en donde

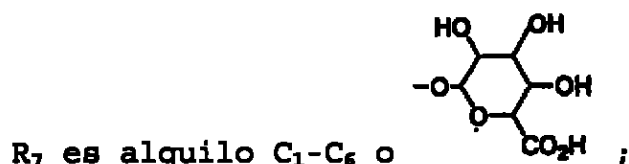
Q es CO_2R_5 o $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{COR}_7$;

R_1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_2 es grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en una cabeza de puente y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

R y R_4 son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO_2R_8 , CO_2R_9 , $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{CNR}_{12}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, SO_2R_{15} , $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, OR_{18} , COR_{19} o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloheteroalquilo, grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;



m es 0 o un entero de 1 o 2;

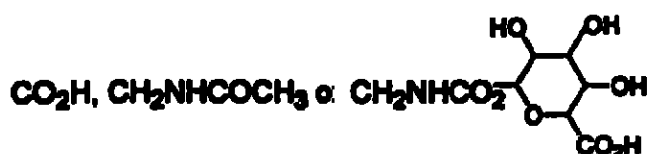
R_8 , R_9 , R_{15} y R_{19} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloheteroalquilo,, grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R_{10} , R_{11} y R_{18} son cada uno independientemente H o un alquilo C_1-C_6 , grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido o R_{10} y R_{11} pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S; y

R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{16} y R_{17} son cada uno independientemente H o un alquilo C_1-C_4 , grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o R_{13} y R_{14} o R_{16} y R_{17} pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S;

o un estereoisómero de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en donde R_1 , R_3 y R_4 son H.
3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde R_2 es un grupo imidazolilo o imidazotiazolilo cada uno opcionalmente sustituido.
4. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde Q es



5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 se selecciona del grupo que consiste de:
- N-(2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)acetamida;
- Ácido de 1-O-{[(2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)amino]carbonil}-beta-D-glucopirranurónico;
- Ácido {1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol-3-il}acético;
- N-[(1-{4-cloro-2-(metilito)-1H-imidazol-5-il)sulfonil}-1H-indol-3-il)metil]acetamida;
- un estereoisómero de estos; y
- una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

compuesto de fórmula 1 de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

12. Un método para la determinación del metabolismo de un derivado de (1-arilsulfonil-1H-indol-3-il)etilamina que comprende evaluar un ensayo de ejemplo durante la presencia de un compuesto de fórmula I de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

13. El uso de un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicación 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo; un trastorno de ansiedad; o un trastorno cognitivo.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 5 el cual es
N-(2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-
1H-indol-3-il}etil)acetamida.
7. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 5 el cual es
ácido 1-O-{[(2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-
il)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)amino]carbonil}-beta-D-
glucopirranurónico.
8. Un método para el tratamiento de un trastorno del sistema
nervioso central relacionado con o afectado por el
receptor 5-HT₆ en un paciente en necesidad de este que
comprende suministrar a dicho paciente una cantidad
terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I de
acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. El método de acuerdo a la reivindicación 8 en donde dicho
trastorno se selecciona del grupo que consiste de un
trastorno neurodegenerativo; un trastorno de ansiedad; y
un trastorno cognitivo.
10. El método de acuerdo a la reivindicación 9 en donde dicha
ansiedad o trastorno cognitivo se selecciona del grupo que
consiste de trastorno de déficit de atención; trastorno
obsesivo compulsivo; y trastorno de ansiedad en general.
11. Una composición farmacéutica que comprende un portador
farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un

METABOLITOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS 5-
HIDROXITRIPTAMINA-6

RESUMEN

La presente invención suministra un compuesto de fórmula 1 y el uso de estos para tratamiento terapéutico de trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT6.

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 1312062 de un documento escrito en inglés efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

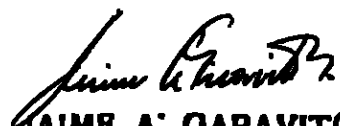
Poder otorgado por WYETH

Texto en inglés y en español mediante el cual, **WYETH**, domiciliada en Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América, por el presente otorga poder a **ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

de la firma Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Avenida 82 N° 10-62, piso 6, Bogotá, Colombia y ratifica todo lo actuado en derecho hasta el momento.

