

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

79
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comer
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-039958-A-00002-0000

Fecha: 2008-04-21 17:26:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIIII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04039958 A
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA **DERIVADOS
FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA
REABSORCION DE LA SEROTONINA**
Solicitante : H. LUNDBECK A/S

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 858 notificado por fijación en lista del 25 de Enero de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 858 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. CLARIDAD DEL CAPITULO DESCRIPTIVO Y REIVINDICATORIO

3.1 Su Despacho enuncia que: "los resultados obtenidos en los que se demuestra que los compuestos reivindicados tienen una actividad inhibitoria en la reabsorción de la serotonina, estos resultados son demasiado generales ya que no se especifica sobre que compuestos se realizaron los ensayos".

3.2 Con referencia a las anteriores observaciones y de acuerdo al artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo título para la solicitud de patente y un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones, como sustituto del que se presentó anteriormente. Mi representada ha limitado su solicitud a los compuestos farmacéuticos pertenecientes a un género determinado, los cuales reflejan con precisión los compuestos ejemplificados.

De acuerdo al nuevo pliego reivindicatorio, el nuevo título de la presente solicitud es: "DERIVADOS DE FENIL-PIRIDINA Y FENIL-PIPERIDINA COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA"

Con respecto a la falta de especificidad de los compuestos con actividad inhibidora en la reabsorción de la serotonina, se muestra a continuación una tabla con los valores de esta actividad para los compuestos ejemplificados de la presente invención.

COMPUESTO	INHIBICIÓN DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA (IC ₅₀ nM)
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]- 3,6-dihidro-2H-piridina	1.1
4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]- 3,6-dihidro-2H-piridina	9.8
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]- <u>piperidina</u>	6

Por lo anterior, es claro que los compuestos de la presente invención son inhibidores muy potentes de la reabsorción de la

serotonina, tal y como se menciona en la presente solicitud en la página 31, líneas 1-6.

3.3 Su Despacho señala lo siguiente con respecto a las reivindicaciones 2, 3 y 10: "2 y 3 no son claras y son redundantes ya que se están exceptuando compuestos derivados de piperazina y compuestos derivados de diazepam"; "para la reivindicación 10 se encuentran compuestos derivados de piperazinas y diazepam que no se encuentran definidos dentro del alcance de la reivindicación 1". También se dice que el término "con cualquiera de las reivindicaciones precedentes" no es claro en la reivindicación 10.

Para subsanar las observaciones anteriores, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por tres (3) reivindicaciones, del cual se han borrado las reivindicaciones objetadas. También se suprimieron todos los compuestos que hacen referencia a los derivados de piperazina y diazepam, y la frase objetada anteriormente también fue borrada del nuevo pliego reivindicatorio.

4. EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD Y DEL NIVEL INVENTIVO

Su Despacho establece que los documentos D1 (EP0755923) y D2 (W00149678) podrían afectar la novedad de la presente invención, ya que D1 enseña compuestos derivados de fenil piperidina caracterizados por tener una acción potente de supresión de la sobrecarga del Ca⁺ citotóxico para el tratamiento sin efectos secundarios de enfermedades isquémicas o síntomas procedentes de convulsiones, epilepsia, migraña, etc. D2 por su parte, enseña compuestos derivados de fenil-

piperazina utilizados para el tratamiento de la depresión y la psicosis.

Con relación al nivel inventivo, su Despacho establece en forma resumida lo siguiente:

"La diferencia con D2 (el estado de la técnica más cercana) es que en esta solicitud las composiciones farmacéuticas se caracterizan por tener compuestos derivados de fenilpiperazinas no sustituidas en el nitrógeno de la piperazina y en la anterioridad son composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenilpiperazinas sustituidas en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indol".

"Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ó una ventaja a las composiciones reivindicadas en comparación con las composiciones del Estado de la Técnica más cercano; porque estas composiciones no presentan un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina"

"Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud que consiste la necesidad de composiciones farmacéuticas caracterizadas por compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina para el tratamiento por ejemplo de la depresión, ansiedad, entre otros, se había solucionado previamente mediante composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenilpiperazinas sustituidas en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indol. De manera que los nuevas composiciones son una alternativa a los composiciones conocidas porque no presentan un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina"

5. Argumentos en favor de la novedad y del nivel inventivo de la invención en estudio:

5.1 En cuanto a las objeciones por novedad, mi representada destaca que D1 y D2 no son relevantes para el estudio de este requisito, pues estos documentos encierran compuestos fenoxi, mientras la presente invención habla de compuestos sulfanilfenil. Como los compuestos fenoxi son diferentes de los compuestos sulfanilfenil, ninguno de los anteriores documentos puede revelar todas las características técnicas de la presente invención y por ende no pueden afectar la novedad de la misma.

5.2 Con respecto al nivel inventivo, mi representada esta de acuerdo con que D2 es el documento del estado de la técnica más cercano a la presente invención, pero no comparte la opinión de que afecte el nivel inventivo de la presente solicitud.

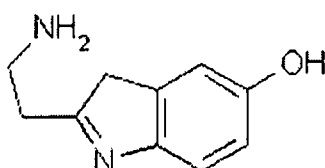
A partir de D2, una persona versada en el tema sabría que los compuestos allí revelados son ligandos 5-HT1. También sabría que algunos de dichos compuestos exhiben actividad farmacológica adicional, como la inhibición de la reabsorción de serotonina y/o actividad ligante D3/D4 (ver página 1, líneas 1-8 de D2). Además, a partir de la tabla 1 en D1 sabría que cierto compuesto fenoxi piperazina, exhibe inhibición de reabsorción de serotonina. Sin embargo, un técnico medio no podría derivar ninguna información con respecto a las propiedades de inhibición del transporte de serotonina de los compuestos piperidina/tetra-hidropiridina fenilsulfanil.

Así entonces, no sería obvio para una persona versada en el tema hacer las tres modificaciones estructurales de los compuestos de D2, necesarias para llegar a los compuestos de la

presente solicitud. Tampoco sería obvio para un técnico medio en el tema, la remoción del grupo indol de los compuestos en D2 para llegar a los compuestos de la presente invención.

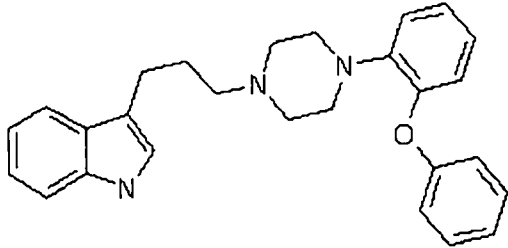
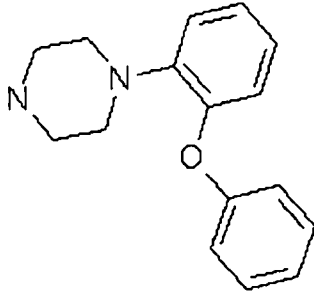
Cualquier químico farmacéutico viendo la estructura de los compuestos de D2 podría asumir que el grupo indol era fundamental para cualquier compuesto que pudiera presentar actividad inhibidora de absorción de serotonina.

La serotonina en si, es un derivado indol y un ligando transportador de serotonina,



por lo tanto al observar los compuestos de D2, la persona versada en el tema podría asumir que el grupo indol de las moléculas era el responsable de la unión al transportador de serotonina. Este punto de vista esta soportado por un estudio publicado por Matzen (J. Med. Chem, 43, 1149, 2000, adjunto) en donde los derivados indol fueron probados por su habilidad de inhibición de reabsorción de serotonina. En este estudio, los compuestos tienen un grupo funcional indol y como ejemplo, un grupo anilina fue probado por su habilidad de inhibición de la reabsorción de serotonina. El grupo indol por si solo, es un inhibidor de la reabsorción de la serotonina, mientras que el grupo anilina no lo es. Las moléculas combinadas todavía tienen inhibidores de reabsorción de serotonina de donde la persona experta en el tema concluiría que el grupo indol es fundamental para la actividad inhibitoria de reabsorción de la serotonina. Los autores llegan a la misma conclusión en la página 1153 del artículo adjunto, bajo el subtítulo "Conclusión".

Por otra parte, en el ejemplo 5e de D2 se dice que tiene un IC50 para el transporte de serotonina de 13 nM. El compuesto correspondiente donde el indolalquil ha sido removido tiene un IC50 de 1100 nM, es decir, con una baja o con ninguna actividad inhibitoria de reabsorción de serotonina.

	
13 nM	1100 nM

Estos datos establecen de forma clara que al remover el grupo indol de los compuestos de D2, los mismos pueden resultar en compuestos con o sin actividad inhibitoria de reabsorción de la serotonina. Esto de nuevo muestra que la noción que el grupo indol es fundamental para la inhibición de reabsorción de serotonina de la molécula esta sustentado por evidencia experimental.

De manera que, la persona versada comenzando de D2 y confrontado con el problema técnico de proporcionar nuevos compuestos con actividad inhibitoria de reabsorción de serotonina, podría saber que ciertos compuestos con un grupo funcional **indol**, uno **fenoxi** y uno **pipirazina**, son inhibidores del transporte de serotonina. Nada en el estado de la técnica o en D2 por si solo alentaría a la persona medianamente versada en el tema a sustituir el oxigeno en el grupo fenoxi con un azufre para obtener compuestos sulfanilfenil. Tampoco podría sustituir el grupo pipirazin con un

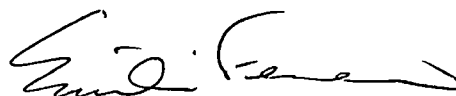
grupo piperadina o tetrahidropiridina. Y la persona versada sería desalentada a remover el grupo indol ya que asumiría que esto sería perjudicial a cualquier inhibición de reabsorción de la serotonina. Esta persona, tampoco podría realizar las **tres** modificaciones al tiempo.

Así entonces, es claro que se requiere facultad inventiva para alcanzar los compuestos de la presente invención y por ende D1 no es una anterioridad válida.

6. **Anexos:**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por tres (3) reivindicaciones.
- Copia del artículo "5-HT Reuptake Inhibitors with 5-HT_{1B/1D} Antagoistic Activity: A New Approach toward Efficient Antidepressants. J. Med. Chem. 2000, Art 43. Pag 1149-1157."
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

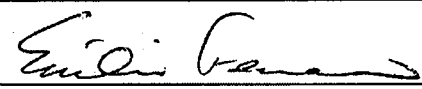
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

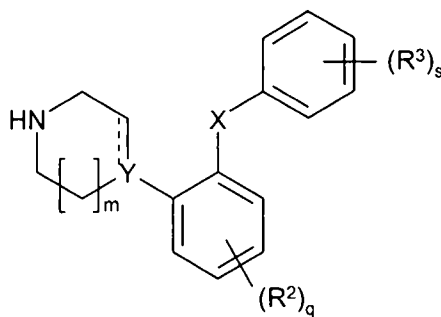
T.P.A. No. 31.929

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: H. LUNDBECK A/S Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: 9 Ottiliavej, 2500 Copenhagen, Dinamarca Domicilio: Copenhagen, Dinamarca Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>04.039.958 A</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre este, así mismo presente nuevo título que es "DERIVADOS DE FENIL-PIRIDINA Y FENIL-PIPERIDINA COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCION DE LA SEROTONINA".	
6	Comprobante de pago No. <u>08-30.122</u> Fecha: <u>14 de abril de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000 por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto representado por la fórmula general



I

en la cual

Y es C ó CH;

X representa S;

10 m vale 1;

q vale 0, 1 ó 2;

s vale 1 ó 2;

La línea de trazos representa un enlace opcional;

15

Cada uno de los R^2 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por trifluormetilo, ó alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (C_{1-6});

20 Cada uno de los R^3 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilsulfanilo, C_1-C_6 alquilo, hidroxí ó trifluormetilo;

25 Ó una sal por adición de un ácido a la misma, farmacéuticamente aceptable, para uso como medicamento.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el compuesto alguno de los siguientes:

30 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina,

4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina, ó
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina;

Ó una sal por adición de un ácido a la misma,
5 farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un vehículo o
diluyente, farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto seleccionado de

10 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina,
4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina, ó
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina;

Ó una sal por adición de un ácido a la misma,
farmacéuticamente aceptable
15

5-HT Reuptake Inhibitors with 5-HT_{1B/1D} Antagonistic Activity: A New Approach toward Efficient Antidepressants

Lisa Matzen, Christoph van Amsterdam, Wilfried Rautenberg, Hartmut E. Greiner, Jürgen Harting, Christoph A. Seyfried, and Henning Böttcher*

CNS Departments, Preclinical Pharmaceutical Research, Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64271 Darmstadt, Germany

