



QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Comisión de Asesoría

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION



08 - 7868

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO « TETRAHIDRO-1H-PIRIDO [4,3-B] INDOLES

SUBSTITUIDOS COMO AGONISTAS Y ANTAGONISTAS
DEL RECEPTOR DE SEROTONINA »

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/437 // A61P3/00.

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ.
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., ENERO 28, 2008

SS

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007868-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 16:15:50

Dep: 2020 NUECREACION

Tra: 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act: 411 PRESENTACION

Folios: 272

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: Route 206 and Province Line Road, Princeton, Nueva Jersey
08543-4000, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: LEE, Tackyu

Dirección: 4861 Mead Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/029436

Fecha 27-JUL-06

Publicación Internacional No. WO/2007/016353

Fecha 08-FEB-07

⑥ Título (54)

TETRAHIDRO-1H-PIRIDO[4,3-B]INDOLES SUBSTITUIDOS COMO AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE
SEROTONINA

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 3/00

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

28-JUL-05

(31) Número de Solicitud

60/703,091

⑨

Comprobante de pago No. 08-4655

Fecha 18-ENE-08

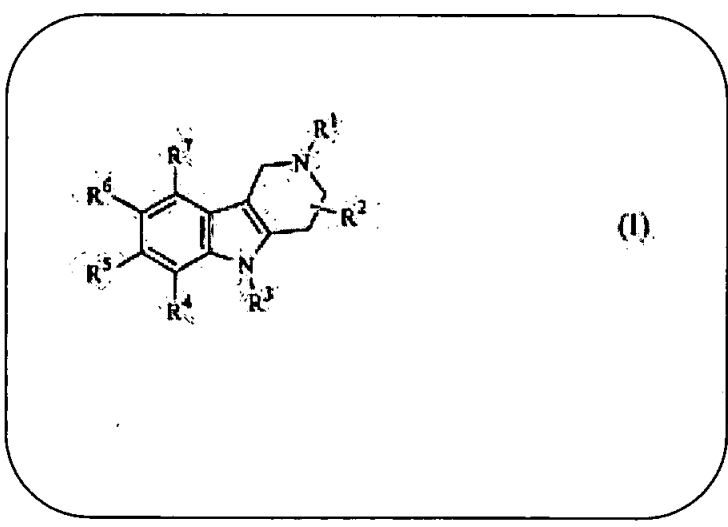
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Notificación de presentación de documento de prioridad, Reporte de búsqueda Internacional y opinión escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2008/002

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 4,655
FECHA : ENERO 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-007868- -00000-0000
Fecha: 2008-01-28 16:15:50 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

***** CONSIGNACION *****

OSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2930863	18/01/2008	45,361,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

4

POD-4002

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

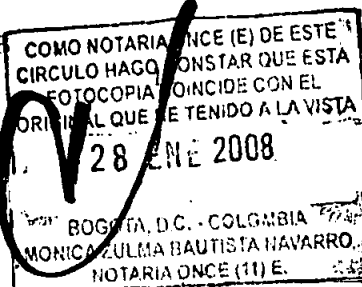
5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
SEGÚN RESOLUCIÓN N° 034 DE ENERO 11 DE 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

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

Jaime A. Garavito B.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106

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

COMO NOTARIO ONCE (E) DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 ENE 2008
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

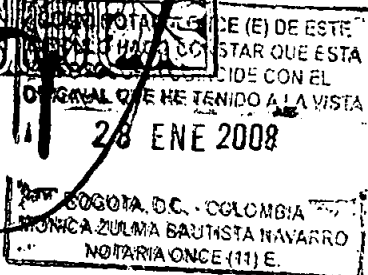
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*Bradley Abelow*

87

BAKER & MCKENZIE

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

NIT: 860.068.040-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

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

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

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

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power



Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

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

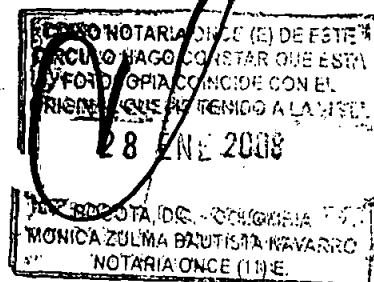
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder



BRISTOL-MYERS SQUIBB

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May 2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

- 1. That Name of the person issuing the power Anastasia P. Winslow of legal age and domiciled in Princeton, NJ USA Address, city, state, country set his hand on the foregoing document.
- 2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
- 3. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Patent Counsel Position of the person issuing the Power of the judicial person BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
- 4. That the judicial person BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY having its home office in Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
- 6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)
- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Sally B. Hansen
Notary Public
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo de 2007, el suscrito Notario

DA FE

- 1. Que Anastasia P. Winslow mayor y domiciliado en Princeton, NJ Estados Unidos de América suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
- 2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
- 3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Abogados de Patentes Senior de la persona jurídica BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
- 4. Que la persona jurídica BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY con sede en Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
- 5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
- 6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:
- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público

NOTARIA ONCE (11) DE COLOMBIA
FOTOCOPIA HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 ENE 2008
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

VIII-2-1	Declaración: Derecho a solicitar y obtener una patente Declaración en cuanto el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, de solicitar y obtener una patente (Reglas 4.17[ii] y 51bis.1(a)(ii)), en un caso en el que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada; Nombre (APELLIDO, Nombre)	Con relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY tiene derecho a solicitar y obtener una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1(iv)		Una cesión de LEE, Taekyu a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha agosto 22, 2005 (22.08.2005)

=====

VIII-3-1	Declaración: Derecho a solicitar y obtener una patente Declaración en cuanto el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, de invocar prioridad de la solicitud más temprana especificada abajo, en la que el solicitante no es el solicitante que presentó la solicitud más temprana o en la que el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud más temprana (Reglas 4.17[iii] y 51bis.1(a)(iii)) Nombre	Con relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY tiene derecho a invocar la prioridad de la solicitud más temprana No. 60/703.091 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1(iv)		Una cesión de LEE, Taekyu a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha agosto 22, 2005 (22.08.2005)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(II) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from LEE, Taekyu to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 August 2005 (22.08.2005)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(ii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/703,091 by virtue of the following:
VIII-3-1(v)		an assignment from LEE, Taekyu to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 August 2005 (22.08.2005)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 February 2007 (08.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/016353 A3(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/US2006/029436

(22) International Filing Date: 27 July 2006 (27.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/703,091 28 July 2005 (28.07.2005) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 And Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): LEE, Taekyu [CA/US]; 4861 Mead Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901 (US).

Published:

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

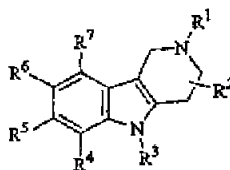
(74) Agents: DUNCAN, Sammy, G., Ph.D. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(88) Date of publication of the international search report:
22 March 2007

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,

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

(54) Title: SUBSTITUTED TETRAHYDRO-1H-PYRIDO[4,3-B]INDOLES AS SEROTONIN RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present application describes compounds, including all pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, according to Formula (I), pharmaceutical compositions, comprising at least one compound according to Formula (I) and optionally at least one additional therapeutic agent and methods of treating various diseases, conditions and disorders associated with modulation of serotonin receptors such as, for example: metabolic diseases, which includes but is not limited to obesity, diabetes, diabetic complications, atherosclerosis, impaired glucose tolerance and dyslipidemia; central nervous system diseases which includes but is not limited to, anxiety, depression, obsessive compulsive disorder, panic disorder, psychosis, schizophrenia, sleep disorder, sexual disorder and social phobias; cephalic pain; migraine; and gastrointestinal disorders using compounds according to Formula (I)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 February 2007 (08.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/016353 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/029436

(22) International Filing Date: 27 July 2006 (27.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/703,091 28 July 2005 (28.07.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 And Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): LEE, Taekyn [CA/US]; 4861 Mead Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901 (US).

(74) Agents: DUNCAN, Sammy, G., Ph.D. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

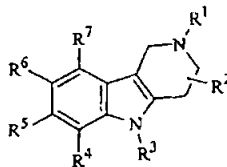
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: SUBSTITUTED TETRAHYDRO-1H-PYRIDO[4,3-B]INDOLES AS SEROTONIN RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present application describes compounds, including all pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, according to Formula I, pharmaceutical compositions, comprising at least one compound according to Formula I and optionally at least one additional therapeutic agent and methods of treating various diseases, conditions and disorders associated with modulation of serotonin receptors such as, for example: metabolic diseases, which includes but is not limited to obesity, diabetes, diabetic complications, atherosclerosis, impaired glucose tolerance and dyslipidemia; central nervous system diseases which includes but is not limited to, anxiety, depression, obsessive compulsive disorder, panic disorder, psychosis, schizophrenia, sleep disorder, sexual disorder and social phobias; cephalic pain; migraine; and gastrointestinal disorders using compounds according to Formula I

WO 2007/016353 A2

**SUBSTITUTED TETRAHYDRO-1H-PYRIDO[4,3,B]INDOLES AS
SEROTONIN RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS**

BACKGROUND

5 **[0001]** The neurotransmitter/hormone serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) regulates many physiological processes via a group of at least 14 distinct receptors that are organized into 7 subfamilies (Hoyer, D., et al., Pharmacol. Rev., 46, 1994). The 5-HT₂ subfamily is composed of the 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, and 5-HT_{2C} receptors as determined by gene homology and pharmacological properties. There exists a
10 substantial correlation for the relationship between 5-HT₂ receptor modulation and a variety of diseases and therapies. Prior to the early 1990's the 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors were referred to as 5-HT_{1C} and 5-HT₂, respectively.

[0002] The direct or indirect agonism or antagonism of 5-HT₂ receptors, either selectively or non-selectively, has been associated with the treatment of various
15 central nervous system (CNS) disorders including obesity, depression, schizophrenia and bi-polar disorders. In the recent past the contribution of serotonergic activity to the mode of action of anti-obesity drugs has been well documented. Compounds that increase the overall basal tone of serotonin in the CNS have been developed as anorectic drugs. The serotonin releasing agents, such as fenfluramine, function by
20 increasing the amount of serotonin present in the nerve synapse. These breakthrough treatments, however, are not without side effects. Due to the mechanism of action of serotonin releasing agents, they effect the activity of a number of serotonin receptor subtypes in a wide variety of organs including those not associated with the desired mechanism of action. This non-specific modulation of the serotonin family of
25 receptors most likely plays a significant role in the side effect profile. In addition, these compounds or their metabolites often have a high affinity for a number of the serotonin receptors as well as a multitude of other monoamine neurotransmitters and nuisance receptors. Removing some of the receptor cross reactivity would allow for the examination and possible development of potent therapeutic ligands with an
30 improved side effect profile.

[0003] The 5-HT_{2C} receptor is a G-protein coupled receptor. It is almost exclusively expressed in the central nervous system including the hypothalamus,

hippocampus, amygdala, nucleus of the solitary tract, spinal cord, cortex, olfactory bulb, ventral tegmental area (VTA), nucleus accumbens and choroid plexus (Hoffman, B. and Mezey, E., FEBS Lett., 247, 1989). There is ample evidence to support the role of selective 5-HT_{2C} receptor ligands in a number of disease therapies.

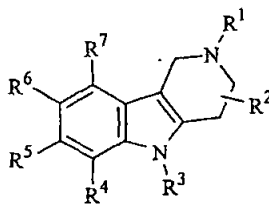
5 5-HT_{2C} knockout mice develop a late stage obesity syndrome that is not reversed by fenfluramine or other direct acting 5-HT_{2C} agonists such as mCPP (Nonogaki, K., et al., Nature Med., 4, 1998; Vickers, S., et al., Psychopharmacology, 143, 1999). Administration of selective 5-HT_{2C} agonists to rats causes a reduction in food intake and corresponding reduction in body weight (Vickers, S., et al., Br. J. Pharmacol., 10 130, 2000) and these responses can be blocked by administration of selective 5-HT_{2C} antagonists (Vicker, S., et al., Neuropharmacol., 41, 2001). 5-HT_{2C} receptor modulation in the hypothalamus can also influence thermoregulation (Mazzola-Pomietto, P, et al., Psychopharmacology, 123, 1996), sleep (Sharpley, A., et al., Neuropharmacology, 33, 1994), sexual behavior and neuroendocrine function

15 (Rittenhouse, P. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 1994). Activation of 5-HT_{2C} receptors in the VTA modulates the activity of dopaminergic neurons that are involved in aspects of depression (Di Matteo, V. et al., Trends Pharmacol. Sci., 22, 2001) and 5-HT_{2C} receptor agonists such as WAY 161503, RO 60-0175 and RO 60-0332 are active in rodent models of depression (Cryan, J. and Lucki, I., J. Pharmacol. Exp. Ther., 295, 2000). 5-HT_{2C} agonists have been reported to reduce the rewarding effects of nicotine administration in rats (Grottick, A., et al., Psychopharmacology, 20 157, 2001) and influences rodent responses to cocaine administration (Grottick, A., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 295, 2000). Modulation of 5-HT_{2C} receptors in the spinal cord can influence pain perception (Chojnacka-Wojcik, E., et al., Pol. J. Pharmacol., 46, 1994). There is also data indicating that the 5-HT_{2C} receptor agonists mCPP and RO 60-0175 mediate penile erections in rats (Millan, M., et al., Eur J. Pharmacol. 325, 1997).