Solicitud de Patente para "METABOLITOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6"

Dado y firmado el 31 de julio de 2006


JAIME A. GARAVITO B
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 Res. 034 de Enero 11 de 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

WYETH
 (Firmado)
William H. Calnan, Subsecretario

CERTIFICACIÓN NOTARIAL. Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica la existencia legal de la sociedad **WYETH**, así como las funciones y firma de su representante autorizado **William H. Calnan, Subsecretario**, para efectos de lo cual se ha basado en:

Acta de la Reunión de la Junta Directiva de abril 27 de 2006.

(Firmado) Michelle L. McGowan, Notario Público el 31 de julio de 2006

(Sello en tinta que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Estado de Nueva Jersey, No. 2108903. Calificado en el Condado de Morris. Comisión vence el 09 de febrero de 2011")

(Aparece sello realizado que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Nueva Jersey")

APOSTILLA

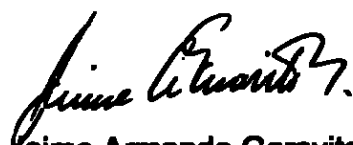
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por MICHELLE L MC GOWAN, NOTARIO
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. Lleva el sello de MICHELLE L MC GOWAN, NOTARIO

Certificado

5. En TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 08 DE AGOSTO DE 2006
7. Por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A267489
9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
10. Firma (firmado) Bradley Abelow


JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
En 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 65724

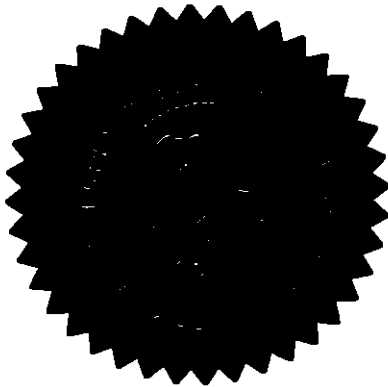
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 8TH DAY OF AUGUST 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A267489
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Patent & Trademark

AM101726 Colombia

Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NTT: 880.088.840-3
Tel: +57 1 834 1800
Fax: +57 1 379 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

All members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2005/021852 and entitled "IDOLYLALKYLAMINE METABOLITES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS" and to obtain patent protection therefor, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s) in Colombia, including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil and administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 31st day of July of 2006

WYETH



William H. Calman; Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, para tan largo como ellos se quedan miembros de dijo el bufete de abogados, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2005/021852 y titulada "IDOLYLALKYLAMINE METABOLITES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS", y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención en Colombia basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles y administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 31 días del mes de julio de 2006

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this **31st** day of **July**
2006, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

of legal age and located at

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 U.S.A.

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America**

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes from the Board of Director's Meeting held on April 27, 2006.

Notary Public

Michelle L. McGowan

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108983
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

CERTIFICACION NOTARIAL

A los **31** días del mes de **julio**
de 2006, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que **William H. Calnan**

mayor y domiciliado en

**Five Giralda Farms, Madison, New Jersey
07940 Estados Unidos de América**
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

- 4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América**

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

**Actas de la Reunión de la Junta
Directiva celebrada el 7 de abril de
2006**

El Notario Público

Hoy, 27 de junio de 2006, compareció personalmente ante mí Michelle L. McGowan, Asociado de Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco como la persona descrita en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

(Firmado) Barbara A. Kiely, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Barbara A. Kiely ID. 33893, Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 20 de junio de 2009")

(Sello notarial realizado)

(Aparece en el encabezamiento de las páginas referentes a las cesiones:
"Archivo No. AM-101726 L
Patentes")

(Aparece en el pie de página de las páginas referentes a las cesiones:
"Cesión de Invención
Solicitud Provisional")

Cesión de Invención

En consideración del pago por la CESIONARIA a la CEDENTE de una contraprestación válida y suficiente cuyo recibo se acusa por medio del presente, los CEDENTES:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Yochu WANG
Residencia: 1100 rue Goulet, Apt. 101, St. Laurent, Quebec, H4R 2C6
Canadá
Ciudadanía: China
- (2) Nombre Completo del Inventor: Chia-Cheng SHAW
Residencia: 730 Saint Germain, St. Laurent, Quebec H4L 3R5 Canada
Ciudadanía: Canadá
- (3) Nombre Completo del Inventor: Ronald Charles BERNOTAS
Residencia: 908 Morgan Drive, Royersford, PA 19468
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (4) Nombre Completo del Inventor: Chung-Chieh Paul WANG
Residencia: 12 Allen Court, Plainsboro, NJ 08536
Ciudadanía: Estados Unidos de América

