

235

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-034252- -00003-0000

Fecha 2008-04-16 16:51:20 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERC
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 07.034.252

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE INDOL
SUSTITUIDOS CON 5-SULFONIL-1-PIPERIDINIL COMO ANTAGONISTAS
DEL RECEPTOR 5-HT6 PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL
CNS".

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2007/000056

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 589

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$420.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44372 del año 2007.

Atentamente,

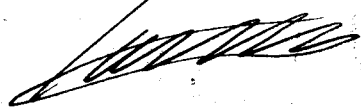
CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

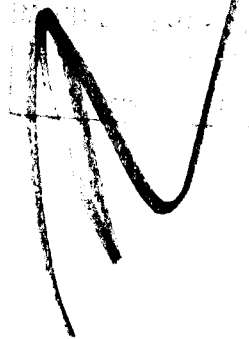
Anexo: Recibo por \$420.000 pesos
Sustitución

LMB/P2007/000056 080403

Industria y Comercio

Carlos Obispo
79782 747 Jta de Azules





Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 07.034.252

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE INDOL SUSTITUIDOS CON 5-SULFONIL-1-PIPERIDINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT6 PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL CNS".

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2007/000056

SUSTITUCIÓN DE PODER

J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **CARLOS R. OLARTE**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK

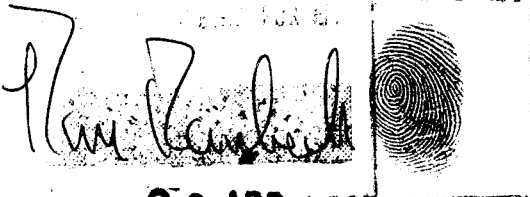
C.C. No. 79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799 del C. S. de la J.

DEPARTAMENTO DE PRESENTACION PERSONAL Y
CUMPLIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA
EL ANTERIOR ESQUEMA DIRIGIDO A:
POR PRESENTACION PERSONALMENTE
POR EL NOTARIO PUBLICO DE BOGOTA
DEPARTAMENTO DE BOGOTA

Industria y Comercio

Juan Barboza
79376990 3A 161357903



02 ABR 2008



237

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017601

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30,027
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-034252- -00003-0000

Fecha: 2008-04-16 16 51 20 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PA	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483385	14/04/2008	10,690,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
TOTAL :			\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

238

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-34252

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **589** DE

FECHA **29 DE FEBRERO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **03 DE JUNIO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

202012
Bogotá, D.C., 27 de mayo de 2010

con 4

Apoderado: J. Ian Raisbeck Llinas

ASUNTO	Radicación	07-34252
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	1-10202

Patente de Invención



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/GB2005/00383

Fecha de Presentación Internal.

05/oct/2005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

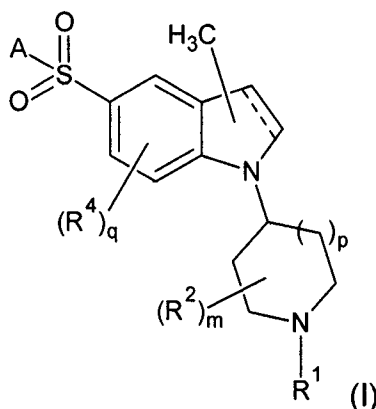
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 87 a 207 Como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 208 a 211 Como se radicó inicialmente
- 1.3. Prioridad: Folio 1: GB0422263.4, 07/oct/2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud:

El objeto de la invención son los derivados 5-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol y derivados 5-(fenilsulfonil)-1-(piperidin-4-il)-1H-indol, que tiene la fórmula:



- Reivindicaciones 1-4: Un compuesto de la fórmula (I).
- Reivindicación 5-9: Composiciones que los contienen
- Reivindicación 8: Uso
- Reivindicación 10: Método de tratamiento terapéutico.

Se catalogó la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.):
C07D 401/04, A61K31/404, A61P25/28

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 de la Decisión 486 de la CA.N. y/o art.22 Tratado PCT).