Received October 14, 1998

As part of our research program toward new, potential antidepressants, a series of unsymmetrical ureas has been prepared and evaluated as 5-HT reuptake inhibitors with 5-HT_{1B/1D} antagonistic activities. The design of these compounds was based on coupling of various indole derivatives, previously shown to inhibit 5-HT reuptake, to three different aniline moieties, which are part of known 5-HT_{1B/1D} ligands. Binding experiments in rat frontal cortex using [¹²⁵I]iodocyanopindolol, in calf striatum using [³H]5-HT, and in rat hippocampus using [³H]8-OH-DPAT as radioligands, respectively, revealed significantly higher affinity at the 5-HT_{1B} receptor as compared to the affinities for the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D} receptors for a number of compounds, among them 4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylic acid [4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amide (**5**), the corresponding 4-fluoro-1*H*-indol-3-yl analogue **21a**, and the corresponding 6-fluoro-1*H*-indol-3-yl analogue **21b**. Conformational restriction of the aniline moiety in **5** only slightly enhanced the 5-HT_{1B} affinity, whereas introduction of an aniline moiety with higher conformational flexibility resulted in a less potent 5-HT_{1B} receptor ligand as compared to **5**. The functional 5-HT_{1B/1D} antagonistic activity was investigated using the rabbit saphenous vein model as well as the [³H]5-HT release from guinea pig cortical slices. All new compounds tested in the rabbit saphenous vein model were shown to antagonize the sumatriptan-evoked contractile responses with pA₂ values ranging from 7.3 to 8.7. These observations were consistent with the results of the cortical slice model, in which the ureas were found to block the sumatriptan-induced inhibition of potassium-evoked [³H]5-HT release. The 5-HT reuptake inhibition of the ureas determined in rat brain synaptosomes was found to be either increased or decreased as compared to the uncoupled indole derivatives indicating that the reuptake inhibition shown by the ureas is not only due to the indole part but also affected by the aniline moiety of the molecule. Among this series of compounds described the ureas **5**, **21a**, and **21b** seem to be the most interesting candidates showing both 5-HT reuptake inhibition and 5-HT_{1B/1D} antagonism in vitro. This dual pharmacological profile should in theory lead to a pronounced enhancement in serotonergic neurotransmission and consequently to a more efficient treatment of depression.

Introduction

Serotonin (5-HT, **1**; Chart 1), a biogenic amine neurotransmitter with diverse physiological actions in both the central and peripheral nervous systems, operates through various distinct membrane receptors.^{1–4} Disturbances in the central serotonin system have been associated with the pathogenesis of depression, and the antidepressant effect of the selective 5-HT reuptake inhibitors (SSRIs) is believed to be due to an enhancement of postsynaptic 5-HT levels.^{5–11} Although SSRIs are effective in the treatment of depression, clinical improvement is first obtained after several weeks. Thus, the delayed onset of therapeutic action of SSRIs needs to be improved.¹²

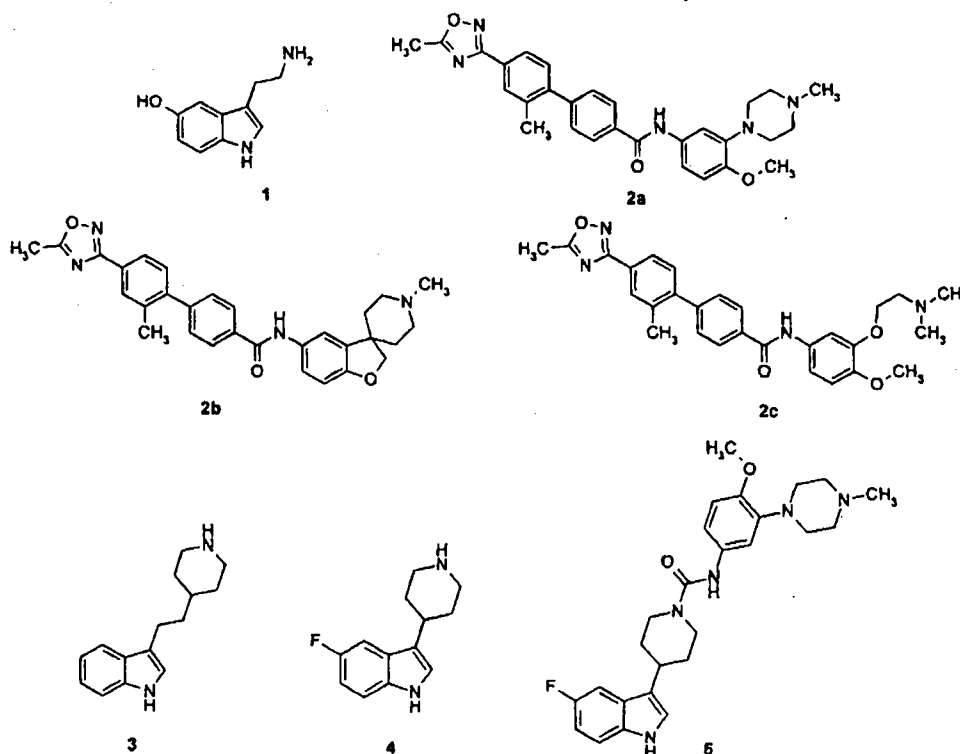
One of the hypotheses proposed to explain the delayed onset of the antidepressant action of SSRIs is the time required for desensitization of somatodendritic 5-HT_{1A} receptors and terminal 5-HT_{1B/1D} autoreceptors.^{8,9,11} The terminal 5-HT_{1B/1D} autoreceptors modulate the 5-HT release and are inhibitory such that agonists decrease

extracellular 5-HT.^{13,14} SSRIs lead to an increase in 5-HT levels, and the extracellular 5-HT counteracts the desired increase by activation of terminal 5-HT_{1B/1D} receptors resulting in a decreased 5-HT release. Thus, the therapeutic action of SSRIs is believed to set in after desensitization of the terminal 5-HT_{1B/1D} receptors. However, blockade of terminal 5-HT_{1B/1D} receptors by selective antagonists would in theory prevent the initial decrease in 5-HT release.^{12,15} It is therefore anticipated that coadministration of a SSRI and a 5-HT_{1B/1D} antagonist would lead to a potentiation of the SSRI effect and produce a large increase in extracellular 5-HT concentrations. As a consequence, the time of onset of therapeutic action would be diminished and the clinical efficacy in the treatment of depressive disorders improved.^{12,14} However the role of 5-HT_{1B/1D} receptors in depression is still not clear and needs further evaluation.

GR 127935 (**2a**; Chart 1) has been reported as the first example of a selective 5-HT_{1D/1B} antagonist.¹⁶ However, later investigations have shown that **2a** acts as a partial agonist at human 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors.¹⁷

* To whom correspondence should be addressed. Tel: +49-6151-727680. Fax: +49-6151-7290680. E-mail: bottcher@merck.de.

Chart 1. Chemical Structures of Serotonin (1), the Partial 5-HT_{1B/1D} Agonist GR 127935 (2a), the Inverse 5-HT_{1B} Agonist 2b, the Partial 5-HT_{1B} Agonist 2c, the 5-HT Reuptake Inhibitors Indalpine (3) and 4, and the Lead Structure 5



Interestingly, two structurally closely related analogues of 2a, 2b and 2c (Chart 1), have recently been identified as an inverse agonist and a partial agonist for the 5-HT_{1B} receptor, respectively, both with significant selectivity over the 5-HT_{1D} receptor.¹⁸

Microdialysis data published for 2a have been controversial. Thus, local perfusion of 2a into the guinea pig frontal cortex increased 5-HT levels whereas 5-HT levels were decreased after ip administration.¹⁹ In a microdialysis study performed by Rollema et al.,¹⁴ combined sc administration of 2a and the SSRI sertraline resulted in a pronounced, long-lasting increase in 5-HT levels in guinea pig hypothalamus indicating that 2a potentiates the effects of SSRIs on terminal 5-HT levels and enhances extracellular 5-HT concentration more effectively when 5-HT tone is increased.¹⁴ Instead of combining a SSRI with a 5-HT_{1B/1D} antagonist to potentiate the postsynaptic 5-HT level, our research program directed toward new, efficient, and fast-acting antidepressive drugs has aimed at compounds with a dual pharmacological profile showing both 5-HT reuptake inhibition and 5-HT_{1B/1D} antagonism within a single molecule.

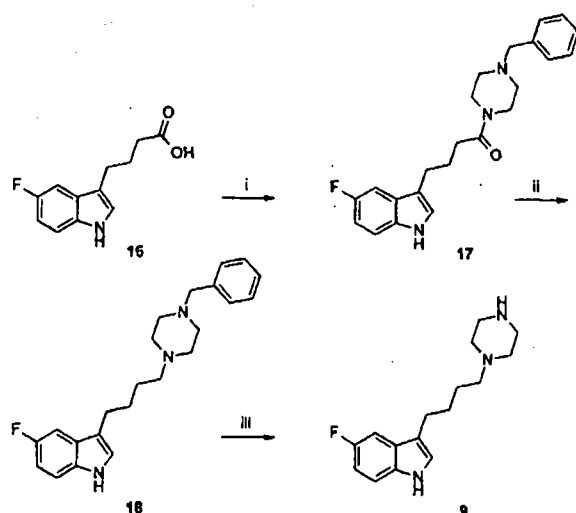
Many compounds of various structures have been described as selective inhibitors of 5-HT reuptake, among them 3-(alkylpiperidin-4-yl)indoles (e.g. Indalpine, 3; Chart 1).²⁰ In connection with our previous work in the field of antidepressants we have identified a number of substituted 4-(indol-3-yl)piperidines such as 4 (Chart 1), which were shown to act as potent inhibitors of 5-HT reuptake.

Aiming at compounds with a mixed pharmacological profile containing both 5-HT reuptake inhibition and

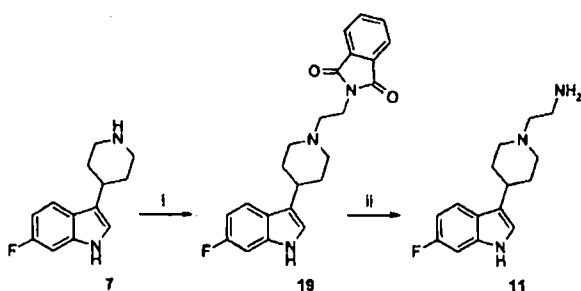
5-HT_{1B/1D} antagonistic properties, we have coupled structural moieties believed to induce 5-HT_{1B/1D} antagonism to the above-mentioned 4-(indol-3-yl)piperidines, inhibiting 5-HT reuptake. Coupling of 4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine (4) to the arylpiperazine moiety of 2a resulted in the urea 5 (Chart 1) which was found to inhibit [³H]5-HT uptake in rat brain synaptosomes and to have affinity for the 5-HT_{1B} receptor (Table 2). Using 5 as a lead structure this publication reports on the synthesis and the in vitro pharmacology of a series of new indole derivatives. Similar ureas have been reported earlier.³⁴ The pharmacological characterization includes binding studies at the 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, and 5-HT_{1A} receptor sites – in rat frontal cortex using [¹²⁵I]-iodocyanopindolol, in calf striatum using [³H]5-HT, and in rat hippocampus using [³H]8-OH-DPAT as radioligands, respectively. [³H]5-HT release experiments in guinea pig cortex slices as well as the determination of the effect on sumatriptan-induced contractile responses in rabbit saphenous vein were performed to study the 5-HT_{1B/1D} antagonistic activity in vitro. The [³H]5-HT reuptake inhibition was determined in rat brain synaptosomes.

Results and Discussion

Chemistry. The 4-(indol-3-yl)piperidines (4, 6, 7, 13–15) and the 3-(indol-3-yl)pyrrolidines (10) (Table 1) were obtained according to a published method by condensation of the respective indole with 1-benzyl-4-piperidone or 1-benzyl-3-pyrrolidone in alkaline medium, followed by hydrogenation and *N*-debenzylation.²¹ The carboline derivative 12,²² Indalpine (3),²⁰ and tryptamine (8)³² were prepared as described before.

Scheme 1^a

^a (i) 1-Benzylpiperazine, CDI; (ii) sodium bis(2-methoxyethoxy)-aluminum dihydride; (iii) H₂, Pd-C 5%.

Scheme 2^a

^a (i) *N*-(2-Bromoethyl)phthalimide; (ii) hydrazine hydrate.

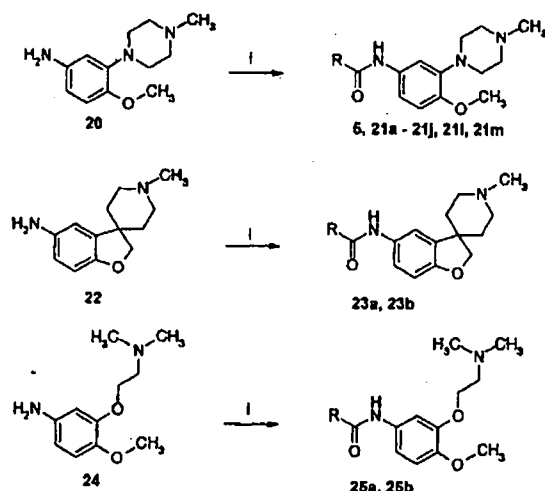
The piperazine analogue **9** was prepared from **16**²³ by acylation with 1-benzylpiperazine using 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) as a coupling reagent to give the amide **17** in 60% yield (Scheme 1). Reduction of the amide by treatment with sodium bis(2-methoxyethoxy)-aluminum dihydride resulted in 85% of **18**, which was *N*-debenzylated to give **9** in 73% yield.