James A. Garavito B.
JAMES A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Por 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

- (5) Nombre Completo del Inventor: Ping CAI
Residencia: One Christie Drive, New City, NY 10956
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (6) Nombre Completo del Inventor: Zhi WANG
Residencia: 133 Margaret Lane, Malvern, PA 19355
Ciudadanía: China

por medio del presente vende, cede y transfiere a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

y los sucesores, CESIONARIOS y representantes legales de la CESIONARIA, la totalidad del derecho, título e intereses para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos a reivindicar prioridad con respecto a la invención titulada:

METABOLITOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA-6

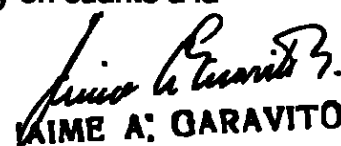
e inventada por los CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, si los hubiere:

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 60/582.290 presentada el 23 de junio de 2004

[También verifique si se están cediendo solicitud(es) adicional(es)]

X y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero

la fecha de presentación y el número de solicitud de dicha solicitud de los EE.UU. cuando se conozca, se debe insertar arriba, incluyendo el derecho a invocar prioridad, incluyendo todas y cada una de las mejoras divulgadas en la misma y en todas las patentes obtenidas para dicha invención a través de la anterior solicitud y cualquier solicitud provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustitución de la misma presentada posteriormente y en cuanto a la patente, cualquier re-expedición o nuevo examen de la misma.


JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
No. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

Los CEDENTES por medio del presente acuerdan que no se ha hecho ni se hará o suscribirá ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pueda estar en conflicto con esta cesión.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA para que haga solicitudes y para que reciban patentes para dicha invención en cualquiera de los mencionados países en su propio nombre, o en el nombre de la CEDENTE o a su elección.

Los CEDENTES acuerdan suscribir u obtener cualquier seguridad adicional necesaria del título a dicha invención y cualquier patente que pueda ser expedida para la misma y a entregar en cualquier momento y a solicitud y expensas de la CESIONARIA cualquier testimonio en cualquier derecho preexistente que impida el patentamiento de la invención, litigio o procedimiento relacionado y a suscribir todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título a dicho invento o cualquier patente que pueda ser otorgada para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, CESIONARIOS u otros representantes legales y a suscribir, en cualquier momento, a solicitud y expensas de la CESIONARIA, cualquier continuación, continuación parcial, divisional, renovación o sustitución de la misma y en cuanto a patentes a re-expedir o re-examinar las mismas, o cualesquier otras solicitudes adicionales de patentes para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales y cualquier patente que se expida se ceden por medio del presente a la CESIONARIA y prestará todos los juramentos legales o declaraciones y hará todos los actos legales requeridos para adquirirlos, sin compensación adicional, pero a expensas de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.


JAIME A. GARAVITO B
FUNDADOR Y MIEMBRO OFICIAL
Ley 034 de Enero 11 de 1963
MINISTERIO DE JUSTICIA

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las patentes de los Estados Unidos para dicho invento, que resulte de cualquiera de las solicitudes a su CESIONARIA.

(Firmado)
Youchu WANG

Julio 28, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Canadá)
 Declaración juramentada
Condado de Quebec)

El 28 de julio de 2005, Youchu WANG, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describe en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

(Firmado) Line Martin, Notario Público

Comisión vitalicia

(Firmado) Chia-Cheng SHAW

Julio 28, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Canadá)
 Declaración juramentada
Condado de Quebec)

El 28 de julio de 2004, Chia-Cheng SHAW, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describe en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

(Firmado) Line Martin, Notario Público

Comisión vitalicia

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Em 034 de Fevereiro 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

(Firmado)

Julio 29, 2004

Ronald Charles BERNOTAS

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaración juramentada

Condado de Montgomery)

El 29 de julio de 2004, Ronald Charles BERNOTAS, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describe en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

(Firmado) BUBINEA D. OWENS, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "SELLO NOTARIAL. BUBINEA D. OWENS, Notario Público; Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 07 de abril de 2007")