-Tal como aparece reivindicada la materia, al sustituyente "A" es muy amplia y especulativa, no hay razones técnicas fundadas para creer que un experto de nivel medio será capaz, sobre la base de la información dada en la solicitud tal como fue presentada, de extender la enseñanza particular de la descripción a la totalidad de los millones de compuestos abarcados bajo las denominaciones genéricas como "*A representa un grupo -arilo, -heteroarilo, arilo-arilo, arilo-heteroarilo, -heteroaril-arilo ó -heteroaril-heteroarilo*", ya que en la descripción aparece únicamente sustentado que A significa fenilo, en 62 de los 64 ejemplos y en el ejemplo 28 aparece A como un anillo 1,3 tiazolil, y el ejemplo 29 un a aparece A como un anillo 1H-pirazol-4il, sustituido con metilos. Lo que indica que no existe el sustento técnico real para esa descomunal y especulativa variabilidad de los sustituyentes A, R⁵ y R⁶, toda vez que si se permite esa variabilidad especulativa sin el sustento técnico real en la descripción, entonces se podrá extrapolar igualmente de manera especulativa el estado de la técnica para comparar la solicitud en estudio.

Por lo tanto se debe ajustar el capítulo reivindicatorio de tal manera que la materia reclamada tenga un soporte técnico real, donde aparezcan las porciones de estructuras química reconocibles inequívocamente de A, R⁵ y R⁶, sobre las cuales se encuentre el sustento técnico en la descripción como lo indica la norma, igualmente como es sabido en las reivindicaciones son aceptadas las extrapolaciones obvias y razonables.

-La reivindicación 4, en primer es lugar es redundante, porque reclama la materia ya reclamada en la reivindicación 1 sin ninguna característica técnica particular; en segundo lugar el indicar que es un compuesto E1-E65 no es una característica técnica de compuesto.

- La reivindicación 7, en primer es lugar es redundante, porque reclama la materia ya reclamada en las reivindicaciones 1 a 4 sin ninguna característica técnica particular, y el rellenar el texto de la reivindicación una mezcla de uso y método terapéutico no le confiere características técnicas particulares como compuesto.

- La reivindicación 9, es redundante, porque reclama la materia ya reclamada en las reivindicación 5 sin ninguna característica técnica particular, y el rellenar el texto de la reivindicación una mezcla de uso y método terapéutico no le confiere características técnicas particulares como composición.

-Por consiguiente el capitulo reivindicatorio carece de definición, claridad, concisión y falta de sustento por la descripción, exigidas en las reivindicaciones, por lo tanto no cumplen con el requisito de definición, claridad, concisión y/o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.y/o art.22 Tratado PCT.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d) de la C.A.N.)

-La reivindicación 10 reclama un método de tratamiento terapéutico para el cuerpo humano o animal, por lo tanto está comprendida en el artículo 20 literal d) D.486 de la C.A.N.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486 de la C.A.N.)

-La reivindicación 8 reclama el uso de compuestos de formula (I) y de acuerdo con la legislación colombiana el uso no se considera para protección mediante patente, como se lee en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina "... Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de productos o procedimientos en todos los campos de la tecnología..."; aquí NO se hace alusión al uso.

Los usos o segundos usos no son patentables, de conformidad con la sentencia del TJAC 89-AI-2000, los usos en general no son patentables.

6. Determinación del Estado de la Técnica

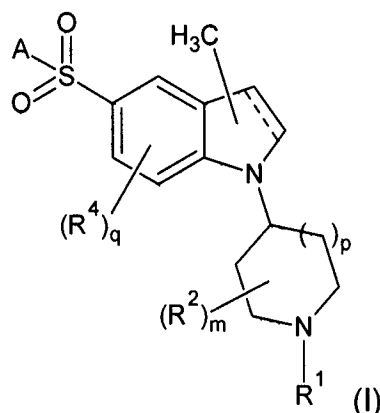
La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica fecha de presentación de la solicitud de la cual se reclama prioridad, 07/oct/2004.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda del estado de la técnica, en bases de datos donde esta oficina tiene acceso libre, para búsqueda de documentos relacionados con la materia que se reclama como nueva e inventiva en presente solicitud, encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US20040024023	1-Heterocyclalkyl-3-sulfonylindol o indazole derivatives as 5-hydroxytryptamine-6 ligands	05/feb/2004
D2	WO03011284	5-arylsulfonyl índoles having 5-HT6 recptor affinity	13/feb/2003