The piperidine analogue **11** was synthesized by alkylation of **7** with commercially available *N*-(2-bromoethyl)phthalimide to give **19** in 80% yield. Treatment of **19** with hydrazine resulted in 92% of **11** (Scheme 2).

The arylpiperazine moiety **20** of GR 127935 (**2a**)²⁴ as well as the conformationally restricted analogue **22**¹⁸ and the aniline **24**¹⁸ were synthesized as described before.

The unsymmetrical ureas **5**, **21a–21j**, **21m**, **23a**, **23b**, **25a**, and **25b** were prepared by treatment of the anilines **20**, **22**, and **24**, respectively, with CDI in the presence of triethylamine (TEA) to give an intermediate which upon addition of the respective indole (Table 1) gave the ureas in moderate to good yields (Scheme 3 and Table 2). Compound **21i** was obtained after hydrogenation of the respective benzyl derivative **21k**.

Biology. The binding affinities for the 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, and 5-HT_{1A} receptor sites were determined in rat frontal cortex using [¹²⁵I]iodocyanopindolol,²⁵ in calf striatum using [³H]5-HT,²⁶ and in rat hippocampus using [³H]8-

Scheme 3^a

^a (i) (1) CDI, TEA, (2) **3–15** and 5-benzoyloxytryptamine, TEA.

Table 1. 5-HT RUI in Rat Brain Synaptosomes

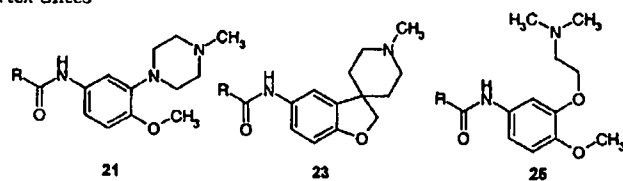
Compd	Structure	5-HT RUI ^a IC ₅₀ (nM)	Compd	Structure	5-HT RUI ^a IC ₅₀ (nM)
3		1 ± 0.04	11		11 ± 2
4		55 ± 8	12		> 100
6		60 ± 6	13		68 ± 2
7		20 ± 0.3	14		80 ± 10
8		130 ± 4	16		> 100
9		0.16 ± 0.05	20		>1000
			22		>1000
10		45 ± 2	24		>1000

^a *n* = 2–3.

OH-DPAT²⁷ as radioligands, respectively (Table 2). The 5-HT_{1B/1D} antagonist potency was evaluated in vitro by measuring the effect on the sumatriptan-induced contractile response of rabbit saphenous vein (RSV)²⁸ and by determining the extent of antagonism against sumatriptan-induced inhibition of potassium-evoked [³H]5-HT release in slices of guinea pig cortex (Table 2).²⁹ The in vitro inhibitory effects of the new compounds on 5-HT reuptake were measured using rat brain synaptosomes (Tables 1 and 2).³⁰

Receptor Binding. The indole analogues **3–4** and **6–15** (Table 1) were inactive in the 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, and 5-HT_{1A} receptor binding assays (results not shown). The affinities for the 5-HT_{1B} receptor of the ureas **5**, **21a–21j**, **21i**, **21m**, **23a**, **23b**, **25a**, and **25b** ranged from low to modest affinities, none of the new compounds being more potent than **2a** and **2b** (Table 2). In the series of

Table 2. Receptor Binding Affinities at 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, and 5-HT_{1A} Receptors, 5-HT RUI in Rat Brain Synaptosomes, Inhibitory Activities on Sumatriptan-Induced Contractile Responses in RSV, and Antagonism of Sumatriptan-Induced Inhibition of K⁺-Evoked [³H]5-HT Release in Guinea Pig Cortex Slices



Compd	R	Receptor Binding IC ₅₀ (nM) ^a			5-HT RUI ^b IC ₅₀ (nM)	RSV app. pA ₅₀	Release ^c % (300 nM)
		5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{1A}			
2a		53 ± 24	1.6 ± 0.7	360 ± 75	1000	9.4 ^a	114 ± 12
2b		>1000	2.1 ± 1.1	>1000	>1000	N.T.	134 ± 14
5		233 ± 33	85 ± 12	367 ± 67	21 ± 5	7.8	151 ± 18
21a		300 ± 0	50 ± 6	300 ± 58	65 ± 4	8.7	145 ± 36
21b		200 ± 0	80 ± 12	867 ± 145	49 ± 1	7.6	169 ± 8
21c		167 ± 33	63 ± 20	27 ± 9	387 ± 8	7.7	134 ± 36
21d		367 ± 67	77 ± 15	50 ± 10	0.7 ± 0.05	7.7	120 ± 15
21e		233 ± 33	233 ± 33	100 ± 0	106 ± 6	N.T.	N.T.
21f		200 ± 0	233 ± 33	160 ± 40	1.8 ± 0.3	N.T.	N.T.
21g		867 ± 120	567 ± 13	>800	489 ± 15	N.T.	N.T.
21h		400 ± 0	267 ± 88	233 ± 67	1.9 ± 0.08	8.0	167 ± 15
21i		233 ± 33	50 ± 12	400 ± 100	200 ± 11	7.7	127 ± 4
21j		200 ± 0	120 ± 40	>300	10 ± 10.8	7.7	121 ± 5
21l		200 ± 0	467 ± 33	57 ± 3	314 ± 54	N.T.	N.T.
21m		100 ± 0	113 ± 43	17 ± 3	472 ± 14	7.8	217 ± 18
23a		900	23 ± 3	>200	0.2 ± 0.05	7.3	125 ± 11
23b		900	300 ± 58	700 ± 115	2.2 ± 0.25	N.T.	N.T.
25a		>1000	633 ± 145	>500	4.0 ± 0.49	N.T.	N.T.
25b		433 ± 33	133 ± 33	233 ± 33	1.2 ± 0.2	N.T.	N.T.

^a n = 3–5. ^b n = 3–4. N.T. = not tested.

ureas containing the arylpiperazine 20, the compounds 5, 21a–21d, 21i, 21j, and 21m were shown to have IC₅₀ values of 50–120 nM in the 5-HT_{1B} binding assay. The substitution pattern of the indole in 5, 21a, and 21b did not seem to play a role in the 5-HT_{1B} affinity. However, replacement of the 5-fluoro substituent in 5 by a cyano group lowered the 5-HT_{1B} receptor affinity of 21h, whereas replacement by a carboxamido group to give 21m decreased selectivity versus the 5-HT_{1A} receptor. Replacement of the piperidine of 5 by pyrrolidine to give 21e led to a decrease in 5-HT_{1B} affinity. A similar effect was observed upon conformational restriction of the 4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine ring system of 5 resulting in 21g. Decreasing the conformational flexibility of the arylpiperazine moiety 20 did not change or only slightly improved the 5-HT_{1B} affinity (compare 21f/23b and 5/23a, respectively). Replacement of 20 by 24 resulted in a less potent 5-HT_{1B} ligand and a ligand with slightly higher 5-HT_{1B} affinity (compare 5/25a and 21f/25b, respectively). None of the compounds tested displayed significant affinity for the 5-HT_{1D} receptor. On the other hand, the tryptamines 21c and 21i as well as the piperazine 21d and the piperidine 21m turned out to be quite potent ligands for the 5-HT_{1A} receptor sites, although attempts to determine any agonistic or antagonistic activity of 21m in a functional 5-HT_{1A} system³³ (data not shown) failed. The most promising compounds with both high affinity at the 5-HT_{1B} receptor and some selectivity over the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D} receptors were 5, 21a, 21b, 21i, 21j, and 23a.

Rabbit Saphenous Vein (RSV). The results of the RSV model are shown in Table 2. All ureas tested antagonized the contractile responses evoked by sumatriptan although with lower potency than 2a. The level of 5-HT_{1B/1D} antagonistic activity displayed by the new compounds was shown to be modest but significant, the apparent pA₂ values ranging from 7.3 to 8.7. None of the new compounds showed intrinsic activity in this model, neither did 2a nor 2b.

[³H]5-HT Release Test. The results displayed in Table 2 demonstrate that all compounds tested in this model were able to antagonize the sumatriptan-induced inhibition of potassium-evoked [³H]5-HT release from guinea pig cortex slices. The fluoro analogues 5, 21a, and 21b, the 5-cyano analogue 21h, and the carboxamide analogue 21m turned out to be the most potent antagonists enhancing the 5-HT release by 145–217% as compared to the release observed with sumatriptan in the absence of test compound. Interestingly, all ureas tested in the release model showed equal or better potency than the reference compounds 2a and 2b. The new compounds displayed no intrinsic activity on potassium-induced [³H]5-HT release in the absence of sumatriptan (results not shown), which is consistent with the results obtained from the RSV model.

[³H]5-HT Reuptake Inhibition (5-HT RUI). The results of the rat brain synaptosomes experiments are summarized in Tables 1 and 2. In the series of the substituted 4-(indol-3-yl)piperidines, 4, 6, 7, 13, 14, and the pyrrolidine derivative 10 were equally potent in inhibiting the reuptake of 5-HT (Table 1). However, the carboxamido-substituted compound 15 as well as the anilines 20, 22, and 24 were found to be inactive in this test.

It is obvious from the results obtained that the distance between the indole moiety and the basic nitrogen atom is critical to the activity as a 5-HT reuptake inhibitor. Thus, the compounds 3 and 9 displayed improved 5-HT inhibitory activity as compared to the 3-(piperidin-4-yl)indoles. Conformational restriction of 4 resulted in a decrease of 5-HT reuptake inhibition, as demonstrated by 12.

Coupling of the indole moieties 3, 4, and 6–15 to 20 led to an increased activity as 5-HT reuptake inhibitors for the compounds 5, 21f, and 21h as compared to the corresponding indoles (Tables 1 and 2). In contrast, the compounds 21a–21c, 21e, 21i, and 21j were shown to be weaker 5-HT reuptake inhibitors than the corresponding indoles.

Compounds in which the arylpiperazine moiety 20 was replaced by 22 and 24, respectively, displayed higher potency as compared to the uncoupled indoles (Tables 1 and 2). In addition, the compounds 23a and 25a turned out to be more potent 5-HT reuptake inhibitors than the analogue 5, whereas 23b and 25b were equipotent to 21f.

These observations indicate that the indole part of the molecule may not be sufficient to account for the 5-HT reuptake inhibition and that the mode of interaction of the indole part with the 5-HT reuptake site probably is modulated by the nature of the aniline moiety.

Conclusion

As mentioned in the Introduction coadministration of a SSRI and a 5-HT_{1B/1D} receptor antagonist should in theory immediately increase serotonergic neurotransmission avoiding the time required for desensitization of the terminal 5-HT_{1B/1D} autoreceptors and so decreasing the time of onset of antidepressive action. Instead of coadministration of two separate molecules to improve the delayed onset of therapeutic action, this new approach describes the development of a series of novel compounds with mixed pharmacological profiles showing both 5-HT reuptake inhibition and 5-HT_{1B/1D} receptor antagonism within a single molecule. The new compounds contain various indole moieties shown to inhibit 5-HT reuptake and the aniline part of 2a, 2b, and 2c (20, 22, and 24, respectively) believed to introduce 5-HT_{1B/1D} receptor activity. Coupling of the indole moieties 3, 4, and 6–15 to the anilines 20, 22, and 24, respectively, resulted in an increased or decreased 5-HT reuptake inhibition indicating that the 5-HT reuptake inhibitory activity is not only due to the indole part of the molecule but also modulated by the aniline moieties 20, 22, and 24, although they were not inhibitory by themselves (Table 1). On the other hand, combination of the different indole moieties with the anilines 20, 22, and 24 diminished the activity in the 5-HT_{1B} binding assay in all cases as compared to 2a and 2b. However, the ureas 5, 21a, 21b, 21i, 21j, and 23a still maintained a significant affinity for the 5-HT_{1B} receptor and showed some selectivity versus the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D} receptors.

In the RSV test the new compounds inhibited the constrictor effects of sumatriptan indicating 5-HT_{1B/1D} receptor antagonistic properties. In guinea pig cortical slices all ureas tested were found to block the sumatriptan-induced inhibition of [³H]5-HT release.

The 5-HT_{1B} receptor binding affinities do not always correlate to the results obtained in the rabbit saphenous vein preparation and in the [³H]5-HT release model. The differences between the function of the 5-HT_{1B/1D} receptors in rat frontal cortex, rabbit saphenous vein, and guinea pig cortex still need to be evaluated. In addition the affinity to other 5-HT receptor subtypes such as 5-HT_{1F} and 5-HT₂ (not tested) could disturb the correlation of the results obtained in the functional models and the binding data.