(Firmado)
Chung-Chiee Paul WANG

Julio 29, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaración juramentada

Condado de Montgomery)

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Em 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

El 29 de julio de 2004, Chung-Chieh Paul WANG, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describe en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

(Firmado) BUBINEA D. OWENS, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "SELLO NOTARIAL. BUBINEA D. OWENS, Notario Público; Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 07 de abril de 2007")

(Firmado)
Ping CAI

Julio 26, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)

Declaración juramentada

Condado de Rockland)

El __ de ____ de 2004, Ping CAI, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

(Firmado) Janice A. White, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Janice A. White, Notario Público – Estado de Nueva York. No. 01-WH6052604. Calificado en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 26 de diciembre de 2006")

(Firmado)
Zhi WANG

Julio 29, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaración juramentada

Condado de Montgomery)

Janice A. Garavito B.
AIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Reg. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

El 29 de julio de 2004, Zhi WANG, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

(Firmado) BUBINEA D. OWENS, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "SELLO NOTARIAL. BUBINEA D. OWENS, Notario Público; Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 07 de abril de 2007")

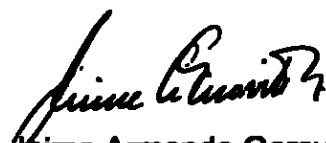
APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por BARBARA A. KIELY
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. Lleva el sello de BARBARA A. KIELY, NOTARIO

Certificado

5. En TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 08 DE AGOSTO DE 2006
7. Por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A267475
9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
10. Firma (firmado) Bradley Abelow

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 65728



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

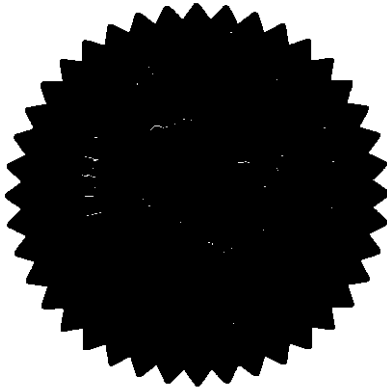
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 8TH DAY OF AUGUST 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A267475
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

AM101726

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for USSN 60/582,290, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "INDOLYLALKYLAMINE METABOLITES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS," dated July 26, 2004 from Ping Cai; and dated July 28, 2004 from Youchu Wang and Chia-Cheng Shaw; and dated July 29, 2004 from Ronald Charles Bernotas and Chung-Chiee Paul Wang to Wyeth, and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 27th day of July, 2006, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth


Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 27th day of July, 2006, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

Barbara A. Kieley ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Youchu WANG
Residence: 1100 rue Goulet, Apt. 101, St. Laurent, Quebec, H4R 2C8 Canada
Citizenship: China

(2) Full Name of Inventor: Chia-Cheng SHAW
Residence: 730 Saint Germain, St. Laurent, Quebec H4L 3R5 Canada
Citizenship: Canada

(3) Full Name of Inventor: Ronald Charles BERNOTAS
Residence: 908 Morgan Drive, Royersford, PA 19468
Citizenship: USA

(4) Full Name of Inventor: Chung-Chlee Paul WANG
Residence: 12 Allen Court, Plainsboro, NJ 08538
Citizenship: USA

(5) Full Name of Inventor: Ping CAI
Residence: One Christie Drive, New City, NY 10958
Citizenship: USA

(6) Full Name of Inventor: Zhi WANG
Residence: 133 Margaret Lane, Malvern, PA 19355
Citizenship: China

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
INDOLYLALKYLAMINE METABOLITES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/582,290 filed on: June 23, 2004

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

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.


Youchu WANG

Date 28 July 2024

ACKNOWLEDGMENT

State of CANADA }
County of QUEBEC } ss.

On the 29th day of July 2004, Yochu WANG personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Flora L. L. L.
Notary Public
LIVE ~~and~~ LOVE
my commission is for life

Chia-Cheng Shaw
Chia-Cheng SHAW

28-July-2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of CANADA ss:
County of QUEBEC

On the 28th day of July 2004, Chia-Cheng SHAW personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

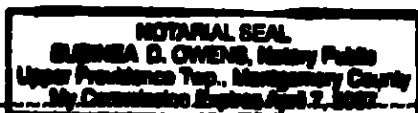
Floerlinotay
Notary Public
LINE MARTIN NOTARY
my commission is to life

Ronald Charles BERNOTAS July 29, 2004
Ronald Charles BERNOTAS Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 29th day of July 2004, Ronald Charles BERNOTAS personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.