DETAILED DESCRIPTION

30 [0004] The present application describes compounds according to Formula I, pharmaceutical compositions, comprising at least one compound according to Formula I and optionally at least one additional therapeutic agent and methods of

treating various diseases, conditions and disorders associated with modulation of serotonin receptors such as, for example: metabolic diseases, which includes but is not limited to obesity, diabetes, diabetic complications, atherosclerosis, impaired glucose tolerance and dyslipidemia; central nervous system diseases which includes
5 but is not limited to, anxiety, depression, obsessive compulsive disorder, panic disorder, psychosis, schizophrenia, sleep disorder, sexual disorder and social phobias; cephalic pain; migraine; and gastrointestinal disorders using compounds according to Formula I



I

10 including all pharmaceutically acceptable salt forms, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are described herein.

DEFINITIONS

[0005] The following definitions apply to the terms as used throughout this
15 specification, unless otherwise limited in specific instances.

[0006] Unless otherwise indicated, the term "alkyl" as employed herein alone or as part of another group includes both straight and branched chain hydrocarbons, containing 1 to 40 carbons, preferably 1 to 20 carbons, more preferably 1 to 6 carbons, in the normal chain, such as, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, the various branched chain isomers thereof, and the like.

[0007] The term "alkylene" as employed herein alone or as part of another group refers to alkyl linking groups above having single bonds for attachment to other
25 groups at two different carbon atoms

[0008] Unless otherwise indicated, the term "alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20

carbons, preferably 2 to 12 carbons, and more preferably 2 to 6 carbons in the normal chain, which include one or more double bonds in the normal chain, such as, for example, vinyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-octenyl, 3-nonenyl, 4-decenyl, 3-undecenyl, 4-dodecenyl, 4,8,12-tetradecatrienyl, and the like.

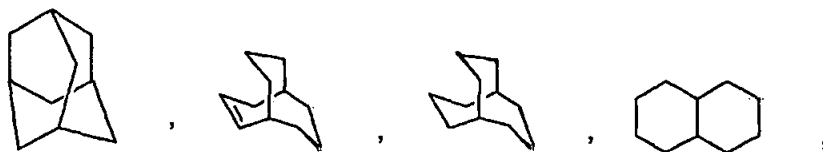
[0009] The term "alkenylene" and as employed herein alone or as part of another group refers to alkenyl linking groups, having single bonds for attachment at two different carbon atoms.

[0010] Unless otherwise indicated, the term "alkynyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons and more preferably 2 to 8 carbons in the normal chain, which include one or more triple bonds in the normal chain, such as, for example, 2-propynyl, 3-butylnyl, 2-butylnyl, 4-pentylnyl, 3-pentylnyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 3-octynyl, 3-nonylnyl, 4-decynyl, 3-undecynyl, 4-dodecynyl and the like, and which may be optionally substituted with one or more functional groups as defined above for alkyl.

[0011] The term "alkynylene" as employed herein alone or as part of another group refers to alkynyl linking groups, having single bonds for attachment at two different carbon atoms.

[0012] The term "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine and iodine.

[0013] Unless otherwise indicated, the term "cycloalkyl" as employed herein alone or as part of another group refers to saturated or partially unsaturated (containing 1 or 2 double bonds) cyclic hydrocarbon groups containing 1 to 3 rings, including monocyclic alkyl, bicyclic alkyl and tricyclic alkyl, containing a total of 3 to 20 carbons forming the rings, preferably 3 to 10 carbons, forming the ring such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, cyclododecyl, cyclohexenyl,



wherein the cycloalkyl may be fused to 1 aromatic ring as described for aryl.

[0014] The term "heterocyclyl", as used herein, refers to an unsubstituted or substituted stable 4-, 5-, 6- or 7-membered monocyclic ring system which may be saturated or unsaturated, and which consists of carbon atoms and from one to four heteroatoms selected from N, O, S, SO and/or SO₂ group, wherein the nitrogen heteroatoms may optionally be oxidized, and the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized. The heterocyclic ring may be attached at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable structure such as, for example, piperidinyl, piperazinyl, oxopiperazinyl, oxopiperidinyl and oxadiazolyl.

10 [0015] The term "aryl" as employed herein alone or as part of another group refers to monocyclic and bicyclic aromatic groups containing 6 to 10 carbons in the ring portion such as, for example, phenyl or naphthyl and may optionally include one to three additional rings fused to "aryl" such as, for example, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl rings.

15 [0016] The term "heteroaryl" as used herein refers to a 5-, 6- or 7-membered aromatic heterocyclic ring which contains one or more heteroatoms selected from nitrogen, sulfur, oxygen and/or a SO or SO₂ group. Such rings may be fused to another ring such as, for example, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl and include possible N-oxides.

20 [0017] The term "oxy" as used herein as part of another group refers to an oxygen atom serving as a linker between two groups such as, for example, hydroxy, oxyalkyl, oxyalkenyl, oxyalkynyl, oxyperfluoroalkyl, oxyaryl, oxyheteroaryl, oxycarboalkyl, oxycarboalkenyl, oxycarboalkynyl, oxycarboaryl, oxycarboheteroaryl, oxycarbocycloalkyl, oxycarboaminoalkyl, oxycarboaminoalkenyl, oxycarboaminoalkynyl, oxycarboaminoaryl, oxycarboaminocycloalkyl, oxycarboaminoheterocyclyl, oxycarboaminoheteroaryl, aminocarboxyalkyl, aminocarboxyalkenyl, aminocarboxyalkynyl, aminocarboxyaryl, aminocarboxycycloalkyl, aminocarboxyheterocyclyl and aminocarboxyheteroaryl.

25 [0018] The term "carbo" as used herein as part of another group refers to a carbonyl (C=O) group serving as a linker between two groups such as, for example, carboxyalkyl, carboxyalkenyl, carboxyalkynyl, carboxyaryl, carboxyheteroaryl, carboxycycloalkyl, oxycarboalkyl, oxycarboalkenyl, oxycarboalkynyl, oxycarboaryl,

oxycarboheteroaryl, oxycarbocycloalkyl, carboaminoalkyl, carboaminoalkenyl,
 carboaminoalkynyl, carboaminoaryl, carboaminocycloalkyl, carboheterocyclyl,
 carboheteroaryl, carboaminoheterocyclyl, carboaminoheteroaryl, aminocarboalkyl,
 aminocarboalkenyl, aminocarboalkynyl, aminocarboaryl, aminocarbocycloalkyl,
 5 aminocarboheterocyclyl, aminocarboheteroaryl, oxycarboaminoalkyl,
 oxycarboaminoalkenyl, oxycarboaminoalkynyl, oxycarboaminoaryl,
 oxycarboaminocycloalkyl, oxycarboaminoheterocyclyl, oxycarboaminoheteroaryl,
 aminocarboxyalkyl, aminocarboxyalkenyl, aminocarboxyalkynyl, aminocarboxyaryl,
 aminocarboxycycloalkyl, aminocarboxyheterocyclyl, aminocarboxyheteroaryl,
 10 aminocarboaminoalkyl, aminocarboaminoalkenyl, aminocarboaminoalkynyl,
 aminocarboaminoaryl, aminocarboaminocycloalkyl, aminocarboheterocyclyl,
 aminocarboheteroaryl, aminocarboaminoheterocyclyl and
 aminocarboaminoheteroaryl.

[0019] The term "thio" as used herein as part of another group refers to a sulfur
 15 atom serving as a linker between two groups such as, for example, thioalkyl,
 thioalkenyl, thioalkynyl, thioaryl, thioheteroaryl, thiocycloalkyl and thioheterocyclyl.

[0020] The term "perfluoro" as used herein as part of another group refers to a
 group wherein more than one hydrogen atom attached to one or more carbon atoms in
 the group has been replaced with a fluorine atom such as, for example, perfluoroalkyl,
 20 perfluoroalkenyl, perfluoroalkynyl and oxyperfluoroalkyl.

[0021] The term "amino" as used herein alone or as part of another group refers to
 a nitrogen atom that may be either terminal or a linker between two other groups,
 wherein the group may be a primary, secondary or tertiary (two hydrogen atoms
 bonded to the nitrogen atom, one hydrogen atom bonded to the nitrogen atom and no
 25 hydrogen atoms bonded to the nitrogen atom, respectively) amine such as, for
 example, amino, aminoalkyl, aminoalkenyl, aminoalkynyl, aminoaryl,
 aminoheteroaryl, aminocycloalkyl, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino,
 arylamino, heteroarylamino, cycloalkylamino, carboaminoalkyl, carboaminoalkenyl,
 carboaminoalkynyl, carboaminoaryl, carboaminocycloalkyl, carboheterocyclyl,
 30 carboheteroaryl, carboaminoheterocyclyl, carboaminoheteroaryl, aminocarboalkyl,
 aminocarboalkenyl, aminocarboalkynyl, aminocarboaryl, aminocarbocycloalkyl,
 aminocarboheterocyclyl, aminocarboheteroaryl, oxycarboaminoalkyl,

oxycarboaminoalkenyl, oxycarboaminoalkynyl, oxycarboaminoaryl,
oxycarboaminocycloalkyl, oxycarboaminoheterocyclyl, oxycarboaminoheteroaryl,
aminocarboxyalkyl, aminocarboxyalkenyl, aminocarboxyalkynyl, aminocarboxyaryl,
aminocarboxycycloalkyl, aminocarboxyheterocyclyl, aminocarboxyheteroaryl,
5 aminocarboaminoalkyl, aminocarboaminoalkenyl, aminocarboaminoalkynyl,
aminocarboaminoaryl, aminocarboaminocycloalkyl, aminocarboheterocyclyl,
aminocarboheteroaryl, aminocarboaminoheterocyclyl, aminocarboaminoheteroaryl,
aminosulfoalkyl, aminosulfoalkenyl, aminosulfoalkynyl, aminosulfoaryl,
aminosulfocycloalkyl, aminosulfoheterocyclyl, aminosulfoheteroaryl,
10 aminosulfoalkylamino, aminosulfoalkenylamino, aminosulfoalkynylamino,
aminosulfoarylamino, aminosulfocycloalkylamino, aminosulfoheterocyclylamino and
aminosulfoheteroarylamino.

[0022] The term “nitrile” as used herein refers to a cyano (a carbon atom triple-bonded to a nitrogen atom) group.

15 [0023] The term “sulfinyl” as used herein as part of another group refers to an –SO– group such as, for example, sulfinylalkyl, sulfinylalkenyl, sulfinylalkynyl, sulfinylaryl, sulfinylcycloalkyl, sulfinylheterocyclyl, sulfinylheteroaryl, sulfinylamino and sulfinylamido.

[0024] The term “sulfonyl” as used herein as part of another group refers to an
20 –SO₂– group such as, for example, sulfonylalkyl, sulfonylalkenyl, sulfonylalkynyl, sulfonylaryl, sulfonylcycloalkyl, sulfonylheterocyclyl and sulfonylheteroaryl.

[0025] An administration of a therapeutic agent of the application includes administration of a therapeutically effective amount of the agent of the application. The term “therapeutically effective amount” as used herein refers to an amount of a
25 therapeutic agent to treat or prevent a condition treatable by administration of a composition of the application. That amount is the amount sufficient to exhibit a detectable therapeutic or preventative or ameliorative effect. The effect may include, for example, treatment or prevention of the conditions listed herein. The precise effective amount for a subject will depend upon the subject’s size and health, the
30 nature and extent of the condition being treated, recommendations of the treating physician, and the therapeutics or combination of therapeutics selected for administration. Thus, it is not useful to specify an exact effective amount in advance.

[0026] Any compound that can be converted in vivo to provide the bioactive agent (i.e., the compound of formula I) is a prodrug within the scope and spirit of the application.

[0027] The term "prodrug esters" as employed herein includes esters and
5 carbonates formed by reacting one or more hydroxyls of compounds of formula I with alkyl, alkoxy, or aryl substituted acylating agents employing procedures known to those skilled in the art to generate acetates, pivalates, methylcarbonates, benzoates and the like.

[0028] Various forms of prodrugs are well known in the art and are described in:

- 10 a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31, (Academic Press, 1996);
b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); and
c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds., Ch. 5, pgs 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991).
15 Said references are incorporated herein by reference.

[0029] All stereoisomers of the compounds of the instant application are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The compounds of the present application can have asymmetric centers at any of the
20 carbon atoms including any one of the R substituents. Consequently, compounds of formula I can exist in enantiomeric or diastereomeric forms or in mixtures thereof. The processes for preparation can utilize racemates, enantiomers or diastereomers as starting materials. When diastereomeric or enantiomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods for example, chromatographic techniques
25 or fractional crystallization.

[0030] The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula I of the application include alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium, alkaline-earth metal salts such as calcium or magnesium, as well as zinc or aluminum and other cations such as ammonium, choline, diethanolamine, ethylenediamine, t-butylamine, t-octylamine, dehydroabietylamine, as well as pharmaceutically
30 acceptable anions such as chloride, bromide, iodide, tartrate, acetate, methanesulfonate, maleate, succinate, glutarate, stearate and salts of naturally

occurring amino acids such as arginine, lysine, alanine and the like, and prodrug esters thereof.