Interestingly, the ureas antagonized the inhibition of [³H]5-HT release with equal or better potency than 2a or 2b, although having weaker affinity to the 5-HT_{1B} receptor. This may be due to the additional 5-HT reuptake inhibition of these compounds. The high potency of 21m in the release model may be due to the combination of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1A} effects, but this still has to be evaluated further.

Among the new compounds presented the ureas 5, 21a, and 21b appear to be the most promising new 5-HT reuptake inhibitors with 5-HT_{1B/1D} antagonistic activity. To our knowledge, this is the first report describing compounds which contain these activities within a single molecule. Their mixed profile should facilitate serotonergic transmission, and their further pharmacological characterization will be of primary importance to evaluate the antidepressive potential of these novel compounds.

Experimental Section

Chemistry. General Procedures. Melting points were determined in capillary tubes and are uncorrected. Elemental analyses are within $\pm 0.4\%$ of the calculated values, unless otherwise stated. Analytical HPLC was conducted on a LiChrospher RP Select B column 5 μ m (4 mm i.d. $\times$ 250 mm) using a gradient of water (with 0.1% TFA) and acetonitrile (with 0.08% TFA) for elution, with UV monitoring at 220 nm. ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker AMX 300 spectrometer at 300 MHz using DMSO-*d*₆ as solvent. Unless otherwise stated, chemical shift values (δ) are expressed in ppm relative to TMS. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, dd = double doublet, m = multiplet. Mass spectra were obtained on a VG-70 SE spectrometer from VG-Instruments to get molecular weight information ($M + H$)⁺ for FAB-MS and on a 70-70E spectrometer from VG-Instruments to get molecular weight information (M)⁺ for EI-MS. Drying of organic phases was performed using Na₂SO₄. Column chromatography (CC) and TLC were performed on silica gel 60 (70–230 mesh, Merck) and silica gel F₂₅₄ plates (Merck), respectively.

1-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (17). A solution of 4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)butyric acid (16)²³ (20.0 g, 90.0 mmol) and carbonyldiimidazole (CDI) (14.6 g, 90 mmol) in THF (100 mL) was stirred for 1 h at room temperature. A solution of 1-benzylpiperazine (15.9 g, 90 mmol) in THF (50 mL) was added and stirring was continued for 12 h. The reaction mixture was evaporated to dryness, the residue was dissolved in EtOAc (100 mL), washed with H₂O (2 $\times$ 100 mL), dried and evaporated. CC [eluent: EtOAc] gave 17 (20.4 g, 60%): mp 85–87 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1 H), 7.28 (m, 7 H), 7.16 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz), 7.86 (dt, 1 H, *J* = 8.8 Hz and *J* = 1.3 Hz), 3.49 (s, 2 H), 3.42 (d, 4 H, *J* = 12.0 Hz), 2.65 (t, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 2.31 (m, 6 H), 1.87 (quintet, 2 H, *J* = 6.6 Hz); EI-MS (M)⁺ *m/z* 380.

3-[4-(Benzylpiperazin-1-yl)butyl]-5-fluoro-1*H*-indole Dihydrochloride (18). To a solution of 17 (20.0 g, 53.0 mmol) in THF (350 mL) was added a 65% solution of sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum dihydride in toluene (43.0 mL, 132 mmol) dropwise at 5–10 °C in N₂ atmosphere. After stirring

for 4 h at room temperature H₂O (40 mL) was added. The reaction mixture was filtered, evaporated, dissolved in EtOAc (300 mL), washed with H₂O (2 $\times$ 200 mL), dried and evaporated. Dissolution of the residue in acetone and addition of 1 M HCl in EtOH resulted in a precipitate which was collected and dried to give 18 (23.2 g, 85%): mp 233–235 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1 H), 7.65 (br s, 2 H), 7.44 (br s, 3 H), 7.29 (m, 3 H), 6.86 (dt, 1 H, *J* = 8.8 Hz and *J* = 2.0 Hz), 4.37 (br s, 2 H), 3.79–3.30 (m, 8 H), 3.17 (br s, 2 H), 2.69 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz), 1.72 (m, 4 H); FAB-MS ($M + H$)⁺ *m/z* 366.

5-Fluoro-3-(4-piperazin-1-ylbutyl)-1*H*-indole Oxalate (9). A solution of 18 (19.7 g, 44.9 mmol) in MeOH (300 mL) was hydrogenated using Pd–C 5% (3.5 g) as catalyst. Filtration, evaporation and CC [eluent: CH₂Cl₂–MeOH (9:1)] gave an oily residue. Upon dissolution in acetone and addition of a solution of oxalic acid in acetone a precipitate formed. The precipitate was collected and dried to give 9 (12.0 g, 73%): mp 175–176 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1 H), 8.75 (br s, 1 H), 7.29 (dd, 1 H, *J* = 11.0 Hz and *J* = 2.4 Hz), 7.21 (dd, 1 H, *J* = 11.0 Hz and *J* = 2.2 Hz), 7.12 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 6.87 (dt, 1 H, *J* = 8.8 Hz and *J* = 2.0 Hz), 3.16 (m, 4 H), 2.78 (m, 4 H), 2.66 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz), 2.59 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz), 1.61 (m, 4 H); EI-MS (M)⁺ *m/z* 275.

2-[2-(4-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidin-1-yl)ethyl]-isoindole-1,3-dione Hydrobromide (19). A mixture of 4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine (7) (21.8 g, 100 mmol) and *N*-(2-bromoethyl)phthalimide (25.4 g, 100 mmol; purchased from Merck #820178) in 500 mL acetonitrile was stirred under reflux for 48 h. The crystalline precipitate formed was collected and dried to give 19 (33.2 g, 80%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.56 (m, 3 H), 7.33 (br s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.82 (t, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 4.64 (br s, 1 H), 4.35 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 3.98 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 3.20–2.65 (m, 5 H), 1.68 (br s, 3 H); FAB-MS ($M + H$)⁺ *m/z* 393.

2-[4-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidin-1-yl]ethylamine (11). A mixture of 19 (33.2 g, 70 mmol) and hydrazine hydrate (5.0 mL, 100 mmol) in MeOH (500 mL) was stirred under reflux for 2 h. After cooling the reaction mixture was filtered and evaporated. Dissolution of the residue in 1 M NaOH (300 mL), extraction with EtOAc (3 $\times$ 300 mL), drying and evaporation gave 11 (16.8 g, 92%): mp 165–166 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1 H), 7.52 (dd, 1 H, *J* = 7.0 Hz and *J* = 3.5 Hz), 7.11 (m, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 2.93 (d, 2 H, *J* = 13.7 Hz), 2.66 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 2.35 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 1.50–2.12 (m, 9 H); FAB-MS ($M + H$)⁺ *m/z* 262.

General Method for the Synthesis of Unsymmetrical Ureas. 4-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylic Acid [4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-amide Hydrochloride Hydrate (5). A solution of 4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)aniline dihydrochloride (20)²⁴ (2.7 g, 9.2 mmol), TEA (4.6 mL, 32.2 mmol) and CDI (1.6 g, 10.1 mmol) in acetonitrile (100 mL) was stirred at room temperature for 4 h. A suspension of 4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine (4) (2.0 g, 9.2 mmol) and TEA (1.3 mL, 9.2 mmol) in acetonitrile (100 mL) was added and stirring was continued for 12 h. The reaction mixture was evaporated to dryness, the residue was dissolved in EtOAc (100 mL), washed with H₂O (2 $\times$ 100 mL), dried and evaporated. The residue was dissolved in acetone (100 mL) and stirred with 1 M HCl. Collection of the precipitate followed by recrystallization (EtOH–Et₂O) gave 5 (2.2 g, 35%): mp 230–231 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1 H), 10.93 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.30 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 7.24 (d, 1 H, *J* = 10.0 Hz), 7.21 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.17 (1 H, s), 6.90 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 6.85 (d, 1 H, *J* = 10.0 Hz), 4.26 (d, 2 H, *J* = 12.0 Hz), 3.74 (s, 3 H), 3.55 (m, 4 H), 3.55–2.85 (m, 7 H), 2.78 (s, 3 H), 1.95 (d, 2 H, *J* = 12.1 Hz), 1.57 (m, 2 H); FAB-MS ($M + H$)⁺ *m/z* 466. Anal. (C₂₈H₃₂FN₅O₂·HCl·H₂O) C, H, N; Cl: calcd, 6.82%; found, 7.45%.

4-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylic Acid [4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amide Dihydrochloride (21a). Compound 21a was synthesized as described for 5 using 20²⁴ (1.2 g, 4.1 mmol), TEA (2.7 mL, 18.5 mmol), CDI (730 mg, 4.5 mmol) and 4-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine (6) (895 mg, 4.1 mmol) in acetonitrile (75 mL).

CC [eluent: toluene–MeOH–TEA (7:2:1)] and preparation of the dihydrochloride followed by recrystallization (2-propanol–light petroleum) gave **21a** (640 mg, 30%): mp 205 °C dec; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.68 (s, 1 H), 11.11 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.17 (m, 3 H), 7.05 (m, 1 H), 6.60 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.67 (dd, 1 H, *J* = 12.0 Hz and *J* = 9.0 Hz), 4.25 (d, 2 H, *J* = 12.0 Hz), 3.73 (s, 3 H), 3.45 (d, 4 H, *J* = 11.0 Hz), 3.39–2.85 (m, 7 H), 2.55 (s, 3 H), 1.96 (d, 2 H, *J* = 11.1 Hz), 1.57 (m, 2 H); FAB-MS ((M + H)⁺) *m/z* 466. Anal. (C₂₆H₃₂FN₅O₂·2HCl) C, H, N; Cl: calcd, 13.17%; found, 12.30%.

4-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylic Acid [4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amide Dihydrate (21b). Compound **21b** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (588 mg, 2.0 mmol), TEA (1.3 mL, 9 mmol), CDI (357 mg, 2.2 mmol) and 4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine (**7**) (437 mg, 2.0 mmol) in acetonitrile (50 mL). CC [eluent: toluene–MeOH–TEA (7:2:1)] followed by recrystallization (EtOAc–light petroleum) gave **21b** (126 mg, 14%): mp 135–137 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.10 (m, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 6.72 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 4.25 (d, 2 H, *J* = 12.1 Hz), 3.72 (s, 3 H), 2.92 (m, 7 H), 2.38 (br s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.92 (d, 2 H, *J* = 11.3 Hz), 1.57 (m, 2 H); FAB-MS ((M + H)⁺) *m/z* 466. Anal. (C₂₆H₃₂FN₅O₂·2H₂O) C, H, N: calcd, 14.22%; found, 13.70%.

1-[2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-3-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]urea Hemihydrate (21c). Compound **21c** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (1.2 g, 4.1 mmol), TEA (3.3 mL, 22.6 mmol), CDI (730 mg, 4.5 mmol) and 5-fluorotryptamine hydrochloride (**8**)³² (880 mg, 4.1 mmol) in acetonitrile (75 mL). Recrystallization (EtOAc–light petroleum) gave **21c** (1.27 g, 75%): mp 97–98 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz), 6.92 (m, 3 H), 6.75 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 5.95 (t, 1 H, *J* = 6.6 Hz), 3.69 (s, 3 H), 3.40 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz), 2.94 (br s, 4 H), 2.80 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz), 2.43 (br s, 4 H), 2.20 (s, 3 H); FAB-MS ((M + H)⁺) *m/z* 426. Anal. (C₂₃H₂₈FN₅O₂·0.5H₂O) C, H, N: calcd, 16.12%; found, 14.28%.

4-[4-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)butyl]piperazine-1-carboxylic Acid [4-Methoxy-3-(4-methyl-1-piperazin-1-yl)phenyl]amide Dihydrochloride Hydrate (21d). Compound **21d** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (1.2 g, 4.1 mmol), TEA (3.9 mL, 26.7 mmol), CDI (730 mg, 4.5 mmol) and 5-fluoro-3-(4-piperazin-1-yl)butyl-1*H*-indole oxalate (**9**) (1.5 g, 4.1 mmol) in acetonitrile (75 mL). Preparation of the dihydrochloride followed by recrystallization (EtOH–Et₂O) gave **21d** (1.0 g, 42%): mp 220 °C dec; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.25 (br s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 6.82 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 4.23 (br s, 6 H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (br, 2 H), 3.40–2.93 (m, 10 H), 2.81 (s, 3 H), 2.70 (t, 2 H, *J* = 5.1 Hz), 1.88–1.60 (m, 4 H); FAB-MS ((M + H)⁺) *m/z* 523. Anal. (C₂₈H₃₀FN₆O₂·2HCl·H₂O) H, Cl; C: calcd, 56.76%; found, 56.24%; N: calcd, 13.96%; found, 13.13%.