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

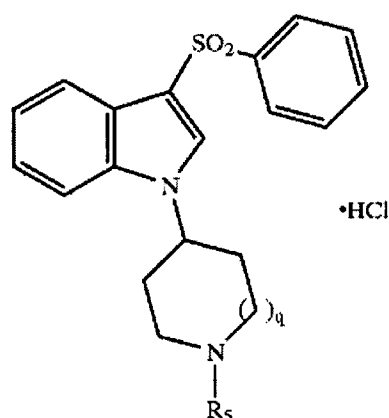
La solicitud en estudio reclama los compuestos derivados 5-(arilsulfonil)-1-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol y derivados 5-(arilsulfonil)-1-(piperidin-4-il)-1H-indol, que tiene la fórmula:



7.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486 de la C.A.N.)

-La anterioridad D1 enseña derivados 3-(arilsulfonil)-1-(piperidin-4-il)-1H-indol de fórmula:

TABLE I

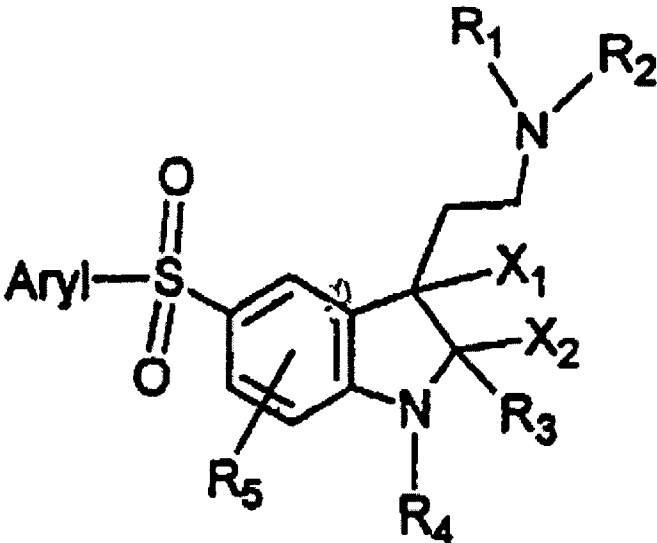


Ex. No.	q	R5	mp ° C.
10	0	benzyl	140 (foam)
11	0	H	209-211
12	1	benzyl	288-291
13	1	H	294-297

Por la diferencia de la posición del sustituyente aril-sulfonil que en la solicitud en estudio es en la posición 5 sobre el grupo indol, no se afecta la actividad farmacológica mostrada originalmente en la anterioridad en la posición 3. El hecho de modificar de posición un sustituyente sobre el anillo no evidencia haber superado dificultades técnicas reales, tampoco se aparta del camino trazado por D1, tampoco abre una vía nueva; es simplemente el uso de equivalentes técnicos conocidos, es

sólo el cambio de un sustituyente de posición por otro análogo conocido, para **no** obtener un resultado inesperado, sino que se conserve el mismo efecto conocido en D1, por lo tanto la solicitud no cumple con lo exigido en el artículo18 D486 de la C.A.N .

-D2 enseña derivados 5-(arilsulfonil)-1-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-índoles de fórmula:



Por la diferencia con los compuestos reclamados con la solicitud en estudio es el significado del sustituyente R₄ que puede ser un anillo pero no se observa que pueda ser piperidin-4-il como en la solicitud en estudio, pero conserva las mismas propiedades farmacológicas las mismas propiedades farmacológicas enseñadas en D2. El hecho de modificar el sustituyente de la posición 1 sobre el anillo, no evidencia haber superado dificultades técnicas reales, tampoco se aparta del camino trazado por D2 ó abre una vía nueva; es simplemente el uso de equivalentes técnicos conocidos, es sólo el cambio de un sustituyente de la posición 1 por otro análogo conocido, para **no** obtener un resultado inesperado, sino que se conserve el mismo efecto conocido en D1, por lo tanto la solicitud no cumple con lo exigido en el artículo18 D486 de la C.A.N

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

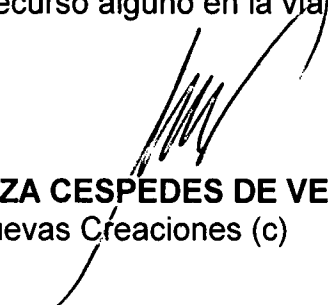
Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	1-10	Nivel inventivo
D2	1-10	Nivel inventivo