SYNTHESIS

- 5 **[0031]** Throughout this application, the following abbreviations are used with the following meanings:

Reagents:

	Et ₃ N	triethylamine
10	TFA	trifluoroacetic acid
	NBS	N-bromosuccinimide
	LAH	Lithium aluminum hydride
	BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene
	DEAD	diethylazodicarboxylate
15	Pd ₂ dba ₃	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro-palladium(II)

Solvents:

	THF	tetrahydrofuran
20	MeOH	methanol
	EtOH	ethanol
	EtOAc	ethyl acetate
	HOAc	acetic acid
	DMF	dimethyl formamide
25	DMSO	dimethyl sulfoxide
	DME	dimethoxyethane
	Et ₂ O	diethylether
	IPA	isopropanol

30 Others:

	Ar	aryl
	Ph	phenyl

	Me	methyl
	Et	ethyl
	NMR	nuclear magnetic resonance
	MHz	megahertz
5	BOC	tert-butoxycarbonyl
	CBZ	benzyloxycarbonyl
	Bn	benzyl
	Bu	butyl
	Pr	propyl
10	cat.	catalytic
	mL	milliliter
	nM	nanometer
	ppm	part per million
	psi	pound per square inch
15	mmol	millimole
	mg	milligram
	g	gram
	kg	kilogram
	TLC	thin layer chromatography
20	HPLC	high pressure liquid chromatography
	rt	room temperature
	aq.	aqueous
	sat.	saturated
	pg	protecting group

25

[0032] The compounds of the present application can be prepared in a number of ways well known to one skilled in the art of organic synthesis. The compounds of the present application can be synthesized using the methods described below, together with synthetic methods known in the art of synthetic organic chemistry, or variations thereof as appreciated by those skilled in the art. Preferred methods include, but are not limited to, those described below. All references cited herein are hereby incorporated in their entirety herein by reference.

30

[0033] The novel compounds of this application may be prepared using the reactions and techniques described in this section. The reactions are performed in solvents appropriate to the reagent and materials employed and are suitable for the transformations being effected. Also, in the description of the synthetic methods described below, it is to be understood that all proposed reaction conditions, including choice of solvent, reaction atmosphere, reaction temperature, duration of the experiment and workup procedures, are chosen to be the conditions standard for that reaction, which should be readily recognized by one skilled in the art. It is understood by one skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on various portions of the molecule must be compatible with the reagents and reactions proposed. Such restrictions to the substituents which are compatible with the reaction conditions will be readily apparent to one skilled in the art and alternate methods must then be used.

[0034] The preparation of compounds of Formula (I) of the present application may be carried out in a convergent or sequential synthetic manner. Detailed synthetic preparations of the compounds of Formula (I) are shown in the following reaction schemes. The skills required in preparation and purification of the compounds of Formula (I) and the intermediates leading to these compounds are known to those in the art. Purification procedures include, but are not limited to, normal or reverse phase chromatography, crystallization, and distillation.

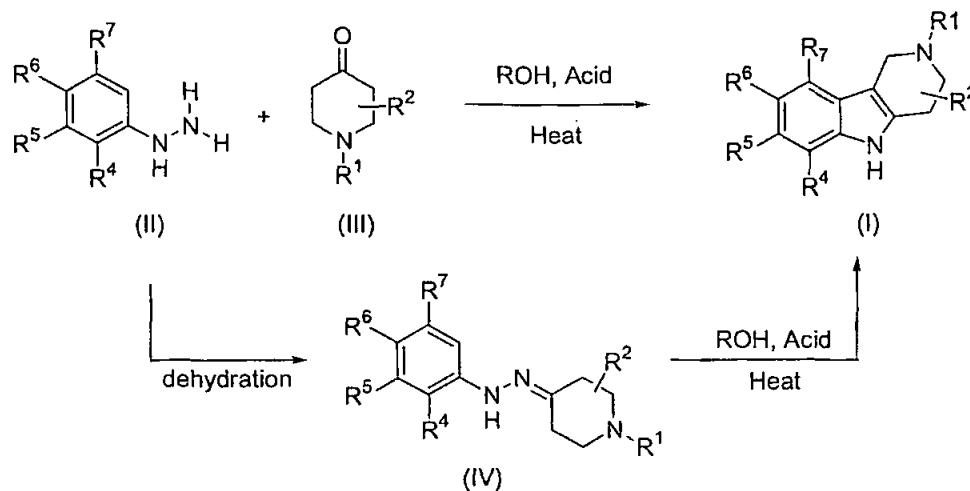
[0035] Several methods for the preparation of the compounds of the present application are illustrated in the schemes and examples shown below. The substitutions are as described and defined above.

[0036] Compounds of Formula (I) of this application may be prepared as shown in Scheme 1. Thus, preparation of an aryl hydrazine (II) is accomplished, for example, by treatment of a corresponding substituted aniline with NaNO_2 followed by reduction of the N-nitroso intermediate with LAH or SnCl_2 in conc. HCl. Assembly of the core indole (I) is accomplished by Fischer indole cyclization of the aryl hydrazine and a suitably substituted ketone [i.e. (III)] by methods described by, but not limited to, R.J. Sundberg, "Indoles, Best Synthetic Methods" 1996, Academic Press, San Diego, CA. For example, treatment of the aryl hydrazine (II) as the free base or the corresponding mineral acid salt with the ketone (III) ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{Bn}, \text{CBZ}$,

CO₂Et, etc) in an alcoholic solvent in the presence of mineral acid directly affords the indoles (I). Alternatively, the indoles (I) can be constructed stepwise by forming the intermediate hydrazones (IV) under neutral condition followed by rearrangement under acidic condition.

5

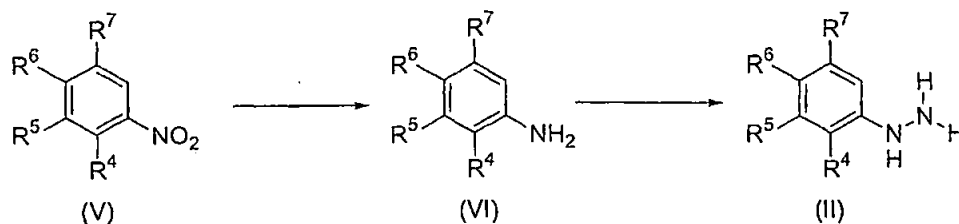
SCHEME 1



[0037] Compounds of Formula (II) can be prepared as described in Scheme 2.

- 10 Formation of the aryl amine (VI) may be accomplished by reduction of the corresponding aryl nitro compound (V). The reduction may be accomplished with a variety of reducing agents, for example, LAH, SnCl₂, NaBH₄, N₂H₄, etc. or with hydrogen in the presence of a suitable catalyst, such as Pd(0) on carbon, or platinum oxide, etc., (see Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK, 1984).
- 15 Formation of the aryl hydrazine (II) may then be performed as previously described in Scheme 1 or more directly by treatment of the aniline (VI) with aq. HCl, SnCl₂ and NaNO₂ at rt (see, Buck, J.S., Ide, W.S., *Org. Syn., Coll. Vol.*, 2, 1943, 130). This latter procedure is especially important when initiating the synthesis with halogenated aryl amines (VI). The necessity for
- 20 preparation of the hydrazine intermediate without the use of strong reductive conditions is critical in these examples.

SCHEME 2

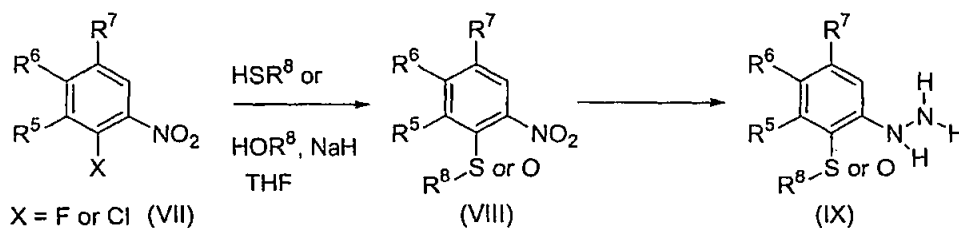


[0038] Another related route to hydrazines of Formula (II) is shown in Scheme 3.

- 5 When an aromatic substitution pattern containing a sulfur or oxygen moiety is desired the following route may be employed. Displacement of a halogen (Cl, F) of a suitably substituted aryl nitro derivative (VII) by the prerequisite nucleophile under basic conditions affords intermediates of type (VIII). Reduction of the nitro moiety followed by elaboration of the resultant amine to the substituted or unsubstituted
- 10 hydrazine (IX) is as described above. This approach of initiating the synthesis with a nitrobenzene derivative such as (VII) allows for a variety of derivatization. More highly substituted nitrobenzenes can be obtained by traditional synthetic manipulation (*i.e.* aromatic substitution) and are known by those in the art (see Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989).

15

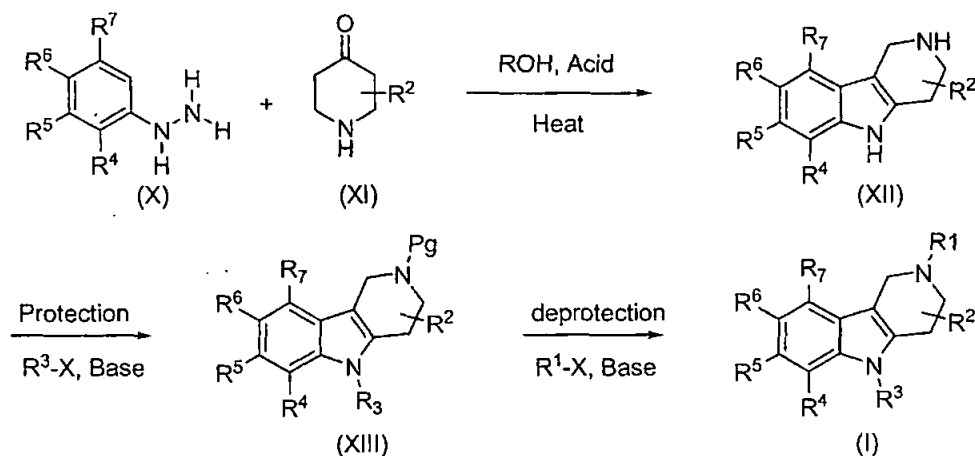
SCHEME 3



- [0039] An alternate approach to introduce various R^1 and R^3 substituents is shown
- 20 in Scheme 4. Fischer indole cyclization of the 1°-aryl hydrazine (X) with the piperidone (XI), as described previously, affords the indole (XII). The carboline nitrogen is then protected with suitable protecting group (*i.e.* Pg = Boc, Bn, CBZ, CO_2R), as described in Greene, T.W., Wuts, P.G.W., "Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., New York, pages 309-405, 1991.

Alkylation of the indole nitrogen under basic conditions affords the intermediate (XIII). The protecting group is then removed under a variety of conditions to regenerate basic amine which can be alkylated by treatment with a suitably substituted alkyl halide (R^1Cl , R^1Br or R^1I) and a base as described, for example, by Glennon, R.A., et. al., *Med. Chem. Res.*, 1996, 197 to afford the selective differentially substituted indoles (I).

SCHEME 4

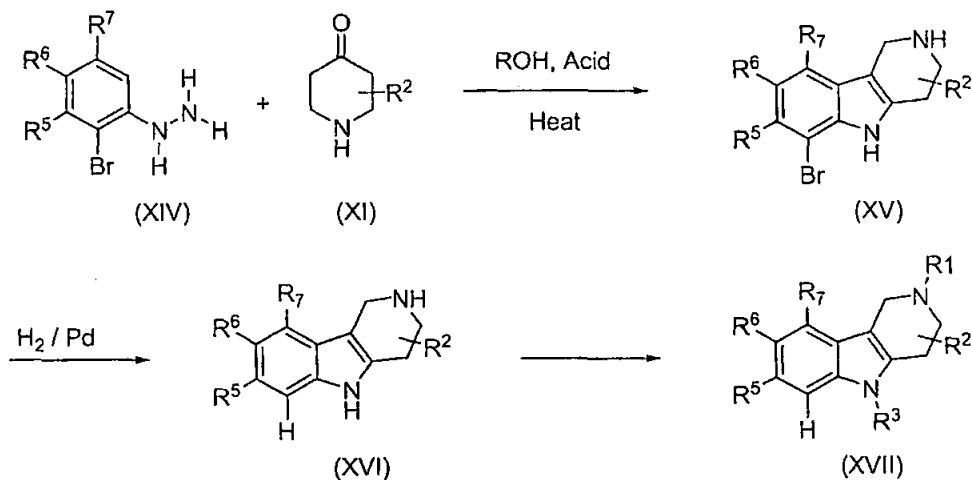


10

[0040] Fischer-indole cyclizations utilizing phenyl hydrazines without substituents at both 2' and 6'-positions often result mixture of regio-isomeric indoles. Scheme 5 shows one approach for regio-specific indole synthesis. Fischer indole cyclization of a suitably substituted 2-bromo-phenyl hydrazine (XIV) and a piperidone (XI) produces the R^4 -bromo-indole (XV), exclusively. The R^4 -bromo substituent can be then removed by hydrogenation in the presence of a catalyst, such as Pd(0)/C in a suitable solvent such as MeOH, EtOH or the like to give the indole (XVI). Various R^1 and R^3 substitutions as described in Scheme 4 afford the indole (XVII).