3-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-1-carboxylic Acid [4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amide (21e). Compound **21e** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (1.2 g, 4.1 mmol), TEA (3.3 mL, 23.1 mmol), CDI (730 mg, 4.5 mmol) and (R,S)-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine (**10**) (987 mg, 4.1 mmol) in acetonitrile (75 mL). CC [eluent: EtOAc–MeOH–TEA (5:2:1)] followed by recrystallization (EtOAc–light petroleum) gave **21e** (1.0 g, 30%): mp 210–213 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.28 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz), 7.14 (m, 2 H), 6.91 (dt, 1 H, *J* = 8.8 Hz and *J* = 2.2 Hz), 6.76 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 3.93 (t, 1 H, *J* = 6.6 Hz), 3.73 (s, 3 H), 3.62 (m, 2 H), 3.55–3.25 (m, 2 H), 2.93 (br s, 4H), 2.45 (br s, 4 H), 2.30 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (m, 1 H); FAB-MS ((M + H)⁺) *m/z* 452. Anal. (C₂₅H₃₀FN₅O₂) C, H, N.

1-[2-[4-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-3-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]urea Dihydrochloride Hydrate (21f). Compound **21f** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (1.2 g, 4.1 mmol), TEA (2.7 mL, 18.6 mmol), CDI (730 mg, 4.5 mmol) and 2-[4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidin-1-yl]ethylamine (**11**) (1.1 g, 4.1 mmol) in

acetonitrile (75 mL). Collection of the precipitate, dissolution in acetone and preparation of the dihydrochloride gave **21f** (1.5 g, 61%): mp 189–192 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.52 (t, 1 H, *J* = 6.6 Hz), 7.10 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.92 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.75 (m, 2 H), 5.93 (br s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.29 (br s, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 2.95 (br s, 6 H), 2.74 (m, 1 H), 2.44 (br s, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 2.12 (t, 2 H, *J* = 9.3 Hz), 1.95 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H); FAB-MS ((M + H)⁺) *m/z* 509. Anal. (C₂₈H₃₇FN₆O₂·2HCl·H₂O) C, H, Cl; N: calcd, 14.02%; found, 13.35%.

8-Fluoro-1,3,4,5-tetrahydropyrido[4,3-*b*]indole-2-carboxylic Acid [4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amide (21g). Compound **21g** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (1.2 g, 4.1 mmol), TEA (2.7 mL, 18.5 mmol), CDI (730 mg, 4.5 mmol) and 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indole (**12**)²² (780 mg, 4.1 mmol) in acetonitrile (75 mL). CC [eluent: EtOAc–MeOH–TEA (5:2:1)] followed by recrystallization (EtOAc) gave **21g** (1.1 g, 61%): mp 243–245 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.28 (dd, 1 H, *J* = 8.5 Hz and *H* = 4.4 Hz), 7.09 (m, 3 H), 6.86 (dt, 1 H, *J* = 8.8 Hz and *J* = 2.2 Hz), 6.77 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 4.60 (s, 2 H), 3.81 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz), 3.73 (s, 3 H), 2.95 (br s, 4 H), 2.64 (m, 2 H), 2.45 (br s, 4 H), 2.23 (s, 3 H); FAB-MS ((M + H)⁺) *m/z* 438. Anal. (C₂₄H₂₈FN₅O₂) C, H, N.

4-(5-Cyano-1*H*-indol-3-yl)-*N*-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]piperidine-1-carboxamide-0.25H₂O (21h). Compound **21h** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (647 mg, 2.2 mmol), TEA (1.4 mL, 9.9 mmol), CDI (392 mg, 2.4 mmol) and 4-(5-cyano-1*H*-indol-3-yl)piperidine (**13**) (496 mg, 2.2 mmol) in acetonitrile (50 mL). CC [eluent: toluene–MeOH–TEA (7:2:1)] followed by recrystallization (acetonitrile–Et₂O) gave **21h** (100 mg, 10%): mp 194–196 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.44 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.49 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.38 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.33 (br s, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.72 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 4.26 (d, 2 H, *J* = 12.5 Hz), 3.70 (s, 3 H), 3.32 (m, 3 H), 2.95 (m, 8 H), 2.20 (s, 3 H), 1.97 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H); FAB-MS ((M + H)⁺) *m/z* 489. Anal. (C₂₇H₃₂N₆O₂·0.25H₂O) C, H, N: calcd, 17.62%; found, 17.09%.

4-(3-Indolyl)-*N*-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]piperidine-1-carboxamide Dihydrochloride (21i). Compound **21i** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (1.8 g, 6.1 mmol), TEA (4.0 mL, 27.5 mmol), CDI (1.1 g, 6.7 mmol) and 4-(1*H*-indol-3-yl)piperidine (**14**) (1.2 g, 4.1 mmol) in acetonitrile (100 mL). CC [eluent: EtOAc–MeOH–TEA (5:2:1)] followed by preparation of the dihydrochloride gave **21i** (1.4 g, 44%): mp 203–205 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.29 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.18 (m, 2 H), 7.11 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz), 7.06 (t, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 6.97 (t, 1 H, *J* = 89.2 Hz), 6.85 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 4.24 (d, 2 H, *J* = 13.2 Hz), 3.75 (s, 3 H), 3.44 (d, 4 H, *J* = 13.2 Hz), 3.17 (q, 2 H, *J* = 9.0 Hz), 2.99 (m, 5 H), 2.75 (s, 3 H), 1.99 (d, 2 H, 13.2 Hz), 1.59 (m, 2 H); FAB-MS ((M + H)⁺) *m/z* 448. Anal. (C₂₆H₃₃N₅O₂·2HCl) C, H, N; Cl: calcd, 13.45%; found, 12.34%.

4-[2-(3-Indolyl)ethyl]-*N*-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]piperidine-1-carboxamide (21j). Compound **21j** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (588 mg, 2.0 mmol), TEA (1.3 mL, 9.0 mmol), CDI (357 mg, 2.2 mmol) and indalpine (**3**)²⁰ (457 mg, 2.0 mmol) in acetonitrile (50 mL). Recrystallization (acetonitrile) gave **21j** (700 mg, 76%): mp 200–202 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.68 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 7.33 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 7.07 (m, 4 H), 6.95 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 6.76 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 4.09 (d, 2 H, *J* = 13.2 Hz), 3.71 (s, 3 H), 2.94 (br s, 4 H), 2.74 (m, 4 H), 2.45 (br s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.76 (d, 2 H, *J* = 13.2 Hz), 1.67 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H), 1.10 (m, 2 H); FAB-MS ((M + H)⁺) *m/z* 476. Anal. (C₂₈H₃₇N₅O₂) C, H, N: calcd, 14.72%; found, 15.35%.

1-(2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-3-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]urea-0.25H₂O (21k). Compound **21k** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (1.8 g, 6.1 mmol), TEA (4.9 mL, 33.6 mmol), CDI (1.1 g, 6.7 mmol) and 5-benzyloxytryptamine (1.8 g, 6.1 mmol) in acetonitrile

(100 mL). CC [eluent: toluene-MeOH-TEA (7:2:1)] followed by recrystallization (EtOAc-light petroleum) gave **21k** (2.4 g, 77%): mp 153–154 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.70 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.38 (t, 2 H, *J* = 6.0 Hz), 7.30 (t, 1 H, *J* = 6.1 Hz), 7.20 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 7.15 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.86 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.75 (m, 2 H), 5.92 (t, 1 H, *J* = 5.0 Hz), 5.05 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.42 (m, 3 H), 2.91 (s, 4 H), 2.80 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 2.39 (br s, 3 H), 2.15 (s, 3 H); MS (*M*⁺) *m/z* 513. Anal. (C₃₀H₃₅N₅O₃·0.25H₂O) C, H, N.

1-[2-(5-Hydroxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-3-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]urea Hemihydrate (21l). A solution of **21k** (1.1 g, 21 mmol) in MeOH (100 mL) was hydrogenated using Pd-C 5% (1.0 g) as catalyst. Filtration, CC [EtOAc-MeOH-TEA (5:2:1)] gave **21l** (200 mg, 25%): mp 140–142 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.05 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz), 6.97 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz), 6.91 (dd, 1 H, *J* = 8.9 Hz and *J* = 3.1 Hz), 6.87 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz), 6.78 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz), 6.57 (dd, 1 H, *J* = 8.7 Hz and *J* = 3.3 Hz), 5.93 (t, 1 H, *J* = 6.6 Hz), 3.70 (s, 3 H), 3.43 (d, 4 H, *J* = 13.2 Hz), 2.91 (br s, 4 H), 2.75 (t, 2 H, *J* = 6.7 Hz), 2.40 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H); FAB-MS (*M* + *H*)⁺ *m/z* 424. Anal. (C₂₃H₂₉N₅O₃·0.5H₂O) C, H, N: calcd, 6.99%; found, 8.19%. N: calcd, 16.19%; found, 15.37%.

3-[1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino-carbonyl]-4-piperidyl]indole-5-carboxamide Hydrate (21m). Compound **21m** was synthesized as described for **5** using **20**²⁴ (1.2 g, 4.1 mmol), TEA (2.7 mL, 18.5 mmol), CDI (730 mg, 4.5 mmol) and 4-(5-carboxamido-1*H*-indol-3-yl)-piperidine monohydrate (**15**) (1.1 g, 4.1 mmol) in acetonitrile (75 mL). CC [eluent: toluene-MeOH-TEA (7:2:1)] followed by recrystallization (acetonitrile) gave **21m** (241 mg, 12%): mp 179 °C dec; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.80 (br s, 1 H), 7.63 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.33 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.20 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz), 7.11 (m, 2H), 7.02 (br s, 1 H), 6.79 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 4.26 (d, 2 H, *J* = 12.8 Hz), 3.72 (s, 3 H), 3.05 (m, 7 H), 2.66 (br s, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2.03 (d, 2 H, *J* = 13.0 Hz), 1.60 (m, 2 H); FAB-MS (*M* + *H*)⁺ *m/z* 491. Anal. (C₂₇H₃₁N₆O₃·H₂O) C, H, N.

4-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylic Acid [2,3-Dihydro-1'-methylspiro(benzofuran-3,4'-piperidine)]-amide Hemihydrate (23a). Compound **23a** was synthesized as described for **5** using 5-amino-2,3-dihydro-1'-methylspiro(benzofuran-3,4'-piperidine) (**22**)¹⁸ (300 mg, 1.4 mmol), TEA (0.5 mL, 3.5 mmol), CDI (243 mg, 1.5 mmol) and 4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine (**4**) (306 mg, 1.4 mmol) in acetonitrile (50 mL). CC [toluene-MeOH-TEA (7:2:1)] followed by recrystallization (EE-light petroleum) gave **23a** (300 mg, 47%): mp 213–215 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.32 (dd, 1H, *J* = 9.7 Hz and *J* = 2.2 Hz), 7.25 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz), 7.19 (dd, 1 H, *J* = 9.7 Hz and *J* = 2.2 Hz), 7.13 (m, 2 H), 6.81 (dt, 1 H, *J* = 9.8 Hz and *J* = 2.2 Hz), 6.62 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 4.55 (s, 2 H), 4.44 (d, 2 H, *J* = 11.9 Hz), 2.97 (m, 3 H), 2.73 (d, 2 H, *J* = 11.9 Hz), 2.42 (s, 3 H), 1.95 (m, 4 H), 1.80 (dt, 2 H, *J* = 12.5 Hz and *J* = 4.4 Hz), 1.60 (m, 4 H); FAB-MS (*M* + *H*)⁺ *m/z* 463. Anal. (C₂₇H₃₁FN₃O₂·0.5H₂O) C, H, N.

1-[2-[4-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-[2,3-dihydro-1'-methylspiro(benzofuran-3,4'-piperidine)]-amide (23b). Compound **23b** was synthesized as described for **5** using **22**¹⁸ (349 mg, 1.6 mmol), TEA (0.58 mL, 4.0 mmol), CDI (292 mg, 1.8 mmol) and 2-[4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidin-1-yl]ethylamine (**11**) (418 mg, 1.6 mmol) in acetonitrile (50 mL). Recrystallization (EE-light petroleum) gave **23b** (170 mg, 21%): mp 237–239 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.52 (dd, 1 H, *J* = 8.8 Hz and *J* = 4.4 Hz), 7.23 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz), 7.07 (m, 3 H), 6.80 (dt, 1 H, *J* = 8.7 Hz and *J* = 3.0 Hz), 6.60 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz), 5.91 (t, 1 H, *J* = 7.0 Hz), 4.29 (s, 2 H), 3.21 (m, 2 H), 2.99 (d, 2 H, *J* = 11.0 Hz), 2.69 (d, 3 H, *J* = 10.09 Hz), 2.43 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz), 2.17 (s, 3 H), 2.11 (m, 2 H), 1.98–1.55 (m, 10 H); FAB-MS (*M* + *H*)⁺ *m/z* 506. Anal. (C₂₈H₃₀FN₃O₂) C, H, N.