244

6

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
04 JUN. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 2025	EXAMINADOR TECNICO Código No.202012
---------------------------	-------------------------------------

(19) United States

(12) Patent Application Publication (10) Pub. No.: US 2004/0024023 A1
(43) Pub. Date: Feb. 5, 2004

(54) 1-HETEROCYCLYLALKYL-3-SULFONYL-INDOLE OR -INDAZOLE DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS

Publication Classification

- (51) Int. Cl.⁷ C07D 43/02; A61K 31/541; A61K 31/5377; A61K 31/496; A61K 31/454
- (52) U.S. Cl. 514/322; 514/323; 546/200; 546/201; 546/197; 514/227.8; 514/233.2; 514/253.09; 544/60; 544/360; 544/127

(75) Inventors: Ronald Charles Bernotas, Bridgewater, NJ (US); Steven Edward Lenicek, Plainsboro, NJ (US)

Correspondence Address:
WYETH
PATENT LAW GROUP
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NJ 07940 (US)

(73) Assignee: Wyeth, Madison, NJ

(21) Appl. No.: 10/621,698

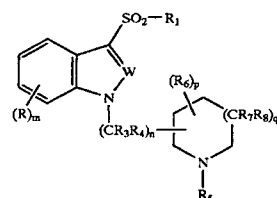
(22) Filed: Jul. 17, 2003

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/396,958, filed on Jul. 18, 2002.

(57) ABSTRACT

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



(I)

US 2004/0024023 A1

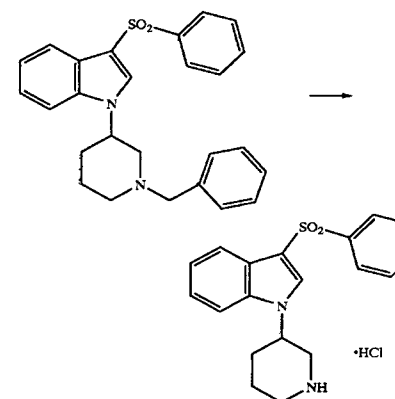
13

Feb. 5, 2004

graphed (100% ethyl acetate) to give an orange oil. The oil is stirred in ethanol and 2.0M aqueous HCl at ambient temperature for 2.5 h, treated with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The extracts are combined, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The resultant residue is chromatographed (1:1 ethyl acetate:hexanes) to afford the title product as a light orange solid, 0.56 g (30% yield), mp 219-221° C., identified by HNMR and mass spectral analyses.

EXAMPLE 9

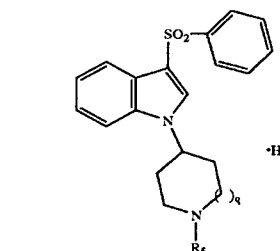
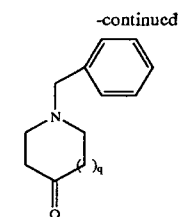
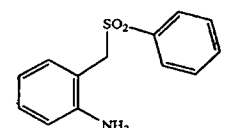
[0186] Preparation of 3-(Phenylsulfonyl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-indole Hydrochloride



[0187] A solution of 1-(1-benzylpiperidin-3-yl)-3-(phenylsulfonyl)-1H-indole (431 mg, 1.00 mmol) in dry 1,2-dichloroethane is treated with 1-chloroethyl chloroformate (0.27 mL, 2.50 mmol), heated at reflux temperature for 2.5 h, cooled and concentrated in vacuo (reconcentrated twice from CH₂Cl₂). The resulting residue is heated at reflux temperature in methanol for 3 h, cooled and concentrated in vacuo to give an oil. The oil is reconcentrated from ethanol and then from ether to give a tan solid. The solid is triturated with ethanol and filtered. The filtercake is dried under vacuum to afford the title product as an off-white solid, 322 mg (85% yield), mp 254-256° C., identified by HNMR and mass spectral analyses.

EXAMPLES 10-13

[0188] Preparation of 1-Heterocyclyl-3-(phenylsulfonyl)-1H-indole Derivatives



[0189] Using essentially the same procedures described in Examples 7 and 8 hereinabove and employing the appropriate protected piperidinone or pyrrolidinone reagent, the compounds shown in Table I are obtained and identified by HNMR and mass spectral analyses.