15

SCHEME 5

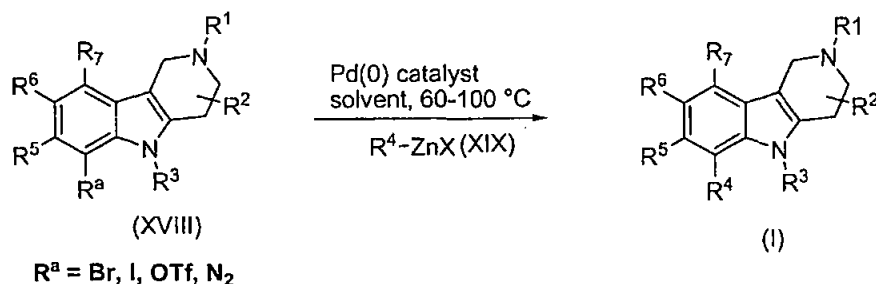


- [0041] The preparation of compounds of Formula (I) with additional diversity of functionalization at the aromatic ring of the tricycle can be accomplished by using activating groups, such as bromide, iodide, triflates, and/or diazo derivatives, is described here. These activated aryl derivatives (XVIII) can serve as excellent counterparts for a number of important synthetic transformations and are readily obtainable by the synthetic sequence exemplified in Scheme 1, Scheme 4 and Scheme 5. As shown in Scheme 6, treatment of activated indoles (XVIII) with an appropriate alkyl zinc reagent (XIX) in the presence of Pd(0) catalyst such as Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄ or Pd(PPh₃)₂Cl₂, and with or without a copper(I) salt, affords the derivatives (I) where R⁴ is a variety of alkyl group (see Knochel, P., et. al. *Chem. Rev.* 1993, 93, 2117; and Weichert, A., et. al. *Syn. Lett.* 1996, 473). Protection of the amine functionality must be carried out if R¹ = H (see Greene et. al for protections of amines). This is readily accomplished, for example, by treatment of indole derivatives (XVIII) with excess (Boc)₂O in aq. NaOH solution and dioxane. This approach allows introduction of a variety of alkyl substituents at the position of the activating group in the late stage of syntheses.
- [0042] In addition, there exists a wide range of procedures and protocols for functionalizing haloaromatics, aryldiazonium and aryltriflate compounds. These procedures are well known by those in the art and described, for example (see Stanforth, S.P., *Tetrahedron*, 1998, 263; Buchwald, S.L., et. al., *J. Am. Chem. Soc.*,

1998, 9722; Stille, J.K., et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 7500). Among these procedures are biaryl couplings, alkylations, acylations, aminations, and amidations. The power of palladium catalyzed functionalization of aromatic cores has been explored in depth in the last decade. An excellent review of this field can be found in

5 J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis", J. Wiley and Sons, New York, **1995**.

SCHEME 6



10

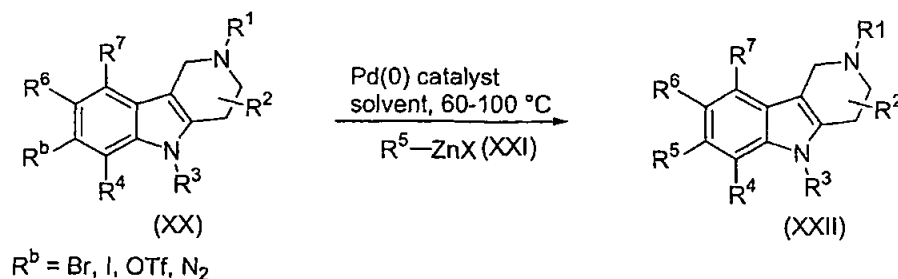
[0043] Similarly, above coupling protocol can be applied to the indole derivatives (XX) containing activating groups at alternative positions as shown in Scheme 7.

These indole derivatives (XX) could be also readily obtained by the synthetic sequence exemplified in Scheme 1 and Scheme 4 by utilizing the suitably

15 functionalized phenyl hydrazines. Subsequent coupling with a variety of alkyl zinc reagents (XXI) can be carried out as described above in Scheme 6 to afford the alkyl indole adducts (XXII). This protocol is also amenable to R⁶ and R⁷ bromide, iodide, triflates, and/or diazo derivatives.

20

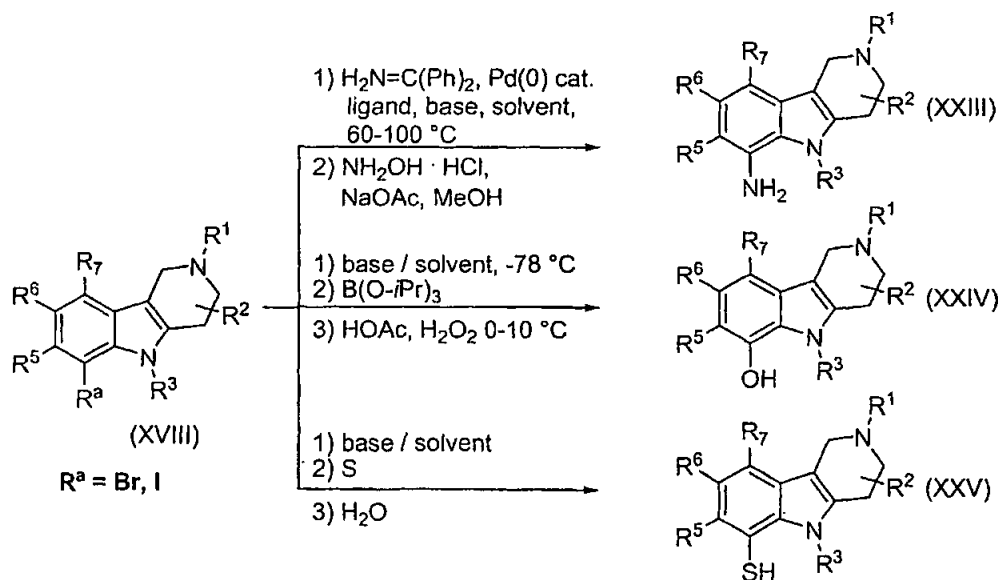
SCHEME 7



- [0044] Additional methods of preparing differentially substituted analogs are shown in Scheme 8 and proceeds from bromo- or iodo- derivatives (XVIII).
- Treatment of indole derivatives (XVIII) with diphenylmethyl imine in the presence of a Pd(0) catalyst, such as $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ or $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, and suitable ligand
- 5 such BINAP or PPh_3 , and a base such as NaOtBu or CsCO_3 in a suitable solvent such as DMF, toluene, THF, DME, or the like, affords an imine intermediate. Basic hydrolysis (hydroxylamine and sodium acetate in methanol) affords the primary
- 10 aniline derivative (XXIII). The activated indole (XVIII) can also react with suitable base such as $n\text{-BuLi}$ or $t\text{-BuLi}$ followed by addition of $\text{B}(\text{O-}i\text{Pr})_3$ in a suitable solvent such as THF, DME, or the like, affords the aryl boronic ester intermediate. Treatment of the intermediate with suitable acid such as HOAc followed by oxidation with H_2O_2 affords the phenol derivatives (XXIV). Similarly, indole derivatives (XVIII) can be converted to thiophenol derivatives (XXV) by treatment with suitable base such as $n\text{-BuLi}$ or $t\text{-BuLi}$ followed by addition of sulfur in a suitable solvent such as pentane,
- 15 hexane, THF, DME, or the like, followed by aqueous work-up. In analogy of Scheme 7, the protocol described in Scheme 8 can also be applied to analogs of (XX) where the R^5 , R^6 or R^7 groups are Br or I to afford analogs of (XXIII), (XXIV) or (XXV) where the amino, hydroxy or thiol group is at the R^5 , R^6 or R^7 position.

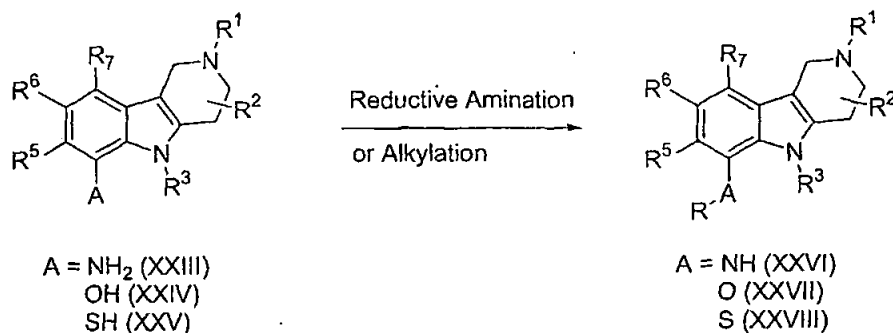
20

SCHEME 8



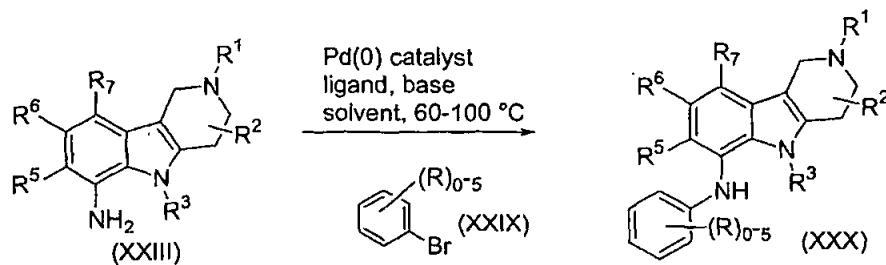
[0045] These newly formed aniline, phenol and thiophenol functionalities can also be utilized as excellent counterparts for a number of important synthetic transformations. Several examples are described in Scheme 9. For example, the aniline (XXIII) can react with an appropriate aldehyde in the presence a suitable reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride under mild reaction conditions, such as in the presence of acetic acid, in a suitable solvent such as 1,2-dichloroethane, THF, methanol or acetonitrile to produce the variety of secondary aniline analogs (XXVI). The aniline (XXIII) can also react with 1 equivalent of various alkylhalides or alkylsulfonates in the presence a suitable base such as NaH, K₂CO₃, Na₂CO₃, CsCO₃, Et₃N or Et₂(i-Pr)N in a suitable solvent such as DMF, DMSO, toluene, THF, DME or the like, produce a variety of secondary aniline analogs (XXVI). Similarly, coupling of the phenols (XXIV) with various alkylhalides or alkylsulfonates in the presence of a suitable base such as NaH or KOH in a suitable solvent such as DMF, DMSO, toluene, THF, DME, or the like, affords the alkoxy indoline (XXVII). Alternatively, various alkyl alcohols couple to the phenols (XXIV) under Mitsunobu reaction condition (See Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28) in the presence of DEAD with a suitable ligand such as PPh₃ or Et₃P in a suitable solvent such as THF to afford the alkoxy indoline (XXVII). Finally, various alkylhalides or alkylsulfonates can also be coupled to the thiophenol (XXV) in the presence of a suitable base such as K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH or KOH in a suitable solvent such as DMF, DMSO, toluene, THF, DME, or the like, affords the sulfide derivatives (XXVIII). In analogy of Scheme 7, the protocol described in Scheme 9 can also be applied to analogs of (XXIII), (XXIV) or (XXV) where the R⁵, R⁶ or R⁷ groups are NH₂, OH or SH to afford analogs of (XXVI), (XXVII) or (XXVIII), respectively.

SCHEME 9



[0046] One method for preparing biaryl anilines (XXX) is described in Scheme 10 and proceeds from the aniline derivatives (XXIII). Treatment with aryl bromide (XXIX) in the presence of a Pd(0) catalyst, such as $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ or $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, and suitable ligand such BINAP or PPh_3 , and a base such as NaOtBu or CsCO_3 in a suitable solvent such as DMF, toluene, THF, DME, or the like, affords the biaryl anilines (XXX). In analogy of Scheme 7, the protocol described in Scheme 10 can also be applied to analogs of (XXIII) where the R^5 , R^6 or R^7 groups are NH_2 to afford analogs of (XXX) where the arylamino group is on the R^5 , R^6 or R^7 position.

SCHEME 10



15

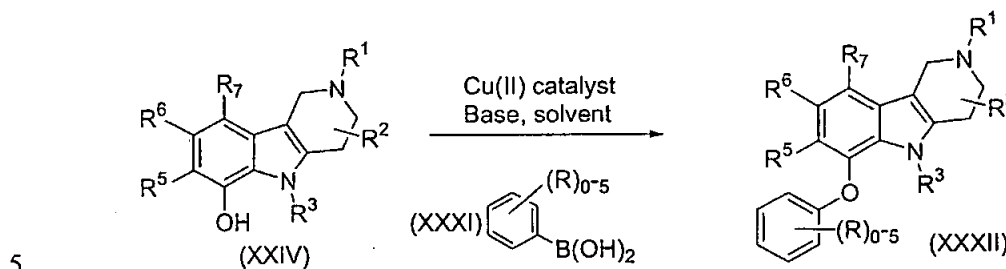
[0047] In addition, the phenols (XXIV) also reacts with a functionalized aryl boronic acid (XXXI) in the presence of Cu(II) species, such as $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ or $\text{CuF}_6(\text{MeCN})_4$ and a base such as NEt_3 or K_2CO_3 in a suitable solvent such as CH_2Cl_2 to afford the aryloxy indoline (XXXV) as shown in Scheme 11. In analogy of Scheme 7, the protocol described in Scheme 11 can also be applied to analogs of (XXX)

20

33

where the R^5 , R^6 or R^7 group is OH to afford analogs of (XXXII) or where the aryloxy group is on the R^5 , R^6 or R^7 position.

SCHEME 11



[0048] It is understood that the compounds of the present application can be prepared in a number of ways well known to one skilled in the art of organic synthesis. The compounds of the present application can be synthesized using the methods described herein, together with synthetic methods known in the art of synthetic organic chemistry, or variations thereof as appreciated by those skilled in the art.