4-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylic Acid

[3-(2-(Dimethylamino)ethoxy)-4-methoxyphenyl]amide Hydrochloride (25a). Compound **25a** was synthesized as described for **5** using 3-(2-(dimethylamino)ethoxy)-4-methoxyaniline (**24**)¹⁸ (631 mg, 3.0 mmol), TEA (1.1 mL, 8.0 mmol), CDI (535 mg, 3.3 mmol) and 4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidine (**4**) (655 mg, 3.0 mmol) in acetonitrile (75 mL). CC [eluent: EtOAc-MeOH-TEA (5:2:1)] and preparation of the dihydrochloride gave **25a** (900 mg, 61%): mp 210–211 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.19 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz), 7.08 (dd, 1 H, *J* = 11.0 Hz and *J* = 2.2 Hz), 6.90 (m, 3 H), 4.30 (m, 4 H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (t, 2 H, *J* = 5.3 Hz), 3.02 (m, 3 H), 2.90 (6 H, s), 1.95 (d, 2 H, *J* = 11.9 Hz), 1.55 (m, 2 H); FAB-MS (*M* + *H*)⁺ *m/z* 455. Anal. (C₂₅H₃₁N₄O₃·HCl) C, H, Cl: calcd, 7.22%; found, 7.88%. N: calcd, 11.41%; found, 11.88%.

1-[3-(2-(Dimethylamino)ethoxy)-4-methoxyphenyl]-3-[2-[4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]urea Dihydrochloride Hydrate (25b). Compound **25b** was synthesized as described for **5** using **24**¹⁸ (631 mg, 3.0 mmol), TEA (1.1 mL, 8.0 mmol), CDI (535 mg, 3.3 mmol) and 2-[4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)piperidin-1-yl]ethylamine (**11**)²⁴ (758 mg, 2.9 mmol) in acetonitrile (75 mL). CC [eluent: EE-MeOH-TEA (5:2:1)] followed by preparation of the dihydrochloride gave **25b** (850 mg, 52%): mp 130–131 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.95 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.50 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.14 (2H, m), 6.45–7.00 (4 H, m), 4.42 (t, 2 H, *J* = 6.0 Hz), 3.75 (s, 3 H), 3.70–3.40 (m, 6 H), 2.76 (m, 5 H), 2.82 (6H, s), 2.12 (br s, 4 H); FAB-MS (*M* + *H*)⁺ *m/z* 498. Anal. (C₂₇H₃₀N₅O₃·2HCl·H₂O) C, H, Cl, N.

Receptor Binding Assays. Affinities for 5-HT_{1B} receptors were determined in rat frontal cortex using [¹²⁵I]iodocyanopindolol as radioligand, final concentration 0.1 nM.²⁵ The 5-HT_{1D} assays were performed according to Peroutka et al.²⁶ using membranes prepared from calf striatum and 1.7 nM [³H]-serotonin in the presence of 100 nM 8-OH-DPAT and 100 nM mesulergine to mask 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} binding sites. Non-specific binding was determined in the presence of 10 μM serotonin. Inhibition by drugs of the binding of 0.5 nM [³H]-8-OH-DPAT to 5-HT_{1A} receptors in membranes from rat hippocampus was determined according to the reported method.²⁷

Rabbit Saphenous Vein (RSV). The inhibition of the contractile responses elicited by sumatriptan in rabbit saphenous vein was determined according to a published method.²⁸ For determining of 5-HT_{1B/1D} antagonistic activity, segments of isolated rabbit saphenous veins were suspended in organ baths and subjected to two concentration-response curves to sumatriptan, the second challenge being performed in the presence of the antagonist or control vehicle (incubated for 60 min). Apparent pA₂ values were calculated using a single antagonist concentration in at least 3 preparations.

[³H]-5-HT Release. The effect on the sumatriptan-induced inhibition of potassium-evoked [³H]-5-HT release from guinea pig cortex slices was determined according to a method published by Ormandy.²⁹ Cerebral cortices were removed from male Dunkin-Hartley guinea pigs, cross-chopped into slices, and then incubated 30 min with [³H]-5-HT. Slices were placed into chambers of a superfusion apparatus and superfused with oxygenated Krebs's solution. Superfusate was collected in 4-min periods beginning 60 min after the slices were placed in the chambers. The slices were exposed to two periods (4 min) of 30 mM K⁺ at 68- and 108-min superfusion (S1 and S2, respectively). Sumatriptan at a concentration of 3 μM (controls) and sumatriptan plus test compounds (30 nM, 300 nM, and 3 μM, respectively) were superfused prior to and during the S2 stimulation period. Released radioactivity in each sample was measured, and after basal release was subtracted, the S2/S1 ratio was calculated. Results represent the mean (±SEM) of 3–4 determinations. The effects of drugs were expressed as a percent of control, i.e. purely sumatriptan perfused S2/S1 ratio.

[³H]-5-HT Reuptake Inhibition. Crude synaptosomal fraction (P₂ fraction) of rat cerebral tissue was prepared according to Whittaker³¹ giving a suspension enriched in synaptosomes of 3 mg protein/mL. The synaptosomal uptake was performed

in a total volume of 570 μ L, which contained 12 nM [^{3} H]5-HT. Incubation was performed at 37 $^{\circ}$ C for 4 min in Krebs-Ringer buffer (126 mM NaCl, 1.4 mM MgCl₂, 4.8 mM KCl, 15.8 mM Na₂HPO₄, 11 mM glucose, 0.9 mM CaCl₂, pH 7.4, 346 mOsm).³⁰

Acknowledgment. We thank Uwe Eckert and Kurt Schuster for the synthesis of some of the building blocks mentioned in this publication; Sylke Rebscher, Doris Seeger, Dagmar Wolf, Hermann Kaiser, Andreas Tiglmann, and Waldemar Walter for the determination of the biological data; and Karin Rölting for assistance in preparing the manuscript.

References

- Zifa, E.; Fillion, G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 1992, 44, 401–458.
- Peroutka, S. J. Serotonin receptor subtypes. *CNS Drugs* 1995, 4 (Suppl. 1), 18–28.
- Dubovsky, S. L.; Thomas, M. Serotonergic mechanisms and current and future psychiatric practice. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56, 36–48.
- Hoyer, D.; Clarke, D. E.; Fozard, J. R.; Hartig, P. R.; Martin, G. R.; Mylecharane, E. J.; Saxena, P. R.; Humphrey, P. P. A. International union of pharmacology classification for receptors of 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 157–204.
- Martin, G. R.; Humphrey, P. P. A. Receptors for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification and nomenclature. *Neuropharmacology* 1994, 33, 261–273.
- Hartig, P. R.; Hoyer, D.; Humphrey, P. P. A.; Martin, G. R. Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor subtypes. *Trends Pharmacol. Sci.* 1996, 17, 103–105.
- Glennon, R. A. Serotonin receptors: clinical implications. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1990, 14, 35–47.
- Goodwin, G. M.; Phil, D.; Edin, F. R. C. P.; Psych, F. R. C. How do antidepressants affect serotonin receptors? The role of serotonin receptors in the therapeutic and side effect profile of SSRIs. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57 (Suppl. 4), 9–13.
- Leonard, B. E. New approaches to the treatment of depression. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57 (Suppl. 4), 26–33.
- Kilts, C. D. Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy. *Am. J. Med.* 1994, 97 (Suppl. 6A), 3–12.
- Leonard, B. E. Mechanisms of action of antidepressants. *CNS Drugs* 1995, 4 (Suppl. 1), 1–12.
- Davidson, C.; Stamford, J. A. Evidence that 5-hydroxytryptamine release in rat dorsal raphe nucleus is controlled by 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} autoreceptors. *Br. J. Pharmacol.* 1995, 113, 1107–1109.
- Galzin, A. M.; Polrier, M. F.; Lista, A.; Chodkiewicz, J. P.; Blier, P.; Ramdine, R.; Loë, J.; Roux, F. X.; Redondo, A.; Langer, S. Z. Characterization of the 5-hydroxytryptamine receptor modulation of the release of [^{3} H]5-hydroxytryptamine in slices of the human neocortex. *J. Neurochem.* 1992, 1293–1301.
- Rollema, H.; Clarke, T.; Sprouse, J. S.; Schulz, D. W. Combined administration of a 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{1D} antagonist and a 5-HT reuptake inhibitor synergistically increases 5-HT release in guinea-pig hypothalamus in vivo. *J. Neurochem.* 1996, 67, 2204–2207.
- Pauwels, P. J. 5-HT_{1B/1D} receptor antagonists. *Gen. Pharmacol.* 1997, 29, 293–303.
- Clitherow, J. W.; Scopes, D. I. C.; Beattie, D. T.; Skingle, M. The evolution of selective 5-HT_{1D} receptor antagonists. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1995, 4, 323–331.
- Watson, J. M.; Burton, M. J.; Price, G. W.; Jones, B. J.; Middlemiss, D. N. GR-127935 acts as a partial agonist at recombinant human 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 314, 365–372.
- Gaster, L. M.; Blaney, F. E.; Davies, S.; Duckworth, D. M.; Ham, P.; Jenkins, S.; Jennings, A. J.; Joiner, G. F.; King, F. D.; Mulholland, K. R.; Wyman, P. A.; Hagan, J. J.; Hatcher, J.; Jones, B. J.; Middlemiss, D. N.; Price, G. W.; Riley, C.; Roberts, C.; Routledge, C.; Selkirk, J.; Slade, P. D. The selective 5-HT_{1B} receptor inverse agonist 1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]carbonyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[5,4]undec-2,3,4'-triazole-5-carboxamide (SB-224289) potently blocks terminal 5-HT autoreceptor function both in vitro and in vivo. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1218–1235.
- Roberts, C.; Price, G. W.; Jones, B. J. The role of 5-HT_{1B/1D} receptors in the modulation of 5-hydroxytryptamine levels in the frontal cortex of the conscious guinea pig. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 326, 23–30.
- Gueremy, C.; Audiau, F.; Champseix, A. 3-(4-Piperidinylalkyl)-indoles, selective inhibitors of neuronal 5-hydroxytryptamine uptake. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 1306–1310.
- Cuillaume, J.; Dumont, C.; Laurent, J.; Nédélec, L. (Tetrahydro-1,2,3,6-pyridinyl-4-)-3-1H-indoles: synthèse, propriétés, sérotoninergique et anti-dopaminergiques. *Eur. J. Med. Chem.* 1987, 22, 33–43.
- Abou-Gharbia, M.; Patel, U. R.; Moyer, J. A.; Muth, E. A. Psychotropic agents: synthesis and antipsychotic activity of substituted β -carboline. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 1100–1105.
- Böttcher, H.; Barnickel, G.; Hausberg, H.-H.; Haase, A. F.; Seyfried, C. A.; Elermann, V. Synthesis and dopaminergic activity of some 3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridylalkyl)-indoles. A novel conformational model to explain structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4020–4026.
- Clitherow, J. W.; Scopes, D. I. C.; Skingle, M.; Jordan, C. C.; Fenluk, W.; Campbell, I. B.; Carter, M. C.; Collington, E. W.; Connor, H. E.; Higgins, G. A.; Beattie, D.; Kelly, H. A.; Mitchell, W. L.; Oxford, A. W.; Wadsworth, A. H.; Tyers, M. B. Evolution of a novel series of [*N,N*-dimethylamino]propyl- and piperazinylbenzanilides as the first selective 5-HT_{1D} antagonists. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2253–2257.
- Hoyer, D.; Engel, G.; Kalkman, H. O. Characterization of the 5-HT_{1B} recognition site in rat brain: binding studies with (-)[^{125} I]iodocyanoptindolol. *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 118, 1–12.
- Peroutka, S. J.; Switzer, J. A.; Hamik, A. Identification of 5-hydroxytryptamine_{1D} binding sites in human brain membranes. *Synapse* 1989, 3 (1), 61–66.
- Cossery, J. M.; Gozlan, H.; Spampinato, U.; Perdicakis, C.; Guillaumet, G.; Pichat, L.; Hamon, M. The selective labelling of central 5-HT_{1A} receptor binding sites by [^{3} H]5-methoxy-3-(di-*n*-propylamino)chroman. *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 140, 143–155.
- Razzaque, Z.; Longmore, J.; Hill, R. G. Differences in the effects of ketanserin and GR127935 on 5-HT-receptor mediated responses in rabbit saphenous vein and guinea-pig jugular vein. *Eur. J. Pharmacol.* 1995, 283, 199–206.
- Ormandy, G. C. Increased cyclic AMP reduces 5-HT_{1D} receptor-mediated inhibition of [^{3} H]5-hydroxytryptamine release from guinea-pig cortical slices. *Eur. J. Pharmacol.-Mol. Pharmacol. Sect.* 1993, 244, 189–192.
- Wong, D. T.; Bymaster, F. P.; Mayle, D. A.; Reid, L. R.; Krushinski, J. H.; Robertson, D. W. LY 248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology* 1993, 8, 23–33.
- Whitaker, V. P. The synaptosome. In *Handbook of Neurochemistry*; Laithe, A., Ed.; Plenum Press: London and New York, 1969; pp 327–364.
- Mor, M.; Rivara, S.; Bordi, F.; Plazzi, P. V.; Spadoni, G.; Diamantini, G.; Balsamini, C.; Tarzia, G.; Fraschini, F.; Lucini, V.; Nonno, R.; Stankov, B. M. Melatonin Receptor Ligands: Synthesis of New Melatonin Derivatives and Comprehensive Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) Study. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 3831–3844.
- Fozard, J. R.; Kilbinger, H. 8-OH-DPAT inhibits the neurotransmitter release from guinea pig enteric cholinergic nerves by activating 5-HT_{1A} receptors. *J. Pharm. Pharmacol.* 1985, 86, 601P.
- Jorand-Lebrun, C.; Pauwels, P. J.; Palmier, C.; Chopin, P.; Moret, C.; Marlen, M.; Halazy, S. Arylpiperazine Derivatives of Phenylpiperazines as a New Class of Potent and Selective 5-HT_{1B} Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 3183–3188.