TABLE I

Ex. No.	q	R5	mp ° C.
10	0	benzyl	140 (foam)
11	0	H	209-211
12	1	benzyl	288-291
13	1	H	294-297

D1

245

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/011284 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4045,
C07D 209/16, A61P 25/18, 25/22

(21) International Application Number: PCT/US02/24759

(22) International Filing Date: 1 August 2002 (01.08.2002)

(25) Filing Language: English

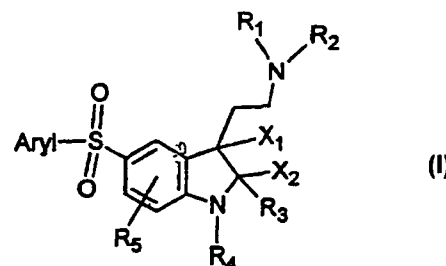
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/309,832 3 August 2001 (03.08.2001) US
60/326,885 3 October 2001 (03.10.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henri-
etta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): FU, Jian-Min
[CA/US]; 5123 Heathrow, Kalamazoo, MI 49009 (US).(74) Agents: WILLIAMS, Sidney, B., Jr. et al.; Flynn, Thiel,
Boutell & Tanis, P.C., 2026 Rambling Road, Kalamazoo,
MI 49008-1699 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report
-- with amended claimsFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: 5-ARYLSULFONYL INDOLES HAVING 5-HT₆ RECEPTOR AFFINITY

(II)

(57) Abstract: The invention provides derivatives of 5-arylsulfonyl indole and 5-arylsulfonyl indoline compounds which may be in the form of pharmaceutical acceptable salts or compositions that are useful in treating central nervous system diseases such as anxiety and depression. The invention also includes intermediates and processes to make the compounds, isotopically-labeled forms of the compounds and the use of the isotopically labeled forms of the compounds to perform nuclear magnetic resonance imaging and positron emission tomography.

5-ARYLSULFONYL INDOLES HAVING 5-HT₆ RECEPTOR AFFINITY

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of US provisional application Serial No. 60/309,832 filed on 03 August 2001, under 35 USC 119(e)(i) and US provisional application Serial No. 60/326,885 filed on 03 October, 2001, under 35 USC 119(e)(i), which are incorporated herein by reference in their entirety.

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

The present invention relates to substituted 5-arylsulfonyl indoles and indolines which interact with serotonin receptors, such as 5-HT₆ receptors, and are useful for treating anxiety, depression, schizophrenia, stress-related disorders such as irritable bowel syndrome, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, post-traumatic stress syndrome, epilepsy, and other central nervous system (CNS) disorders in humans and animals.

The major classes of serotonin receptors (5-HT₁₋₇) contain fourteen to eighteen separate receptors that have been formally classified. See Glennon, et al., Neuroscience and Behavioral Reviews, 1990, 14, 35; and D. Hoyer, et al. Pharmacol. Rev. 1994, 46, 157-203. There is currently a need for pharmaceutical agents that are useful to treat diseases and conditions that are associated with 5-HT receptors. In particular, there is a need for agents that can selectively bind to individual receptor sub-types (e.g. receptor-specific agonists or antagonists); such agents would be useful as pharmaceutical agents, or would be useful to facilitate the study of the 5-HT receptor family, or to aid in the identification of other compounds that selectively bind to the specific 5-HT receptors.

Provided that R₃ and R₄ may not both be H;

R₅ is hydrogen, halogen, C₁ - C₄ alkyl, substituted alkyl, -O-C₁-C₆ alkyl, substituted -O-C₁-C₆ alkyl, CN, NO₂, OH, -N₃, NR₁R₂, -C(O)NR₁R₂, -C(S)NR₁R₂, -O-aryl, or aryl; and pharmaceutically acceptable salts thereof. They are useful for treating anxiety, depression, schizophrenia, stress-related disorders such as irritable bowel syndrome, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, post-traumatic stress syndrome, epilepsy, and other central nervous system (CNS) disorders in humans and animals, including cognitive disorders such as mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and attention deficit disorder with or without hyperactivity.

The invention also provides a method for treating a disease or condition in a mammal, wherein the 5-HT₆ receptor is implicated, comprising administering to a mammal a therapeutically effective amount of the compound of Formula 1. The invention further provides intermediates and processes to make the final compounds.