UTILITIES AND COMBINATIONS

15 Utilities

[0049] The compounds of the present application are 5HT modulators, and include compounds which are, for example, selective agonists, partial agonists, antagonists or partial antagonists of the 5HT_{2C} receptor. Accordingly, the compounds of the present application may be useful for the treatment or prevention of diseases and disorders associated with 5HT receptor activity. Preferably, compounds of the present application possess activity as agonists of the 5HT_{2C} receptor, and may be used in the treatment of diseases or disorders associated with the activity of the 5HT_{2C} receptor.

[0050] Accordingly, the compounds of the present application can be administered for the treatment of a variety of conditions and disorders, including, but not limited to metabolic and eating disorders as well as conditions associated with metabolic disorders, (e.g., obesity, diabetes, arteriosclerosis, hypertension, polycystic

3A

ovary disease, cardiovascular disease, osteoarthritis, dermatological disorders, impaired glucose hemostasis, insulin resistance, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, cholelithiasis and sleep disorders, dislipidemic conditions, bulimia nervosa and compulsive eating disorders); pain; sleep disorders and
5 psychiatric disorders, such as substance abuse, depression, anxiety, psychosis, mania and schizophrenia.

[0051] These compounds could also be used for the improvement of cognitive function (e.g., the treatment of dementia, including Alzheimer's disease, short term memory loss and attention deficit disorders); neurodegenerative disorders (e.g.,
10 Parkinson's Disease, cerebral apoplexy and craniocerebral trauma) and hypotension (e.g., hemorrhagic and endotoxin-induced hypotension). These compounds could also be used for treatment of cardiac dysfunction (e.g., associated with valvular disease, myocardial infarction, cardiac hypertrophy or congestive heart failure); and improvement of the overall pulmonary function; transplant rejection; rheumatoid
15 arthritis; osteoarthritis; fibromyalgia; multiple sclerosis; inflammatory bowel disease; lupus; graft vs. host disease; T-cell mediated hypersensitivity disease; psoriasis; asthma; Hashimoto's thyroiditis; Guillain-Barre syndrome; cancer; contact dermatitis; allergic rhinitis; and ischemic or reperfusion injury. These compounds could also be used for treatment of sexual dysfunction and erectogenesis.

20 [0052] Compounds useful in the treatment of appetite or motivational disorders regulate desires to consume sugars, carbohydrates, alcohol or drugs and more generally to regulate the consumption of ingredients with hedonic value. In the present description and in the claims, appetite disorders are understood as meaning: disorders associated with a substance and especially abuse of a substance and/or
25 dependency on a substance, disorders of eating behaviors, especially those liable to cause excess weight, irrespective of its origin, for example: bulimia nervosa, craving for sugars. The present application therefore further relates to the use of a 5HT_{2C} receptor agonist for the treatment of bulimia and obesity, including obesity associated with type II diabetes (non-insulin-dependent diabetes), or more generally any disease
30 resulting in the patient becoming overweight. It may be due to any cause, whether genetic or environmental, including overeating and bulimia, polycystic ovary disease, craniopharyngeoma, Prader-Willi Syndrome, Frohlich's Syndrome, Type II

diabetes, growth hormone deficiency, Turner's Syndrome and other pathological states characterized by reduced metabolic activity or reduced energy expenditure. As used with reference to the utilities described herein, the term "treating" or "treatment" encompasses prevention, partial alleviation, or cure of the disease or disorder.

5 Further, treatment of obesity is expected to prevent progression of medical covariants of obesity, such as arteriosclerosis, Type II diabetes, polycystic ovary disease, cardiovascular disease, osteoarthritis, dermatological disorders, hypertension, insulin resistance, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, cholelithiasis and sleep disorders.

10 **[0053]** Compounds in the present application may also be useful in treating substance abuse disorders, including substance dependence or abuse without physiological dependence. Substances of abuse include alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances), caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalents, nicotine, opioids, phencyclidine (or phencyclidine-like compounds), sedative-
15 hypnotics or benzodiazepines, and other (or unknown) substances and combinations of the above. The terms "substance abuse disorders" also includes drug, nicotine or alcohol withdrawal syndromes and substance-induced anxiety or mood disorder with onset during withdrawal.

[0054] Compounds in the present application may be useful in treating memory
20 impairment and cognitive disorders. The condition of memory impairment is manifested by impairment of the ability to learn new information and/or the inability to recall previously learned information. Memory impairment is a primary symptom of dementia and can also be a symptom associated with such diseases as Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease,
25 Creutzfeld-Jakob disease, attention deficit-hyperactivity disorder, HIV, cardiovascular disease such as ischemia or stroke, and head trauma as well as age-related cognitive decline. Dementias are diseases that include memory loss and additional intellectual impairment separate from memory. 5HT_{2C} modulators may also be useful in treating cognitive impairments related to attentional deficits, such as attention deficit-
30 hyperactivity disorders.

[0055] Compounds in the present application may also be useful in treating diseases associated with dysfunction of brain dopaminergic systems, such as

Parkinson's Disease and substance abuse disorders. Parkinson's Disease is a neurodegenerative movement disorder characterized by bradykinesia and tremor.

Combinations

- 5 [0056] The present application includes within its scope pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of formula I, alone or in combination with a pharmaceutical carrier or diluent. Optionally, compounds of the present application can be used alone, in combination with other suitable therapeutic agents useful in the treatment of the aforementioned disorders including: anti-obesity agents; anti-diabetic agents, appetite suppressants; cholesterol/lipid-lowering agents, cognition enhancing agents, agents used to treat neurodegeneration, agents used to treat respiratory conditions, agents used to treat bowel disorders, anti-inflammatory agents; anti-anxiety agents; anti-depressants; anti-psychotic agents; sedatives; hypnotics; anti-hypertensive agents; anti-tumor agents and analgesics.

[0057] Such other therapeutic agent(s) may be administered prior to, simultaneously with, or following the administration of the 5HT_{2C} modulators in accordance with the application.

- [0058] Examples of suitable anti-obesity agents for use in combination with the compounds of the present application include leptin and leptin-sensitizing agents, melanocortin receptor (MC4R) agonists, agouti-related peptide (AGRP) antagonists, melanin-concentrating hormone receptor (MCHR) antagonists, growth hormone secretagogue receptor (GHSR) antagonists, orexin antagonists, CCK agonists, GLP-1 agonists, NPY1 or NPY5 antagonists, NPY2 modulators, corticotropin releasing factor agonists, histamine receptor-3 (H3) modulators, aP2 inhibitors, PPAR gamma modulators, PPAR delta modulators, beta 3 adrenergic agonists, such as AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), or CP331648 (Pfizer) or other known beta 3 agonists as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 and 5,488,064, a thyroid receptor beta modulator, such as a thyroid receptor ligand as disclosed in WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) and WO 00/039077 (KaroBio), a lipase inhibitor, such as orlistat or ATL-962 (Alizyme), leptinergics, adiponectin modulating agents, cannabinoid-1 receptor antagonists, such as SR-

141716 (Sanofi) or SLV-319 (Solvay), acetyl CoA carboxylase (ACC) inhibitors as disclosed in International patent application WO 03/072197 and monoamine reuptake inhibitors or releasing agents, such as fenfluramine, dexfenfluramine, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, chlorphentermine, cloforex, clortermine, picilorex, 5 sibutramine, dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine or mazindol, anorectic agents such as topiramate (Johnson & Johnson), axokine (Regeneron).

[0059] Examples of suitable anti-diabetic agents for use in combination with the compounds of the present application include: insulin, which may include short- and long-lasting forms as well as oral and inhaled forms, insulin secretagogues or insulin 10 sensitizers, which may include biguanides, sulfonyl ureas, glucosidase inhibitors, aldose reductase inhibitors, PPAR γ agonists such as thiazolidinediones, PPAR α agonists (such as fibric acid derivatives), PPAR δ antagonists or agonists, PPAR α/γ dual agonists such as muraglitazar described in Bristol-Myers Squibb U.S. patent 6,414,002, dipeptidyl peptidase IV (DPP4) inhibitors such as saxagliptin described in 15 Bristol-Myers Squibb U.S. patents 6,395,767 and 6,573,287, SGLT2 inhibitors such as the compounds described in Bristol-Myers Squibb U.S. patents 6,414,126 and 6,515,117, glycogen phosphorylase inhibitors, and/or meglitinides, as well as insulin, and/or glucagon-like peptide-1 receptor agonist, and/or a PTP-1B inhibitor (protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor).

20 [0060] The antidiabetic agent may be glucokinase inhibitors, 11 β HSD inhibitors or oral antihyperglycemic agents, which is preferably a biguanide such as metformin or phenformin or salts thereof, preferably metformin HCl. Where the antidiabetic agent is a biguanide, the compounds of the present application will be employed in a weight ratio to biguanide within the range from about 0.001:1 to about 10:1, 25 preferably from about 0.01:1 to about 5:1.

[0061] The antidiabetic agent may also preferably be a sulfonyl urea such as glyburide (also known as glibenclamide), glimepiride (disclosed in U.S. Patent No. 4,379,785), glipizide, gliclazide or chlorpropamide, other known sulfonylureas or other antihyperglycemic agents which act on the ATP-dependent channel of the beta- 30 cells, with glyburide and glipizide being preferred, which may be administered in the same or in separate oral dosage forms. The oral antidiabetic agent may also be a glucosidase inhibitor such as acarbose (disclosed in U.S. Patent No. 4,904,769) or

5 miglitol (disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436), which may be administered in the same or in a separate oral dosage forms.

[0062] The compounds of the present application may be employed in combination with a PPAR γ agonist such as a thiazolidinedione oral anti-diabetic agent or other insulin sensitizers (which has an insulin sensitivity effect in NIDDM patients) such as troglitazone (Warner-Lambert's REZULIN, disclosed in U.S. Patent No. 4,572,912), rosiglitazone (SKB), pioglitazone (Takeda), Mitsubishi's MCC-555 (disclosed in U.S. Patent No. 5,594,016), Glaxo-Wellcome's GL-262570, englitazone (CP-68722, Pfizer) or darglitazone (CP-86325, Pfizer, isaglitazone (MIT/J&J), JTT-10 501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), or YM-440 (Yamanouchi), preferably rosiglitazone and pioglitazone.

[0063] The compounds of the present application may be employed in combination with anti-hyperlipidemia agents, or agents used to treat arteriosclerosis. An example of an hypolipidemic agent would be an HMG CoA reductase inhibitor 15 which includes, but is not limited to, mevastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,983,140, lovastatin (mevinolin) and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938, pravastatin and related compounds such as disclosed in U.S. Patent No. 4,346,227, simvastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,448,784 and 4,450,171. Other HMG CoA reductase 20 inhibitors which may be employed herein include, but are not limited to, fluvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,354,772, cerivastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 5,006,530 and 5,177,080, atorvastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 and 5,686,104, pitavastatin (Nissan/Sankyo's nisvastatin (NK-104) or itavastatin), disclosed in U.S. Patent No. 5,011,930, Shionogi-Astra/Zeneca 25 rosuvastatin (visastatin (ZD-4522)) disclosed in U.S. Patent No. 5,260,440, and related statin compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,753,675.

[0064] The squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include, but are not limited to, α -phosphono-sulfonates disclosed in U.S. Patent No. 5,712,396, those disclosed by Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871, 30 including isoprenoid (phosphinyl-methyl)phosphonates as well as other known squalene synthetase inhibitors, for example, as disclosed in U.S. Patent No. 4,871,721

and 4,924,024 and in Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

[0065] In addition, other squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include the terpenoid pyrophosphates disclosed by P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20:243-249, the farnesyl diphosphate analog A and presqualene pyrophosphate (PSQ-PP) analogs as disclosed by Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, phosphinylphosphonates reported by McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109:5544, cyclopropanes reported by Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary, pyrrolidine derivatives as disclosed by Sasyou, et al, WO 02/083636 and N-aryl-substituted cyclic amine derivatives disclosed by Okada et al, WO 02/076973.

[0066] Other hypolipidemic agents suitable for use herein include, but are not limited to, fibric acid derivatives, α PPAR agonists, such as fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, clinofibrate and the like, probucol, and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,674,836, probucol, phenylfibrate and gemfibrozil being preferred, bile acid sequestrants such as cholestyramine, colestipol and DEAE-Sephadex (SECHOLEX, POLICEXIDE) and cholestagel (Sankyo/Geltex), as well as lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (an N-substituted ethanolamine derivative), imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (THL), istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche), aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulene derivative), melinamide (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 and CL-283,546 (disubstituted urea derivatives), nicotinic acid (niacin), acipimox, acifran, neomycin, p-aminosalicylic acid, aspirin, poly(diallylmethylamine) derivatives such as disclosed in U.S. Patent No. 4,759,923, quaternary amine poly(diallyldimethylammonium chloride) and ionenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,027,009, and other known serum cholesterol lowering agents.