JM9811054

99

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-039958-A-00002-0000

Fecha: 2008-04-21 17:26:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tira. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30,122
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

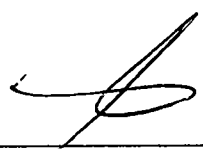
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2677848	14/04/2008	63,540,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 03003 - 841 - 072-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogot3, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO.

ASUNTO	Radicaci3n	04039958-00007
	Tr3mite	002
	Evento	001
	Actuaci3n	430
	Oficio	N3 9 2 0 9
	Folios	011

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Via Nacional	☐		
Via PCT (fase nacional)	☐	Cap.I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	PCT/DK02/010659
Fecha de Presentaci3n Internal.	02 de Octubre de 2002.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripci3n: Folios: 26 a 56 (como se radic3 inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 57 a 60 (como se radic3 inicialmente)
Folios: 88 a 89 (Modificado).
- 1.3. Prioridad: 04 de Octubre de 2001,DK PA2001 01466 .
- 1.4. Comunicaci3n del solicitante Folios: 79 a 98

2. Objeto de la invención

• Título de la solicitud:

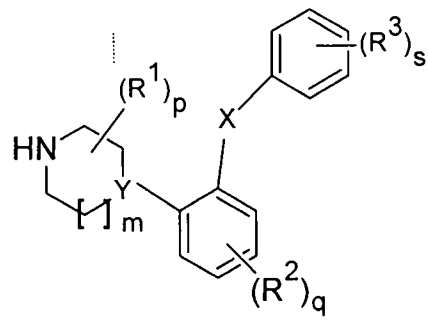
Derivados de fenil -piperazina como inhibidores de la reabsorción de la serotonina.(Original).

Derivados de fenil-piridina y fenil piperidina como inhibidores de la reabsorción de la serotonina. (Modificado).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos derivados de fenil-piridina y fenil piperidina.

Reivindicaciones 1-2 : Una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I

Reivindicación 3 : Un compuesto de fórmula I.



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina para el tratamiento por ejemplo de la depresión, los trastornos del pánico, trastorno compulsivo, ansiedad, entre otros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/44, A61K31/4965, A61P25/00 ,C07D295/06, C07D241/04, C07D243/08, C07D211/20, C07D211/70.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Título: El título modificado según el folio 87, no se encuentra ajustado en el capítulo descriptivo.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 4 de Octubre de 2001, se consultaron las bases de

datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

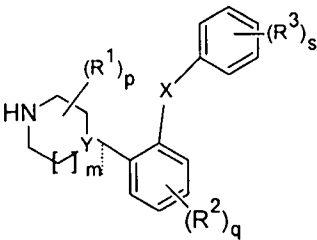
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D2	WO0149678	SUBSTITUTED PHENYL-PIPERAZINE DERIVATES, THEIR PREPARATION AN USE.	12 de Julio del 2001.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D486)

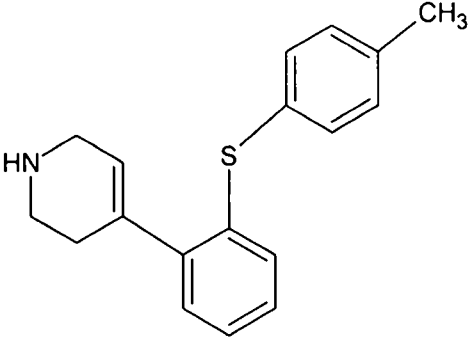
Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 04039958-000007, se refiere a: Compuesto de formula I

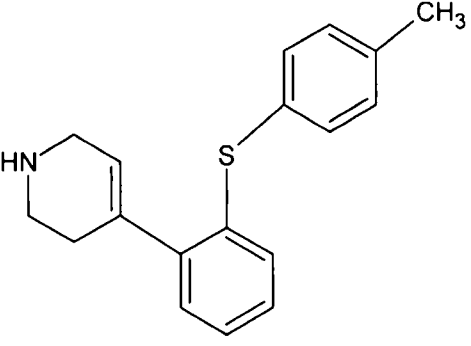


D2 (Folios 67-71) enseña compuestos derivados de fenil-piperidina y fenil –3,6 dihidro-2H-piridina utilizados para el tratamiento de la depresión y la psicosis. , caracterizados por unirse a los receptores 5HT_{1A} con altas afinidades, potente actividad de la inhibición de la reabsorción de la serotonina y/o afinidad por el receptor D4y/o el D3.

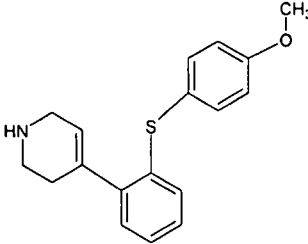
SOLICITUD	DOCUMENTO D2
(I)	III



En donde:
El enlace esta presente.
m es 1 ; q es 0 ; X es S ; s es 1
R3 es alquilo, Y es C.
4-[2-(4metilfenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro -2H-
piridina

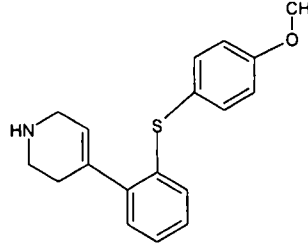


En donde :
El enlace está presente.
R⁶ y R^{6'} son hidrógeno ; m es 2 .
Y es C ; X es S
R3 es alquilo
R1 , R2, R4 y R5 son hidrógeno



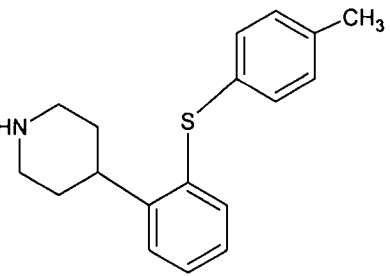
En donde:
El doble enlace está presente.
m es 1 ; ; q es 0 ; X es S ; s es 1
R3 es alcoxi. ; Y es C.

4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H
-piridina.



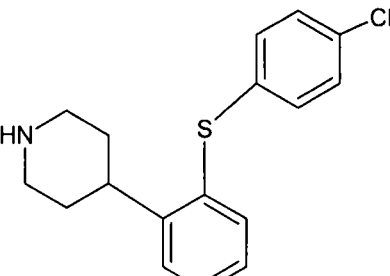
En donde :
El enlace está presente.
R⁶ y R^{6'} son hidrógeno ; m es 2 .
Y es C ; X es S
R3 es .alcoxi.
R1 , R2, R4 y R5 son hidrógeno.

4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H –
piridina.



En donde:
No hay enlace.
m es 1 ; q es 0 ; X es S ; s es 1
R3 es alquilo C₁₋₆ ; Y es CH.

4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-piperidina



En donde:
No hay enlace.
R⁶ y R^{6'} son hidrógeno ; m es 3 .
Y es CH ; X es S
R3 es alquilo
R1 , R2, R4 y R5 son hidrógeno

4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-piperidina

Estos compuestos específicos de la anterioridad D2 (Folio 68 líneas 17-27, y folio 70 líneas 1-4, que son intermediarios de síntesis) son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado (reivindicación 3) era conocido en D2 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

5.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Para las reivindicaciones 1-2 .

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (Folios 67-71) que enseña composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenil-piperidina y fenil -3,6 dihidro-2H-piridina caracterizadas por unirse a los receptores 5HT_{1A} con altas afinidades, ser potentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina y/ o los ligandos D3 y D4, útiles en tratamiento de la depresión , ansiedad, pánico, desórdenes compulsivos, fobia social, desórdenes alimenticios, psicosis y desórdenes neurológicos como isquemia y demencia senil .

La diferencia con D2 es que en esta solicitud las composiciones farmacéuticas se caracterizan por tener compuestos derivados de fenil-piperidina y fenil -3,6 dihidro-2H-piridina, no sustituidas en el nitrógeno de la (piridina y piperidina) por un grupo indoil (folio 106 , líneas 7-10).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reivindicadas en comparación con las composiciones del Estado de la Técnica más cercano; porque estas composiciones **no presentan un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina (Ver folio 56 y Folio 80) .**

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud que consiste la necesidad de composiciones farmacéuticas caracterizadas por compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina para el tratamiento por ejemplo de la depresión, los trastornos del pánico, trastorno compulsivo, ansiedad, entre otros, se había solucionado previamente mediante las composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenil-piperidina y fenil -3,6 dihidro-2H-piridina que se encuentran sustituidas en el nitrógeno de la (piridina y piperidina) por un grupo indoil. De manera que las nuevas composiciones **son una alternativa a las composiciones conocidas** porque **no presentan un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina.**

El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D2 , hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, remover el grupo indoil por mecanismos de retrosíntesis de los compuestos que caracterizan las composiciones farmacéuticas de D2 (Folio 68 , líneas 7-10) , y así lograr las

composiciones farmacéuticas (caracterizadas por un compuesto de fórmula general I) reivindicadas (Folio 70 , líneas 1-5) que no parecen tener **un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina**

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En cuanto a los argumentos enunciados en forma general en cuanto a la novedad de la actual solicitud por el solicitante “ **D1 y D2 no son relevantes para el estudio de este requisito pues estos documentos encierran compuestos fenoxi, mientras que la presente invención habla de compuestos sulfanil. Como los compuestos fenoxi son diferentes de los compuestos sulfanilfenil, ninguno de los anteriores documentos puede revelar todas las características técnicas de la presente invención y por ende no puede afectar la novedad de la misma.**”

Según lo divulgado claramente en el Artículo 16 de la decisión 486 .

“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica”.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Como es declarado por la decisión 486 ,los documentos D1 y D2 según el análisis de patentabilidad realizado muestra claramente que dichos documentos si afectan la novedad de la presente solicitud .

Para D1 en donde los compuestos son fenoxi (Ver folio 65, fórmula IIa) y el solicitante al reclamar en la reivindicación 1 que X puede ser O , los compuestos fenoxi de la actual solicitud caen dentro del ámbito establecido en D1. Por lo tanto dichos compuestos fenoxi no son nuevos.

Ahora para D2 el solicitante basa la novedad en que en este documento solo están descritos de manera específica los compuestos fenoxi. Esto no es correcto ya que como se puede observar claramente en la estructura III de la página 11 folio 70 y página 13 folio 71 ,corresponde a la estructura reclamada en la actual solicitud. Además si bien es cierto que los compuestos mencionados como ejemplos de D2 corresponden a fenoxi, según la decisión 486 en su artículo 16 el acceso de un documento no se limita a los compuestos específicos de los ejemplos sino incluye toda enseñanza técnica que haya sido accesible al público y que pueda ser derivable de la descripción escrita u oral contenida en el documento. Asimismo las reivindicaciones (1-10) , se miran como selección de la estructura III de D2 y dicha selección no es nueva . No hay una nueva enseñanza (estructural) técnica evidente que le confiera novedad y el sustituyente definido como $X=S$ se divulga

específicamente en D2. Por consiguiente hay que tenerse en cuenta que los ejemplos son ilustrativos para una invención más no son restrictivos para esta.

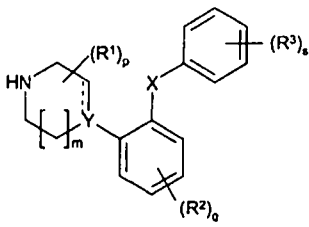
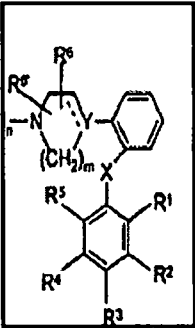
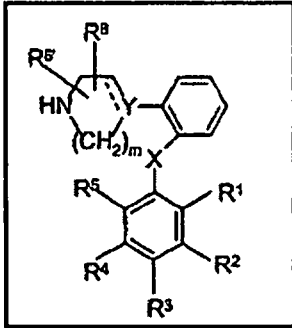
Como se observa en el análisis de novedad, los compuestos reivindicados son conocidos en el estado del arte como compuestos intermediarios, de otros compuestos (fenil piperidina, fenil piperazina y fenil piridina) que se encuentran sustituidos en el nitrógeno por un grupo indol y si afecta la novedad. El hecho de que a estos se les determine otro tipo de uso o función no les confiere NOVEDAD.