The invention still further provides isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in Formula 1, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature and means for using the isotopically labeled compounds in the performance of positron emission tomography and nuclear magnetic resonance imaging.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Formula I

wherein

Aryl is phenyl, naphthyl, heteroaromatic, substituted phenyl, substituted naphthyl, or substituted heteroaromatic;

X₁ and X₂ are both H or together form a bond between the C2 and the C3 carbon of the indole-ring of Formula I;

R₁ is H, C₁ - C₆ alkyl, substituted alkyl, aryl, or -C(O)O-t-butyl provided that only one of R₁ and R₂ is -C(O)O-t-butyl;

R₂ is H, C₁ - C₆ alkyl, substituted alkyl, aryl, or -C(O)O-t-butyl, provided that only one of R₁ and R₂ is -C(O)O-t-butyl;

Substituted alkyl is an alkyl moiety having from 1-6 carbon atoms, 0-3 substituents independently selected from -F, -Cl, -Br, and -I, and 0-1 substituent selected from -OR₁₋₀, -SR₁₋₀, -NR₁₋₀R₁₋₀, -C(O)R₁₋₀, -C(O)NR₁₋₀R₁₋₀, -CN, -NR₁₋₀C(O)R₁₋₀, -S(O)₂NR₁₋₀R₁₋₀, -NR₁₋₀S(O)₂R₁₋₀, -NO₂, and aryl;

Each R₁₋₀ is independently selected from -H, C₁-C₆ alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, or aryl;

Cycloalkyl is a cyclic ring moiety having from 3-6 carbon atoms;

Heterocycloalkyl is a cyclic ring moiety having from 4-7 atoms with 1-2 atoms within the ring selected from N, O, and S;

Halogenated alkyl is an alkyl moiety having from 1-6 carbon atoms and 1 to (2n+1) substituent(s) independently selected from -F, -Cl, -Br, and -I, where n is the maximum number of carbon atoms in the moiety;

Halogenated cycloalkyl is a cyclic ring moiety having from 3-6 carbon atoms and 1-4 substituents independently selected from -F, -Cl, -Br, and -I;

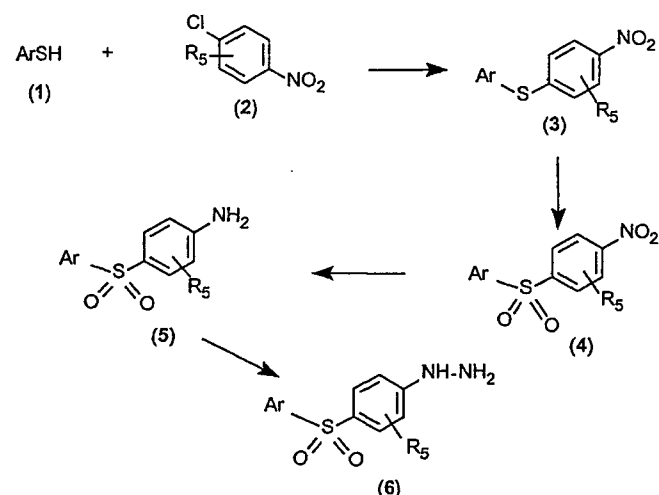
Halogenated heterocycloalkyl is a cyclic ring moiety having from 4-7 atoms with 1-2 atoms within the ring selected from N, O, and S, and 1-4 substituents independently selected from -F, -Cl, -Br, and -I;

R₃ is H, halogen, C₁ - C₆ alkyl, substituted alkyl, or aryl;

R₄ is H, C₁ - C₆ alkyl, substituted alkyl, or aryl;