[0067] The other hypolipidemic agent may be an ACAT inhibitor (which also has anti-atherosclerosis activity) such as disclosed in, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis

- (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.), as well as F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 and YIC-C8-434.
- [0068] The hypolipidemic agent may be an upregulator of LDL receptor activity such as MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) and LY295427 (Eli Lilly). The hypolipidemic agent may be a cholesterol absorption inhibitor preferably Schering-Plough's SCH48461 (ezetimibe) as well as those disclosed in Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) and J. Med. Chem. 41, 973 (1998).
- [0069] The other lipid agent or lipid-modulating agent may be a cholesteryl transfer protein inhibitor (CETP) such as Pfizer's Torcetrapib[®] as well as those disclosed in WO/0038722 and in EP 818448 (Bayer) and EP 992496, and Pharmacia's SC-744 and SC-795, as well as CETi-1 and JTT-705.
- [0070] The hypolipidemic agent may be an ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitor such as disclosed in Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999). The ATP citrate lyase inhibitor which may be employed in the combination of the application may include, for example, those disclosed in U.S. Patent No. 5,447,954.

41

[0071] The other lipid agent also includes a phytoestrogen compound such as disclosed in WO 00/30665 including isolated soy bean protein, soy protein concentrate or soy flour as well as an isoflavone such as genistein, daidzein, glycitein or equol, or phytosterols, phytostanol or tocotrienol as disclosed in WO 2000/015201; a beta-lactam cholesterol absorption inhibitor such as disclosed in EP 675714; an HDL upregulator such as an LXR agonist, a PPAR α -agonist and/or an FXR agonist; an LDL catabolism promoter such as disclosed in EP 1022272; a sodium-proton exchange inhibitor such as disclosed in DE 19622222; an LDL-receptor inducer or a steroidal glycoside such as disclosed in U.S. Patent No. 5,698,527 and GB 2304106; an anti-oxidant such as beta-carotene, ascorbic acid, α -tocopherol or retinol as disclosed in WO 94/15592 as well as Vitamin C and an antihomocysteine agent such as folic acid, a folate, Vitamin B6, Vitamin B12 and Vitamin E; isoniazid as disclosed in WO 97/35576; a cholesterol absorption inhibitor, an HMG-CoA synthase inhibitor, or a lanosterol demethylase inhibitor as disclosed in WO 97/48701; a PPAR δ agonist for treating dyslipidemia; or a sterol regulating element binding protein-I (SREBP-1) as disclosed in WO 2000/050574, for example, a sphingolipid, such as ceramide, or neutral sphingomyelinase (N-SMase) or fragment thereof, and inhibitors of lipid synthesis enzymes such as, for example, ACC, FAS, DGAT, MGAT, GPAT, AMP kinase, CPT1 and SCD1. Preferred dyslipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, ezetimibe, fenofibrate and Pfizer's Torcetrapib[®] as well as niacin and/or cholestagel.

[0072] The compounds of the present application may be employed in combination with anti-hypertensive agents. Examples of suitable anti-hypertensive agents for use in combination with the compounds of the present application include beta adrenergic blockers, calcium channel blockers (L-type and T-type; e.g. diltiazem, verapamil, nifedipine, amlodipine and nifedipine), diuretics (e.g., chlorothiazide, hydrochlorothiazide, flumethiazide, hydroflumethiazide, bendroflumethiazide, methylchlorothiazide, trichloromethiazide, polythiazide, benzthiazide, ethacrynic acid, tricyanfen, chlorthalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamterene, amiloride, spironolactone), renin inhibitors, ACE inhibitors (e.g., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril,

ramipril, lisinopril), AT-1 receptor antagonists (e.g., losartan, irbesartan, valsartan, candasartan and talmisartan), ET receptor antagonists (e.g., sitaxsentan, atrsentan and compounds disclosed in U.S. Patent Nos. 5,612,359 and 6,043,265), Dual ET/AII antagonist (e.g., compounds disclosed in WO 00/01389), neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, vasopepsidase inhibitors (dual NEP-ACE inhibitors) (e.g., omapatrilat and gemopatrilat), and nitrates.

[0073] 5HT_{2C} modulators could be useful in treating other diseases associated with obesity, including sleep disorders. Therefore, the compounds described in the present application could be used in combination with therapeutics for treating sleep disorders. Examples of suitable therapies for treatment of sleeping disorders for use in combination with the compounds of the present application include melatonin analogs, melatonin receptor agonists, ML 1 B agonists. GABA A receptor agonists such as barbiturates (e.g., amobarbital, aprobarbital, butabarbital, mephobarbital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital and talbutal), benzodiazepines (e.g., diazepam, lorazepam, oxazepam, alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, halazepam and prazepam), also specifically including triazolam (Halcion). Other agents for treating sleep disorders include zolpidem (Ambien) and Neurocrine's indiplon.

[0074] 5HT_{2C} modulators may reduce or ameliorate substance abuse or addictive disorders. Therefore, combination of 5HT_{2C} modulators with agents used to treat addictive disorders may reduce the dose requirement or improve the efficacy of current addictive disorder therapeutics. Examples of agents used to treat substance abuse or addictive disorders are: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), methadone, buprenorphine, nicotine and bupropion and opiate antagonists.

[0075] 5HT_{2C} modulators may reduce anxiety or depression; therefore, the compounds described in this application may be used in combination with anti-anxiety agents or antidepressants. Examples of suitable anti-anxiety agents for use in combination with the compounds of the present application include benzodiazepines (e.g., diazepam, lorazepam, oxazepam, alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, halazepam and prazepam), 5HT_{1A} receptor agonists (e.g., buspirone, flesinoxan, gepirone, ipsapirone and serzone), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists and SSRI's.

[0076] Examples of suitable classes of anti-depressants for use in combination with the compounds of the present application include norepinephrine reuptake inhibitors (tertiary and secondary amine tricyclics), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram and sertraline),
5 monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) (isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine, selegiline), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs) (moclobemide), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (venlafaxine), corticotropin releasing factor (CRF) receptor antagonists (Bristol-Myers Squibb U.S. patents 6,642,230; 6,630,476; 6,589,952; 6,579,876; 6,525,056; 6,521,636; 6,518,271;
10 6,515,005; 6,448,261; 6,399,609; 6,362,180; and 6,358,950), alpha-adrenoreceptor antagonists, and atypical antidepressants (bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine).

[0077] The combination of a conventional antipsychotic drug with a 5HT_{2C} modulator could also enhance symptom reduction in the treatment of psychosis or
15 mania. Further, such a combination could enable rapid symptom reduction, reducing the need for chronic treatment with antipsychotic agents. Such a combination could also reduce the effective antipsychotic dose requirement, resulting in reduced probability of developing the motor dysfunction typical of chronic antipsychotic treatment.

[0078] Examples of suitable antipsychotic agents for use in combination with the compounds of the present application include the phenothiazine (chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, acetophenazine, fluphenazine, perphenazine and trifluoperazine), thioxanthine (chlorprothixene, thiothixene), heterocyclic
20 dibenzazepine (clozapine, olanzepine and aripiprazole), butyrophenone (haloperidol),
25 diphenylbutylpiperidine (pimozide) and indolone (molindolone) classes of antipsychotic agents. Other antipsychotic agents with potential therapeutic value in combination with the compounds in the present application include loxapine, sulpiride and risperidone.

[0079] Combination of the compounds in the present application with
30 conventional antipsychotic drugs could also provide an enhanced therapeutic effect for the treatment of schizophrenic disorders, as described above for manic disorders. As used here, schizophrenic disorders include paranoid, disorganized, catatonic,

44

undifferentiated and residual schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder and psychotic disorder not specified. Examples of suitable antipsychotic drugs for combination with the compounds in the present application include the antipsychotics mentioned above, as well as dopamine receptor antagonists, muscarinic receptor agonists, 5HT_{2A} receptor antagonists and 5HT_{2A}/dopamine receptor antagonists or partial agonists (e.g., olanzepine, aripiprazole, risperidone, ziprasidone).

[0080] The compounds described in the present application could be used to enhance the effects of cognition-enhancing agents, such as acetylcholinesterase inhibitors (e.g., tacrine the active agent in Cognex[®]), ADHD agents (e.g. methylphenidate, atomoxetine the active agent in Strattera[®] and histamine 3 antagonists), muscarinic receptor-1 agonists (e.g., milameline), nicotinic agonists, glutamic acid receptor (AMPA and NMDA) modulators such as memantine, and nootropic agents (e.g., piracetam, levetiracetam). Examples of suitable therapies for treatment of Alzheimer's disease and cognitive disorders for use in combination with the compounds of the present application include donepezil, tacrine, revastigraïne, 5HT₆ receptor antagonists, gamma secretase inhibitors, beta secretase inhibitors, SK channel blockers, Maxi-K blockers, and KCNQs blockers.

[0081] The compounds described in the present application could be used to enhance the effects of agents used in the treatment of Parkinson's Disease. Examples of agents used to treat Parkinson's Disease include: levodopa with or without a COMT inhibitor, anticholinergic drugs (amantadine, riluzole), alpha-2 adrenergic antagonists such as idazoxan, opiate antagonists, such as naltrexone, other dopamine agonists or transporter modulators, such as ropinirole, or pramipexole or neurotrophic factors such as glial derived neurotrophic factor (GDNF).

[0082] The compounds described in the present application could be used in combination with agents used to treat erectile dysfunction. Examples of suitable treatment for erectile dysfunction include sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) and tadalafil (Cialis). Other compounds that could be used in combination for erectile dysfunction include yohimbine, phentolamine and papaverine.

[0083] The compounds described in the present application could be used in combination with suitable anti-inflammatory agents. Examples of suitable anti-

inflammatory agents for use in combination with the compounds of the present application include prednisone, dexamethasone, cyclooxygenase inhibitors (i.e., COX-1 and/or COX-2 inhibitors such as NSAIDs, aspirin, indomethacin, ibuprofen, piroxicam, Naproxen[®], Celebrex[®], Vioxx[®], Arcoxia[®], and Bextra[®]), CTLA4-Ig
5 agonists/antagonists, CD40 ligand antagonists, IMPDH inhibitors, such as mycophenolate (CellCept[®]), integrin antagonists, alpha-4 beta-7 integrin antagonists, cell adhesion inhibitors, interferon gamma antagonists, ICAM-1 inhibitor, tumor necrosis factor (TNF) antagonists (e.g., infliximab, OR1384, including TNF-alpha inhibitors, such as tenidap, anti-TNF antibodies or soluble TNF receptor such as
10 etanercept (Enbrel[®]), Remicade[®], rapamycin (sirolimus or Rapamune) and leflunomide (Arava)), prostaglandin synthesis inhibitors, budesonide, clofazimine, CNI-1493, CD4 antagonists (e.g., priliximab), p38 mitogen-activated protein kinase inhibitors, protein tyrosine kinase (PTK) inhibitors, IKK inhibitors, and therapies for the treatment of irritable bowel syndrome (e.g., Zelnorm[®] and Maxi-K[®] openers such
15 as those disclosed in U.S. Patent No. 6,184,231 B1).

[0084] Exemplary of such other therapeutic agents which may be used in combination with 5HT_{2C} modulators include the following: cyclosporins (e.g., cyclosporin A), anti-IL-2 receptor (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, monoclonal antibody OKT3, agents
20 blocking the interaction between CD40 and gp39, such as antibodies specific for CD40 and/or gp39 (i.e., CD154), fusion proteins constructed from CD40 and gp39 (CD40Ig and CD8gp39), inhibitors, such as nuclear translocation inhibitors, of NF-kappa B function, such as deoxyspergualin (DSG), gold compounds, antiproliferative agents such as methotrexate, FK506 (tacrolimus, Prograf), mycophenolate mofetil,
25 cytotoxic drugs such as azathioprine and cyclophosphamide, anticytokines such as antiIL-4 or IL-4 receptor fusion proteins and PDE 4 inhibitors such as Ariflo, and the PTK inhibitors disclosed in the following U.S. patent applications, incorporated herein by reference in their entirety: Ser. No. 09/097,338, filed Jun. 15, 1998; Ser. No. 09/094,797, filed Jun. 15, 1998; Ser. No. 09/173,413, filed Oct. 15, 1998; and Ser.
30 No. 09/262,525, filed Mar. 4, 1999. See also the following documents and references cited therein and incorporated herein by reference: Hollenbaugh, D., Et Al, "Cleavable

CD40Ig Fusion Proteins and the Binding to Sgp39", J. Immunol. Methods (Netherlands), 188(1), pp. 1-7 (Dec. 15, 1995); Hollenbaugh, D., et al, "The Human T Cell Antigen Gp39, A Member of the TNF Gene Family, Is a Ligand for the CD40 Receptor: Expression of a Soluble Form of Gp39 with B Cell Co-Stimulatory Activity", EMBO J (England), 11(12), pp. 4313-4321 (December 1992); and Moreland, L. W. et al., "Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (P75)-Fc Fusion Protein," New England J. of Medicine, 337(3), pp. 141-147 (1997).

[0085] The above other therapeutic agents, when employed in combination with the compounds of the present application, may be used, for example, in those amounts indicated in the Physicians' Desk Reference (PDR) or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art.

[0086] The compounds of formula I of the application can be administered orally or parenterally, such as subcutaneously or intravenously, as well as by nasal application, transdermally, rectally or sublingually to various mammalian species known to be subject to such maladies, e.g., humans, in an effective amount within the dosage range of about 0.2 to 1000 mg, preferably from about 1 to 100 mg in a regimen of single, two or four divided daily doses.