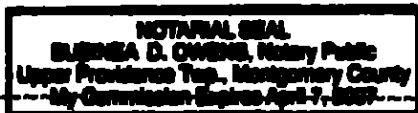
Barbara D. Owens
Notary Public

Chung-Chlee Paul WANG 7-29-2004
Chung-Chlee Paul WANG Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 29th day of July 2004, Chung-Chlee Paul WANG personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.



Barbara D. Owens
Notary Public

July 26/04
Date

State of New York }
County of Rockland }

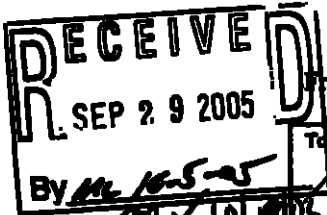
Janice L. Skille
Notary Public

July 29 - 2004

State of Pennsylvania)
County of Montgomery) ss:

Bubonea D. Owens
Notary Public

PCT



From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

TO: LENCES, Barbara, L.
Wyeth
Patent Law Department
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07840
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 19 September 2005 (19.09.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference AM101728	
International application No. PCT/US2005/021852	
International publication date (day/month/year)	International filing date (day/month/year) 21 June 2005 (21.06.2005)
Applicant WYETH et al	Priority date (day/month/year) 23 June 2004 (23.06.2004)

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
23 June 2004 (23.06.2004)	60/582,200	US	02 August 2005 (02.08.2005)

BOCKETED
DUE DATE
STAT DATE
By 16-5-05

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer M. CHEVALLAY WORLEY (Fax 338 7010) Facsimile No. (41-22) 338.70.10 Telephone No. +41 22 338 8859
---	--

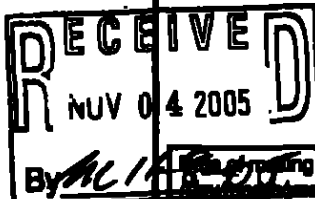
PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
WYETH
Patent Law Department
Attn. Lences, Barbara L.
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION



(PCT Rule 44.1)

07/11/2005

Applicant's or agent's file reference

AM101726

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/021852

International filing date
(day/month/year)

21/06/2005

Applicant

WYETH

BOOKETED

DUE DATE

STAT DATE

BY

Am. 19

1-7-06

14-8-05

11/11/05

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

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

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

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

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

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

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

4. Reminders

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

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Federico Bonomelli

CC-PRINCETON

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

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

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 26 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

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

How?

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

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

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

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

What documents must accompany the amendments?

Letter (Section 286(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM101726	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 6 below.	
International application No. PCT/US2005/021852	International filing date (day/month/year) 21/06/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/06/2004
Applicant WYETH		

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

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



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

1. Basis of the report

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



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

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, 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 regard 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.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 C07D417/14 A61K31/4045 A61P25/28

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/053433 A (WYETH) 3 July 2003 (2003-07-03) the whole document	1-13
Y	US 6 187 805 B1 (PINEIRO JOSE LUIS CASTRO ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13) the whole document	1-13
Y	A. SLASSI ET AL.: "Recent progress in the 5-HT6 receptor antagonists for the treatment of CNS diseases" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 12, no. 4, 2002, pages 513-527, XP002350180 page 520 -/-	1-13



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 claim 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2005

Date of mailing of the international search report

07/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Paternoster 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 16 18 865 A1 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LTD; SUMITOMO CHEMICAL CO. LTD., OSAKA) 30 April 1970 (1970-04-30) examples	1,11
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 196800 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B00, AN 1966-34623F XP002350722 & JP 43 024418 B (SUMITOMO CHEMICAL INDUSTRIES CO LIMIT) 1968 abstract	1,11
X	V. LECLERC ET AL.: "Synthesis of nitroindole derivatives with high affinity and selectivity for melatoninergic binding sites MT3" J. MED. CHEM., vol. 45, no. 9, 2002, pages 1853-59, XP002350181 compound-2A	1,11
X	SAKAMOTO T ET AL: "Synthesis of ethoxyethynylarenes by the palladium-catalyzed reaction of aryl iodides with ethoxy(trialkylstannyl)acetylenes" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 42, no. 10, 1994, pages 2032-2035, XP002269345 ISSN: 0009-2363 example 4m	1
P,X	WO 2005/009958 A (PLEXXIKON, INC; ARNOLD, JAMES; ARTIS, DEAN, R; HURT, CLARENCE; IBRAHIM) 3 February 2005 (2005-02-03) pages 184-194	1,11
P,X	WO 2005/040112 A (OXAGEN LIMITED; MIDDLEMISS, DAVID; ASHTON, MARK, RICHARD; BOYD, EDWARD) 6 May 2005 (2005-05-06) examples	1,11
P,X	WO 2004/078719 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD; IWAHASHI, MAKI; NAGANAWA, ATSUSHI; NISHIY) 16 September 2004 (2004-09-16) examples	1,11