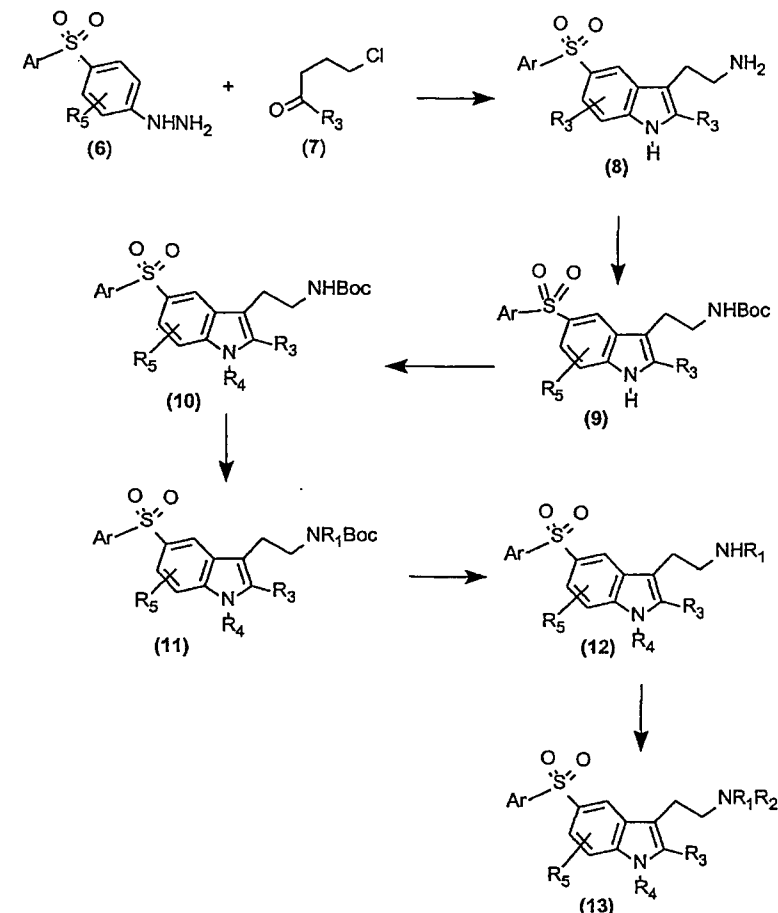
Provided that R₃ and R₄ may not both be H;

Chart 1



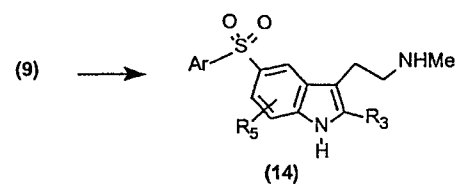
Compounds of formula I can be prepared by the reactions outlined in Chart 2. Grandberg reaction using hydrazine (6) with γ -chloroketones (7) gives the formation of the indole (8). The amino group is protected with Boc to give compound (9), in which the indole nitrogen is alkylated with cesium carbonate in acetone and alkylating reagents (e.g. Me_2SO_4 , alkyl halides). Compound (10) is further alkylated with sodium hydride and alkyl halides to generate compound (11). After deprotection, compound (12) is produced. Under reductive amination conditions with sodium cyanoborohydride in acetonitrile in the presence of aldehydes, compound (12) is converted to compound (13). The γ -chloroketones (7) are commercially available or can be made by procedures well known in the art. The procedures and conditions for the Grandberg, protection, deprotection, alkylation and reductive amination steps of Chart 2 are well known to those skilled in the art.

Chart 2



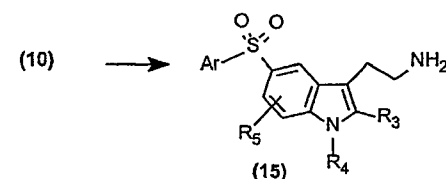
Compounds of formula I can also be prepared by the reactions outlined in Chart 3. The Boc protected compound (9) is reduced with LiAlH_4 to lead to the formation of the corresponding methyl compound (14).

Chart 3



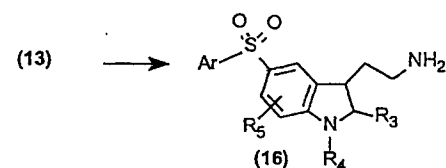
Compounds of formula I can also be prepared by the reactions outlined in Chart 4. The Boc protected compound (10) is treated with acids (e.g. HCl) to lead to the formation of the amino compound (15).

Chart 4



Compounds of formula I can also be prepared by the reactions outlined in Chart 5. The indole compound (13) is treated with a reducing reagent such as sodium cyanoborohydride in an acid media such as trifluoroacetic acid or acetic acid to lead to the formation of the indoline compound (16).

Chart 5



EXAMPLES

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, practice the present invention to its fullest extent. The following detailed examples describe how to prepare