[0087] The compounds of the formula I can be administered for any of the uses described herein by any suitable means, for example, orally, such as in the form of tablets, capsules, granules or powders; sublingually; buccally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular, or intracisternal injection or infusion techniques (e.g., as sterile injectable aqueous or non-aqueous solutions or suspensions); nasally, including administration to the nasal membranes, such as by inhalation spray; topically, such as in the form of a cream or ointment; or rectally such as in the form of suppositories; in dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents. The present compounds can, for example, be administered in a form suitable for immediate release or extended release. Immediate release or extended release can be achieved by the use of suitable pharmaceutical compositions comprising the present compounds, or, particularly in the case of extended release, by the use of devices such as subcutaneous implants or osmotic pumps. The present compounds can also be administered liposomally.

- [0088] Exemplary compositions for oral administration include suspensions which can contain, for example, microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and sweeteners or flavoring agents such as those known in the art; and
- 5 immediate release tablets which can contain, for example, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and/or lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants such as those known in the art. The compounds of formula I can also be delivered through the oral cavity by sublingual and/or buccal administration. Molded tablets, compressed tablets
- 10 or freeze-dried tablets are exemplary forms which may be used. Exemplary compositions include those formulating the present compound(s) with fast dissolving diluents such as mannitol, lactose, sucrose and/or cyclodextrins. Also included in such formulations may be high molecular weight excipients such as celluloses (avicel) or polyethylene glycols (PEG). Such formulations can also include an excipient to aid
- 15 mucosal adhesion such as hydroxy propyl cellulose (HPC), hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), sodium carboxy methyl cellulose (SCMC), maleic anhydride copolymer (e.g., Gantrez), and agents to control release such as polyacrylic copolymer (e.g. Carbopol 934). Lubricants, glidants, flavors, coloring agents and stabilizers may also be added for ease of fabrication and use.
- 20 [0089] Exemplary compositions for nasal aerosol or inhalation administration include solutions in saline which can contain, for example, benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, and/or other solubilizing or dispersing agents such as those known in the art.
- [0090] Exemplary compositions for parenteral administration include injectable
- 25 solutions or suspensions which can contain, for example, suitable non-toxic, parenterally acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer's solution, an isotonic sodium chloride solution, or other suitable dispersing or wetting and suspending agents, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid, or Cremaphor.
- 30 [0091] Exemplary compositions for rectal administration include suppositories which can contain, for example, a suitable non-irritating excipient, such as cocoa

butter, synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures, but liquify and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

[0092] Exemplary compositions for topical administration include a topical carrier such as Plastibase (mineral oil gelled with polyethylene).

- 5 [0093] It will be understood that the specific dose level and frequency of dosage for any particular subject can be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the species, age, body weight, general health, sex and diet of the subject, the mode and time of administration, rate of excretion, drug
10 combination, and severity of the particular condition.

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS

- [0094] The pharmacological analysis of each compound for either antagonism or agonism of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors consisted of in vitro and in vivo
15 studies. In vitro analyses included K_i determinations at 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors and an assessment of functional (i.e., agonism or antagonism) activity at each receptor class by IP3 hydrolysis assays. Additional receptor assays were conducted to evaluate receptor specificity of 5-HT_{2C} receptors over monoamine and nuisance receptors (e.g. histamine, dopamine, and muscarinic). A compound is
20 considered active as a 5-HT₂ agonist if it has an EC₅₀ value or a K_i value of less than about 50 micromolar; preferably less than about 1.0 micromolar; more preferably less than about 0.1 micromolar. Using the assays disclosed herein, compounds of the present application have been shown to have an EC₅₀ value of less than about 50 micromolar for 5-HT₂ agonism.

- 25 [0095] In vivo assays assessed compound activity in a variety of behavioral paradigms including acute and chronic feeding models, anxiety and depression models (learned-helplessness, elevated plus maze, Geller-Siefter, conditioned taste aversion, taste reactivity, satiety sequence). In aggregate, these models reflect activity as a 5-HT_{2C} agonist (feeding models, anxiety models, depression models) and provide
30 some indication as to bioavailability, metabolism and pharmacokinetics.

[0096] Radioligand binding experiments were conducted on recombinant human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, and 5-HT_{2C} receptors expressed in HEK293E cells. The affinities of compounds of the present application to bind at these receptors is determined by their capacity to compete for [¹²⁵I]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane (DOI) or [³H]-lysergic acid diethylamide (LSD) binding at the 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, or 5-HT_{2C} receptors. General references for binding assays include 1) Lucaites VL, Nelson DL, Wainscott DB, Baez M (1996) Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT₂ receptor subfamily. *Life Sci.*, 59(13):1081-95. Glennon RA, Seggel MR, Soine WH, Herrick-Davis K, Lyon RA, Titeler M (1988) [¹²⁵I]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane: an iodinated radioligand that specifically labels the agonist high-affinity state of 5-HT₂ serotonin receptors. *J Med. Chem.* (1988) 31(1):5-7 and 3 Leonhardt S, Gorospe E, Hoffman BJ, Teitler M (1992) Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin with 5-hydroxytryptamine_{1C} and 5-hydroxytryptamine₂ receptors. *Mol Pharmacol.*, 42(2):328-35.

[0097] The functional properties of compounds (efficacy and potency) were determined in whole cells expressing 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, or 5-HT_{2C} receptors by assessing their ability to stimulate or inhibit receptor-mediated phosphoinositol hydrolysis and/or intracellular calcium release. The procedures used are described below.

IN VITRO BINDING ASSAYS

Stable Expression of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} Receptors in HEK293E Cells

[0098] Stable cell lines were generated by transfecting 293EBNA cells with plasmids containing human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, or 5-HT_{2C} receptor (INI, INV, VNV or VGV RNA-edited isoforms) cDNA using calcium phosphate. These plasmids also contained the cytomegalovirus (CMV) immediate early promoter to drive receptor expression and EBV oriP for their maintenance as an extrachromosomal element, and the hph gene from *E. Coli* to yield hygromycin B resistance (Horlick et al., 1997). Transfected cells were maintained in Dulbecco's Modified Eagle medium (DMEM) containing dialyzed 10% fetal bovine serum at 37°C in a humid environment (5%

CO₂) for 10 days. The 5-HT_{2A} cells were adapted to spinner culture for bulk processing whereas it was necessary to maintain the other lines as adherent cultures. On the day of harvest, cells were washed in phosphate-buffered saline (PBS), counted, and stored at -80°C.

5

Membrane Preparation

[0099] On the day of assay, pellets of whole cells (containing approximately 1 X 10⁸ cells) expressing the 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} or 5-HT_{2C} receptor were thawed on ice and homogenized in 50 mM Tris HCl (pH 7.7) containing 1.0 mM EDTA using a
10 Brinkman Polytron (PT-10, setting 6 for 10 sec). The homogenate was centrifuged at 48,000 x g for 10 min and the resulting pellet washed twice by repeated homogenization and centrifugation steps. The final pellet was resuspended in tissue buffer and protein determinations were made by the bichichoninic acid (BCA) assay (Pierce Co., IL) using bovine serum albumin as the standard.

15

Radioligand Binding Assays for the 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} Receptors

[00100] Radioligand binding studies were conducted to determine the binding affinities (K_i values) of compounds for the human recombinant 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, and 5-HT_{2C} receptors (Fitzgerald et al., 1999). Assays were conducted in disposable
20 polypropylene 96-well plates (Costar Corp., Cambridge, MA) and were initiated by the addition of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, or 5-HT_{2C} membrane homogenate in tissue buffer (10-30 (g/well) to assay buffer (50 mM Tris HCl, 0.5 mM EDTA, 10 mM pargyline, 10 mM MgSO₄, 0.05% ascorbic acid, pH 7.5) containing [¹²⁵I]DOI for the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors (0.3-0.5 nM, final) or [³H]LSD (1-2.0 nM, final) for the 5-HT_{2B}
25 receptor, with or without competing drug (i.e, newly synthesized chemical entity). For a typical competition experiment, a fixed concentration of radioligand was competed with duplicate concentrations of ligand (12 concentrations ranging from 10 picomolar to 10 micromolar). The reaction mixtures were incubated to equilibrium for 45 min at 37°C and terminated by rapid filtration (Packard cell harvester; Perkin-
30 Elmer) over GFB glass-fiber filters that had been pre-soaked in 0.3%

polyethyleneimine. Filters were washed in ice-cold 50 mM Tris HCl buffer (pH 7.5) and then counted on a Top Count (Packard).

Phosphoinositide Hydrolysis Studies

- 5 [00101] The ability of newly synthesized compounds to stimulate phosphoinositide (PI) hydrolysis was monitored in whole cells using a variant (Egan et al., 1998) of a protocol described previously (Berridge et al., 1982). HEK293E cells expressing the human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, or 5-HT_{2C} receptor were lifted with 0.5 mM EDTA and plated at a density of 100,000/well onto poly-D-lysine-coated 24-well plates (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) in Dulbecco's modified Eagle's serum (DMEM; Gibco BRL) containing high glucose, 2mM glutamine, 10% dialyzed fetal calf serum, 250 (g/ml hygromycin B, and 250(g/ml G418. Following a 24-48 hr period, the growth media was removed and replaced with DMEM without fetal calf serum and inositol (Gibco BRL). The cells were then incubated with DMEM (without serum
- 10 and inositol) containing a final concentration of 0.5 uCi/well myo-[³H]inositol for 16-18 hr. Following this incubation, the cells were washed with DMEM (without serum or inositol) containing 10 mM LiCl and 10 (M pargyline and then incubated for 30 min with the same media but now containing one of several test compounds. Reactions were terminated by aspirating the media and lysing the cells by freeze-thaw.
- 15 [³H]phosphoinositides were extracted with chloroform/methanol (1:2 v/v), separated by anion exchange chromatography (Bio-Rad AGI-X8 resin), and counted by liquid scintillation spectroscopy as described previously (Egan et al., 1998).
- 20

Calcium Fluorescence Studies

- 25 [00102] The ability of newly synthesized compounds to stimulate calcium fluorescence was monitored in whole cells using a protocol described previously (Fitzgerlad et al., 1999). HEK293E cells expressing the human 5-HT_{2C}, or 5-HT_{2B} receptor were lifted with 0.5 mM EDTA and plated at a density of 50,000/well onto poly-D-lysine-coated 96-well plates (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) in Dulbecco's modified Eagle's serum (DMEM; Gibco BRL) containing high glucose, 2mM glutamine, 10% dialyzed fetal calf serum, 250 µg/ml hygromycin B, and 250 µg/ml G418. Following a 24 hr period, the cell plates are removed from the incubator
- 30

and an equal volume of Loading Buffer (Hanks BSS with 200mM HEPES, pH 5.98) containing the calcium dye reagent (Fluo-3) is added to each well (100 µL per well for 96-well plates and then incubated for 1 hour at 37C. Following the dye loading of the cells the plates are transferred to the FLIPR. Test compounds are added to the plate as
5 a concentration response curve and the changes in fluorescence units due to calcium influx are monitored for a period of three seconds.

Data Analyses

[00103] The equilibrium apparent dissociation constants (K_i's) from the
10 competition experiments were calculated using an iterative nonlinear regression curve-fitting program (Excelfit and TA Activity Base). For the PI hydrolysis and FLIPR experiments, EC₅₀'s were calculated using a one-site 'pseudo' Hill model:
$$y = ((R_{max} - R_{min}) / (1 + R / EC_{50})^{nH})) + R_{min}$$
 where R = response (GraphPad Prism; San Diego, CA). E_{max} (maximal response) was derived from the fitted curve maxima
15 (net IP stimulation) for each compound. Intrinsic activity (IA) was determined by expressing the E_{max} of a compound as a percentage of the E_{max} of 5-HT (IA=1.0).

Efficacy Models to Evaluate Food Consumption and Weight Loss

[00104] Acute overnight feeding assay. Compounds are assessed to for their ability
20 to reduce food consumption during the dark cycle, which is the most active period of feeding in the rat. Fischer 344 rats are trained on a fixed ratio three (FR3) response paradigm which requires them to press a bar 3 consecutive times in order to obtain a food pellet. The number of bar presses occurring throughout the dark cycle can be monitored electronically as a measure of food intake by the animal. Rats are dosed
25 orally or intraperitoneally with test compound 30 minutes prior to the onset of the dark cycle. The treated animals are then placed in individual operant boxes for 15 hours (12 hrs of dark cycle and the first three hours of the light cycle). Food intake in compound treated animals is compared to that of vehicle treated animals in order to determine percent reductions in food intake. Simultaneous measurements of water
30 intake and locomotor activity are also measured during the period to assess for potential adverse effects.

Chronic Feeding Assay

[00105] Compounds are assessed for their long term impact on food intake and body weight in a three to fourteen week chronic treatment paradigm in Sprague-Dawley rats (starting weight ~450 g). Male Sprague-Dawley rats are pre-handled for one week prior to the onset of dosing during which time they are also assessed for food intake behavior. Rats are then assigned to treatment groups. Rats are dosed with vehicle or compound by oral gavage. The food intake and body weights are cumulatively assessed at the end of each treatment week and compared to vehicle treated animals. In some studies food intake is measured daily in order to assess the impact of reduced food consumption on pair-fed animals. At the end of the study period the animals are assessed for changes in body composition utilizing DEXA and are then sacrificed in order to examine changes in various blood plasma parameters.