Form PCTR84/210 (pastor family annual) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/021852

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 43024418	B	— — — — — —	
WO 2005009958	A	03-02-2005	NONE
WO 2005040112	A	06-05-2005	NONE
WO 2004078719	A	16-09-2004	NONE

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/US2005/021852

International filing date (day/month/year)
21.06.2005

Priority date (day/month/year)
23.06.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D417/12, C07D417/14, A61K31/045, A61P25/28

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-80589 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523655 epnu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Lauro, P

Telephone No. +49 89 2369-6296



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/021852

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:

93
44

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	
	No: Claims	1-13
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7,11-13
	No: Claims	8-10

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

Re Item V.

- 1 Reference is made to the following documents:
 - D1 : WO 03/053433 A (WYETH) 3 July 2003 (2003-07-03)
 - D2 : US 6 187 805 B1 (PINEIRO JOSE LUIS CASTRO ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13)
 - D3 : A. SLASSI ET AL.: "Recent progress in the 5-HT₆ receptor antagonists for the treatment of CNS diseases" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 12, no. 4, 2002, pages 513-527, XP002350180
 - D4 : DE 16 18 865 A1 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LTD; SUMITOMO CHEMICAL CO. LTD., OSAKA) 30 April 1970 (1970-04-30)
 - D5 : DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1968-34823 &; JP 43 024418 B (SUMITOMO CHEMICAL INDUSTRIES) 1968
 - D6 : V. LECLERC ET AL.: "Synthesis of nitroindole derivatives with high affinity and selectivity for melatoninergic binding sites MT₃" J. MED. CHEM., vol. 45, no. 9, 2002, pages 1853-59, XP002350181
 - D7 : SAKAMOTO T ET AL: "Synthesis of ethoxyethynylarenes by the palladium-catalyzed reaction of aryl iodides with ethoxy(trialkylstannyl)acetylenes" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 42, no. 10, 1994, pages 2032-2035, XP002269345 ISSN: 0009-2363
 - D8: WO 2005/009958 A (PLEXXIKON, INC; ARNOLD, JAMES; ARTIS, DEAN, R; HURT, CLARENCE; IBRAHIM) 3 February 2005 (2005-02-03)
 - D9: WO 2005/040112 A (OXAGEN LIMITED; MIDDLEMISS, DAVID; ASHTON, MARK, RICHARD; BOYD, EDWARD) 6 May 2005 (2005-05-06)
 - D10: WO 2004/078719 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD; IWAHASHI, MAKI; NAGANAWA, ATSUSHI; NISHIY) 16 September 2004 (2004-09-16)
2. Documents D8 to D10 have been published after the priority date of the current application and are therefore not taken into account for the purpose of the present report.
3. **Novelty**
The compounds of formula (I) and their pharmaceutical formulations are anticipated

by D3 to D7. Novelty is not acknowledged for claim 1 and claim 11.

4. Inventive step

The problem underlying the current application appears to reside in the provision of indolalkylamine metabolite derivatives useful in the treatment of 5-HT₆ related diseases. D1 to D3 disclose indolalkylamine derivatives of which the compounds of the current application are metabolites. Since the metabolites are active species produced upon introduction of a pharmaceutically active compound into a biological system, their activity would have been expected and their provision is considered to be the result of a mere discovery. An inventive step could therefore be acknowledged, only if it were shown that upon administration of the metabolites in the place of the parent indolalkylamine derivatives an unexpected effect is obtained. On the basis of the comparative test contained in the description, no unexpected effect can be observed in comparison with compounds known to have an affinity for the 5-HT₆, since the activity of compound 1 is worse than that of 4 of the 6 comparative compounds and compound 2 with a binding K_i of 248 can be said to be almost inactive. It is also to be noted that in the present case, the assessment of inventive step can only be based on a comparison carried out with compounds of which the present compounds are the metabolites, i.e. the compounds disclosed in D1 or D2 or D3. In the absence of such data no inventive step can be acknowledged.