Ahora en cuanto a los argumentos enunciados en forma general en cuanto al nivel inventivo de la actual solicitud por el solicitante “ Partiendo de D2 una persona versada distinguiría que los compuestos divulgados en este son ligandos 5HT1a. Igualmente notaría que algunos de los compuestos divulgados en D1 también exhiben actividad farmacológica adicional, como por ejemplo de reabsorción de serotonina y/o actividad ligante de D3 y D4. Además a partir de la tabla 1 en D2 sabría que cierto compuesto fenoxi piperazina exhibe inhibición de reabsorción de serotonina. Sin embargo, un técnico medio no podría derivar ninguna información del transporte de la serotonina de los compuestos piperidina/tetrahidropiridina fenil sulfanil. Por lo tanto no sería obvio para una persona versada en el tema hacer las tres modificaciones estructurales de D2, necesarias para llegar a los compuestos de la presente solicitud. Tampoco es evidente para una persona versada remover el grupo indol de los compuestos de D2 con el fin de obtener los compuestos de la presente invención. Al observar la estructura de los compuestos de D2, el indol es esencial para cualquier actividad de inhibición de la reabsorción de serotonina que los compuestos puedan presentar. Adicionalmente el estudio publicado por Matzen (J.MED.CHEM,43,1149, 2000). concluye que el grupo indol por si solo es un inhibidor de la reabsorción de la serotonina, mientras que la fracción de la anilina no lo es. Por lo tanto el grupo indol es fundamental en la actividad de la inhibición de la reabsorción de la serotonina. Nada en el estado de la técnica o en D2 por si solo alentaría a sustituir el oxígeno en el grupo fenoxi con un azufre para obtener los compuestos de fenilsulfanil, ni tampoco podría sustituir el grupo piperazin con un grupo piperidina o tetrahidropiridina, y la persona versada estaría desalentada a remover el grupo indol

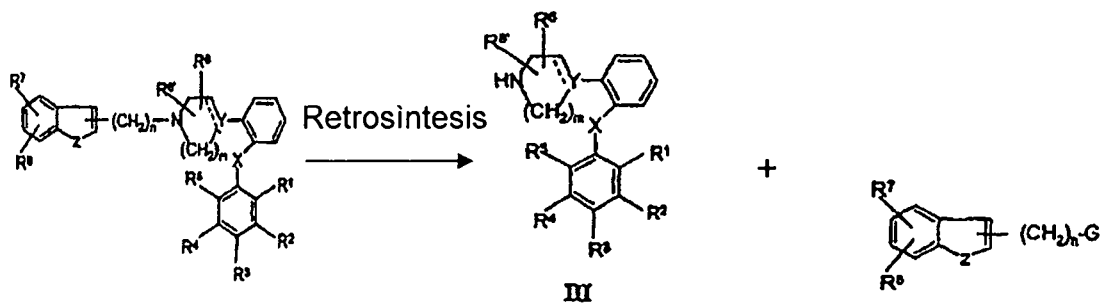
Según lo enunciado claramente en el Artículo 18 de la decisión 486 .

“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”

Se encuentra lo siguiente al realizar el siguiente cuadro comparativo:

SOLICITUD	COMPUESTOS DE LA ANTERIORIDAD D2	COMPUESTOS INTERMEDIARIOS DE LA ANTERIORIDAD D2.
 Teniendo en cuenta la reivindicación 1 y el aparte descriptivo En donde : Y es C o CH X es S o O. m es 1 o 2. p es 0, 1, 2 q es 0 s es 0,1,2,3,4,5 R1 es alquilo. R3 es halógeno, alquilo,alquenilo,alquinilo, arilo, hidroxí, hidroxialquilo etc....	 Teniendo en cuenta la reivindicación 1 y el aparte descriptivo En donde . Y es C o CH. X es O o S. m es 2 o 3. R6 y R6`son hidrógeno o alquilo. R3 es halógeno, alquilo,alquenilo,alquinilo, arilo, hidroxí, hidroxialquilo etc....	 Teniendo en cuenta la reivindicación 1 y el aparte descriptivo. En donde . Y es C o CH. X es O o S. m es 2 o 3. R6 y R6`son hidrógeno o alquilo. R3 es halógeno, alquilo,alquenilo,alquinilo, arilo, hidroxí, hidroxialquilo etc....

En cuanto al nivel inventivo , una persona versada en la materia se puede ver motivada a determinar la actividad farmacològica de los compuestos intermediarios los cuales pueden ser obtenidos de manera evidente por mecanismos de retrosíntesis, tal como lo describe la reacción divulgada en D2.:



con el fin de observar si tiene la misma o una actividad superior ya que el grupo fármacofòrico (en el recuadro) que corresponde a los compuestos reivindicados es el mismo.

Ahora en cuanto lo reseñado por el señor solicitante, en relación a que nada en D2 o el estado de la técnica por si solo no alentaría a la persona versada en la materia a sustituir un oxígeno en la fracción fenoxi por un azufre para obtener los compuestos sulfanilfenil, ni tampoco podría sustituir el grupo piperazina por un grupo piperidina o tetrahidropiridina reivindicados, esta oficina difiere ya que claramente a la luz de la reivindicación 1 y el aparte descriptivo de D2, X puede ser S ò O, en el anillo heterociclico al reemplazar Y por C forma la tetrahidropiridina o al reemplazar Y por CH forma la piperidina (folio 68, líneas 17, 20.) por lo que se concluye que D2 si divulga que se pueden hacer dichas sustituciones y que al variar de heteroátomo (S o O) sobre el grupo fenil o que el anillo sea piperidina, tetrahidropiridina o piperazina (Y=N), la actividad farmacológica no se ve afectada.

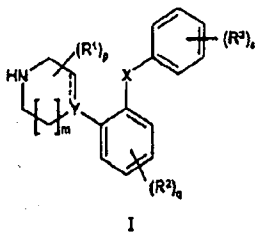
Esto tambien se hace evidente cuando al mirar la actual solicitud en su aparte descriptivo, ya que en los ejemplos observados en los folios 32 y 33 se encuentran compuestos de fenil sulfanil y fenoxi y el anillo heterociclico puede ser piperidina, piperazina o tetrahidropirimidina, como preferidos de la invención. Y adicionalmente cuando observamos el capítulo reivindicatorio original encontramos que X puede ser O o S y Y puede ser C, CH o N.

APARTE DESCRIPTIVO

1-[2-(2-trifluormetilfenilsulfanil)fenil]
[1,4]diazepan,
1-2-(3-metilfenilsulfanil)fenil-1-[1,4]-diazepan,
1-[2-(4-butilfenoxi)fenil] piperazina,
1-[2-(4-metoxifenoxi)fenil]piperazina
2-(4-metilfenilsulfanil)fenil-1-piperazina,
1-(2-(4-clorofenilsulfanil)fenil)-piperazina,
1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-
clorofenil]piperazina,
1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-
metilfenil]piperazina,
1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-
metilfenil]piperazina,
1-[2-(4-fluorfenilsulfanil)-5-metilfenil]piperazina,
1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-trifluormetilfenil]
piperazina,
1-(2-(4-clorofenilsulfanil)fenil)-3-metilpiperazina,
1-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]-3,5-
dimetilpiperazina,
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-
piridina,
4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-
piridina, ó
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina.

CAPITULO REIVINDICATORIO ORIGINAL
EXPEDIENTE 04039958

1.- Un compuesto, representado por la Fórmula
General I:



en la cual
Y es N, C ó CH;
X representa O ó S;

por lo que también evidentemente se puede concluir que la variación del heteroátomo sobre el grupo fenil o que el anillo sea piperidina, tetrahidropiridina o piperazina tampoco influye en la actividad farmacológica. El simple hecho de restringir los compuestos tal como se ve en el segundo capítulo reivindicatorio, no le confiere novedad ni nivel inventivo según lo sustentado en el aparte descriptivo.

Aunque los compuestos presentan actividad como inhibidores de la serotonina, si comparamos con los datos del aparte descriptivo (Folio 56) en los que se encuentra que el IC50 es menor de 200nM, más preferiblemente es menor de 100nM, más preferiblemente por debajo de 50 nM y los de interés particular el IC50 es menor de 10nm y los anexados por el solicitante (folio 80) ya de manera específica en donde los compuestos varían en un IC50 entre 1.1 y 9.8 nM, no se observa una ventaja sorprendente o inesperada sobre los compuestos del estado de la técnica más cercano ya que este último presenta los siguientes datos

Columna 1		Columna 2
Compuesto N°	Inhibición de la Unión de ³ H-5-CT IC ₅₀ (nM)	Inhibición de la Reabsorción de ³ H-5-HT IC ₅₀ (nM)
1b	7,8	130
2b	16	2,8
3c	16	27% de inhibición con 100 nM
3e	24	40% de inhibición con 100 nM
5a	19	14
5e	10	13
5f	10	4,8
5h	10	55% de inhibición con 100 nM
5i	10	46% de inhibición con 100 nM
5l	13	4,7
5x	18	33
5ae	26	42% de inhibición con 100 nM
5ag	26	23
5ai	28	34% de inhibición con 100 nM

Por lo tanto, puesto que los compuestos de la invención muestran afinidades en los ensayos descritos, se consideran útiles en el tratamiento de trastornos afectivos, tales como depresión, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, trastornos obsesivos compulsivos, fobia social, y trastornos alimenticios, psicosis y trastornos neurológicos tales como isquemia y demencia senil.

Además de que estos compuestos presentan una potente actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina (Columna 2) , también presentan una afinidad por los receptores 5 HT1A (Columna 1) y adicionalmente son afines por el receptor D4 y/o D3. Por tal motivo estas actividades combinadas les confiere una mayor ventaja sobre los de la actual solicitud en el tratamiento de múltiples patologías.

En cuanto al documento anexado por el señor solicitante en el que se demuestra que por la remoción de la fracción indoil hay una reducción del efecto de absorción de serotonina y que dicho grupo indoil es fundamental para la reabsorción de esta, por lo cual la persona versada sería desalentada al remover el grupo indoil al asumir que esto sería perjudicial para la inhibición de la reabsorción de la serotonina se aclara lo siguiente:

Este documento habla específicamente de la unión de una fracción indol con fracciones de anilina y no de la fracción indol unido a uno de los nitrógenos de la piperidina o tetrahidropiridina . Ahora si tenemos en cuenta y tal como lo detalla el mismo documento en el folio 94, columna de la derecha , es evidente que a partir de los resultados obtenidos la actividad de la reabsorción de serotonina está determinada por muchos factores como por ejemplo la distancia entre la fracción indol y el átomo de nitrógeno básico o en algunos casos la unión de la fracción de indol a las anilinas pueden disminuir la actividad de reabsorción de la serotonina con respecto al indol solo.

También aclara que con estas observaciones la fracción indol puede no ser suficiente para tener en cuenta en la inhibición de la reabsorción de la serotonina y el modo que interactúa la fracción indol con el sitio de reabsorción de serotonina probablemente es modulado por la naturaleza de la anilina.

Ahora si tenemos en cuenta que la actividad la reabsorción de la serotonina en la anterioridad D2 tiene que ver específicamente con la unión del indoil (a una molécula de piperidina fenil(sulfanil/fenoxi)fenil o a una molécula de tetrahidropiridina fenil(sulfanil/fenoxi)fenil) a uno de los nitrógenos de la piperidina o de la piperazina las cuales en características químicas es diferente a la unión de una fracción indol con una anilina, el experto en la materia puede conociendo de antemano que la actividad del indol puede aumentar o disminuir al unirse a otras moléculas , tomar los compuestos intermediarios de D2 y determinar el efecto de retirar este grupo indoil, tal como fue evaluado por el documento anexado por el solicitante en busca de un efecto inesperado, ya que la naturaleza química de los compuestos en ambos documentos son diferentes.

Por todos los argumentos anteriormente expuestos las composiciones farmacéuticas caracterizadas por dichos compuestos carecen de nivel inventivo,

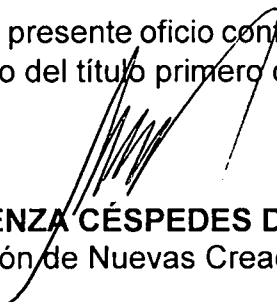
6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO0149678	3 1-2	Novedad Nivel inventivo

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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
11 JUL 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 1509	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202075
-------------------------------------	---

402075