5. Industrial applicability

Claims 8-10 are directed to a method for treatment of the human or animal body by therapy.

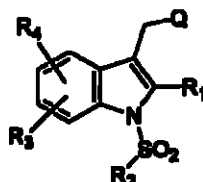
- 6. Claim 12 lacks all technical features necessary to carry out the method. It is noted also that no support is found in the description for the subject-matter of claim 12.**

Fase Na.1 23-01-2007

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 061-127030 (22) Fecha de solicitud: 2006-12-19. (30) Prioridad (31) No. 60/582,290 (32) Fecha 23/06/04 (33) País US		(51) Int Cl: C07D 417/12, 417/14, A18K 31/4045, A61P 25/28 (71) Solicitante(s) WYETH (72) Inventor(es) WANG, Youchu SHAW, Chia-Cheng Otros (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 23/01/07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21/06/05 No. de solicitud PCT/US2005/021852		(87) Publicación Internacional Fecha: 05/01/06 N° publicación: WO 2006/002125	
(54) Título: METABOLITOS DE INDOLILALQUILAMINA COMO LIGANDOS 5-HIDROXITRIPTAMINA-6			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula I



(I)

en donde

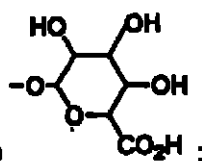
Q es CO₂R₅ o CH₂NR₆COR₇;

R₁ es H o alquilo C₁-C₆;

R₂ es grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de N en una cabeza de puente y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO₂R₈, CO₂R₈, CONR₁₀R₁₁, CNR₁₂NR₁₃R₁₄, SO₂R₁₅, NR₁₆R₁₇, OR₁₈, COR₁₈ o un alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆;



R₇ es alquilo C₁-C₆ o

m es 0 o un entero de 1 o 2;

R₈, R₉, R₁₅ y R₁₈ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₀, R₁₁ y R₁₆ son cada uno independientemente H o un alquilo C₁-C₆, grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido o R₁₀ y R₁₁ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S; y

R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₆ y R₁₇ son cada uno independientemente H o un alquilo C₁-C₆, grupo arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; o R₁₃ y R₁₄ o R₁₆ y R₁₇ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S;

o un estereoisómero de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [4]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 19 DIC. 2006

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 100

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	06 127030
	Solicitud internacional	PCT/US2005/021852
	Fecha inicio fase nacional	23/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2445
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 FEB. 2007

ALIX CARMENZA PESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10

by D3 to D7. Novelty is not acknowledged for claim 1 and claim 11.

4. Inventive step

The problem underlying the current application appears to reside in the provision of indolalkylamine metabolite derivatives useful in the treatment of 5-HT6 related diseases. D1 to D3 disclose indolylalkylamine derivatives of which the compounds of the current application are metabolites. Since the metabolites are active species produced upon introduction of a pharmaceutically active compound into a biological system, their activity would have been expected and their provision is considered to be the result of a mere discovery. An inventive step could therefore be acknowledged, only if it were shown that upon administration of the metabolites in the place of the parent indolalkylamine derivatives an unexpected effect is obtained. On the basis of the comparative test contained in the description, no unexpected effect can be observed in comparison with compounds known to have an affinity for the 5-HT6, since the activity of compound 1 is worse than that of 4 of the 6 comparative compounds and compound 2 with a binding K_i of 248 can be said to be almost inactive. It is also to be noted that in the present case, the assessment of inventive step can only be based on a comparison carried out with compounds of which the present compounds are the metabolites, i.e. the compounds disclosed in D1 or D2 or D3. In the absence of such data no inventive step can be acknowledged.

5. Industrial applicability

Claims 8-10 are directed to a method for treatment of the human or animal body by therapy.

6. Claim 12 lacks all technical features necessary to carry out the method. It is noted also that no support is found in the description for the subject-matter of claim 12.