REFERENCES

- [00106] Arnt, J. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* (1982) 51:321-329.
- [00107] Berridge M.J., Downes P.C., Hanley M.R. (1982) Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol response in brain and salivary glands. *Biochem. J.*, 206:587-595.
- [00108] Costall, B and Naylor, R.J. *Psychopharmacology*. (1975) 43:69-74.
- [00109] Egan C.T., Herrick-Davis K., Miller K., Glennon R.A., and Teitler M. (1998) Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Psychopharmacology*, 136:409-414.
- [00110] Fitzgerald LW, Conklin DS, Krause CM, Marshall AP, Patterson JP, Tran DP, Iyer G, Kostich WA, Largent BL, Hartig PR (1999) High-affinity agonist binding correlates with efficacy (intrinsic activity) at the human serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action. *J. Neurochem.*, 72:2127-2134.
- [00111] Horlick, R.A., Sperle, K., Breth, L.A., Reid, C.C., Shen, E.S., Robbins, A.K., Cooke, G.M., Largent, B.L. (1997) Rapid Generation of stable cell lines expressing corticotrophin-releasing hormone receptor for drug discovery. *Protein Expr. Purif.* 9:301-308.

DOSAGE AND FORMULATIONS

[00112] The serotonin agonist and serotonin antagonist compounds of this application can be administered as treatment for the control or prevention of central nervous system disorders including obesity, anxiety, depression, psychosis, schizophrenia, sleep and sexual disorders, migraine and other conditions associated with cephalic pain, social phobias, and gastrointestinal disorders such as dysfunction of the gastrointestinal tract motility by any means that produces contact of the active agent with the agent's site of action, i.e., 5-HT₂ receptors, in the body of a mammal. It can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals, either as an individual therapeutic agent or in a combination of therapeutic agents. It can be administered alone, but preferably is administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

[00113] The compounds of the present application can be administered in such oral dosage forms as tablets, capsules (each of which includes sustained release or timed release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups, and emulsions. Likewise, they may also be administered in intravenous (bolus or infusion), intraperitoneal, subcutaneous, or intramuscular form. Further, they may also be administered by internasal delivery, transdermal delivery and suppository or depot delivery all using dosage forms well known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts.

[00114] The dosage administered will, of course, vary depending upon known factors, such as the pharmacodynamic characteristics of the particular agent and its mode and route of administration; the age, health and weight of the recipient; the nature and extent of the symptoms; the kind of concurrent treatment; the frequency of treatment; and the effect desired. By way of general guidance, a daily dosage of active ingredient can be expected to be about 0.001 to about 1000 milligrams per kilogram of body weight, with the preferred dose being about 0.01 to about 100 mg/kg; with the more preferred dose being about 0.01 to about 30 mg/kg. Advantageously, compounds of the present application may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three, or four times daily.

55

[00115] Dosage forms of compositions suitable for administration contain from about 0.5 mg to about 100 mg of active ingredient per unit. In these pharmaceutical compositions the active ingredient will ordinarily be present in an amount of about 0.5-95% by weight based on the total weight of the composition. The active
5 ingredient can be administered orally in solid dosage forms, such as capsules, tablets and powders, or in liquid dosage forms, such as elixirs, syrups and suspensions. It can also be administered parenterally, in sterile liquid dosage forms.

[00116] Gelatin capsules contain the active ingredient and powdered carriers, such as lactose, starch, cellulose derivatives, magnesium stearate, stearic acid, and the like.
10 Similar diluents can be used to make compressed tablets. Both tablets and capsules can be manufactured as sustained release products to provide for continuous release of medication over a period of hours. Compressed tablets can be sugar coated or film coated to mask any unpleasant taste and protect the tablet from the atmosphere, or enteric coated for selective disintegration in the gastrointestinal tract. Liquid dosage
15 forms for oral administration can contain coloring and flavoring to increase patient acceptance.

[00117] In general, water, a suitable oil, saline, aqueous dextrose (glucose), and related sugar solutions and glycols such as propylene glycol or polyethylene glycols are suitable carriers for parenteral solutions. Solutions for parenteral administration
20 preferably contain a water soluble salt of the active ingredient, suitable stabilizing agents, and if necessary, buffer substances. Antioxidizing agents such as sodium bisulfite, sodium sulfite, or ascorbic acid, either alone or combined, are suitable stabilizing agents. Also used are citric acid and its salts, and sodium EDTA. In addition, parenteral solutions can contain preservatives, such as benzalkonium
25 chloride, methyl- or propyl-paraben and chlorobutanol. Suitable pharmaceutical carriers are described in *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*, a standard reference text in this field.

[00118] Useful pharmaceutical dosage-forms for administration of the compounds of this application can be illustrated as follows:

30

Capsules

[00119] A large number of unit capsules can be prepared by filling standard two-piece hard gelatin capsules each with 100 mg of powdered active ingredient, 150 mg of lactose, 50 mg of cellulose, and 6 mg magnesium stearic.

5

Soft Gelatin Capsules

[00120] A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil can be prepared and injected by means of a positive displacement pump into gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active ingredient. The capsules should then be washed and dried.

10

Tablets

[00121] A large number of tablets can be prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 100 mg of active ingredient, 0.2 mg of colloidal silicon dioxide, 5 milligrams of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg of starch and 98.8 mg of lactose. Appropriate coatings may be applied to increase palatability or delay absorption.

15

Suspension

[00122] An aqueous suspension can be prepared for oral administration so that each 5 mL contain 25 mg of finely divided active ingredient, 200 mg of sodium carboxymethyl cellulose, 5 mg of sodium benzoate, 1.0 g of sorbitol solution, U.S.P., and 0.025 mg of vanillin.

20

Injectable

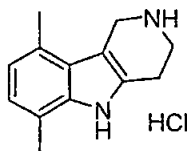
[00123] A parenteral composition suitable for administration by injection can be prepared by stirring 1.5% by weight of active ingredient in 10% by volume propylene glycol and water. The solution is sterilized by commonly used techniques.

25

EXAMPLES

EXAMPLE 1

6,9-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride



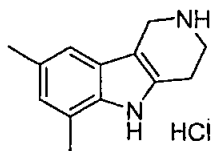
5

[00124] To a solution of 1-(2,5-dimethylphenyl) hydrazine hydrochloride (4.26 g, 24.7 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (3.79 g, 24.7 mmol) in EtOH (43 mL) was added 12 N HCl (4.12 mL, 49.4 mmol) at 20°C. The reaction mixture was stirred at 80°C for 3h, filtered to give a white solid (4.35 g, 18.5 mmol).

10 The solid was recrystallized twice in MeOH at 75°C to obtain the title compound (2.06 g, 8.78 mmol): MS (ES) 201.2 (M+H).

EXAMPLE 2

6,8-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride



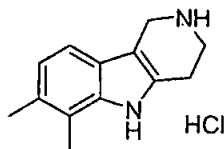
15

[00125] To a solution of 1-(2,4-dimethylphenyl) hydrazine hydrochloride (500 mg, 2.89 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (444 mg, 2.89 mmol) in EtOH (5.0 mL) was added 12 N HCl (0.48 mL, 49.4 mmol) at 20°C. The reaction mixture was stirred at 80°C for 3h, filtered and washed with cold EtOH to give the title compound as a white solid (640 mg, 2.71 mmol): MS (ES) 201.2 (M+H).

20

EXAMPLE 3

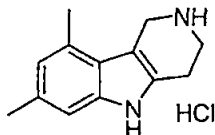
6,7-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride



58

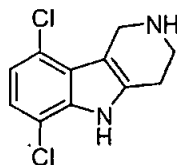
[00126] The title compound was prepared as a white solid (11.0 g, 46 mmol) by following the procedures of example 1 from 1-(2,3-dimethylphenyl) hydrazine hydrochloride (10.0 g, 58 mmol), 4-piperidone hydrochloride monohydrate (8.9 g, 58 mmol), 12 N HCl (10 mL, 120 mmol) and EtOH (100 mL): MS (ES) 201.2 (M+H).

5

EXAMPLE 4**7,9-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride**

[00127] To a solution of 1-(3,5-dimethylphenyl) hydrazine hydrochloride (1.2 g, 7.2 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (1.1 g, 7.2 mmol) in EtOH (21.1 mL) was added 12 N HCl (1.8 mL, 21.5 mmol) at 20°C. The reaction mixture was stirred at 75°C for 4.5h, filtered and rinsed with cold EtOH to obtain the title compound as a white solid (1.5 g, 6.2 mmol: MS (ES) 201.2 (M+H).

15

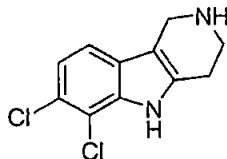
EXAMPLE 5**6,9-Dichloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole**

[00128] 1-(2,5-Dichlorophenyl)hydrazine (89 mg, 0.5 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (77 mg, 0.5 mmol) in CF₃CH₂OH (1.5 mL) was heated at 75°C for 15 min to form a clear solution. To the reaction mixture was added 12 N HCl (0.083 mL, 1.0 mmol). The reaction mixture was heated at 75°C for 24h, cooled to 20°C, filtered and washed with CF₃CH₂OH. The solid was dissolved in H₂O, basified with 1N NaOH to pH 12-13 and extracted with CHCl₃. The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a light tan solid. (74 mg, 0.32 mmol): MS (ES) 241.0 (M+H).

25

EXAMPLE 6

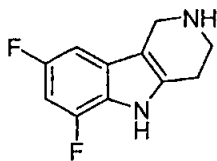
6,7-Dichloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



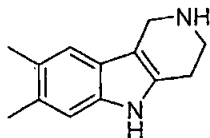
[00129] 1-(2,3-Dichlorophenyl)hydrazine (4.7 g, 26.6 mmol) and 4-piperidone
5 hydrochloride monohydrate (4.1 g, 26.6 mmol) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (54 mL) was refluxed
for 3h to form a clear solution followed by formation of light yellow precipitation. To
the reaction mixture was added 12 N HCl (4.4 mL, 52.8 mmol). The reaction mixture
was refluxed for 4 days, cooled to 20°C, filtered and washed with $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$. The
solid was dissolved in H_2O , basified with 1N NaOH to pH 12-13 and extracted with
10 CHCl_3 . The combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated
in vacuo to give the title compound as a light tan solid. (6.1 g, 25.3 mmol): MS (ES)
241.0 (M+H).

EXAMPLE 7

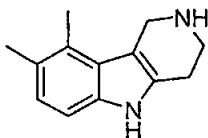
15 6,8-Difluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



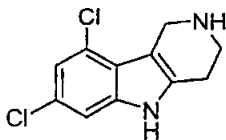
[00130] To a solution of 1-(2,4-difluorophenyl) hydrazine hydrochloride (91 mg,
0.5 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (77 mg, 0.5 mmol) in EtOH
(1.5 mL) was added 12 N HCl (0.083 mL, 1.0 mmol) at 20°C. The reaction mixture
20 was stirred at 15°C for 15h, cooled to 20°C and concentrated *in vacuo*. The residue
was purified by reverse phase prep. HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) followed by basic work up
to give the title compound as a yellow solid. (38 mg, 0.18 mmol): MS (ES) 209.1
(M+H).

EXAMPLE 8**7,8-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole**

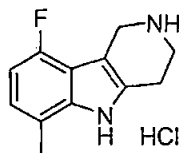
[00131] To a solution of 1-(3,4-dimethylphenyl)hydrazine hydrochloride (3.7 g, 21.5 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (3.3 g, 21.5 mmol) in EtOH (63.2 mL) was added 12 N HCl (5.4 ml, 64.5 mmol) at 75°C. The reaction mixture was stirred at 75°C for 3h, filtered and rinsed with cold EtOH to a 3:1 mixture of the title compound and its regio-isomer, (4.8 g, 17.6 mmol). The mixture (15 mg) was purified *via* HPLC (10-20% CH₃CN/H₂O), to obtain the title compound (3.3 mg, 0.012 mmol): MS (ES) 201.22 (M+H).

EXAMPLE 9**8,9-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole**

[00132] The title compound was obtained as a minor product from the synthesis of example 8: MS (ES) 201.22 (M+H).

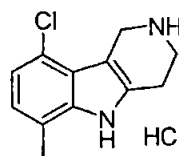
EXAMPLE 10**7,9-Dichloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole**

[00133] The title compound was prepared as a yellow solid (55 mg, 46 mmol) by following the procedures of example 5 from 1-(3,5-dichlorophenyl)hydrazine hydrochloride (89 mg, 0.5 mmol), 4-piperidone hydrochloride monohydrate (77 mg, 0.5 mmol), 12 N HCl (0.083 mL, 1.0 mmol) and CF₃CH₂OH (1.5 mL): MS (ES) 241.0 (M+H).

EXAMPLE 11**9-Fluoro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride**

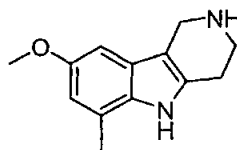
- 5 [00134] To a solution of 1-(5-fluoro-2-methylphenyl) hydrazine hydrochloride (2.2 g, 12.5 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (1.9 g, 12.5 mmol) in EtOH (21.5 mL) was added 12 N HCl (3.1 mL, 37.5 mmol) at 75°C. The reaction mixture was stirred at 75°C for 5h, filtered and rinsed with cold EtOH to obtain the title compound (0.64 mg, 2.7 mmol): MS (ES) 205.3 (M+H).

10

EXAMPLE 12**9-Chloro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride**

- 15 [00135] To a solution of 1-(5-chloro-2-methylphenyl)hydrazine hydrochloride (1.0 g, 5.2 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (0.79 g, 5.2 mmol) in EtOH (8.9 mL) was added 12 N HCl (1.3 mL, 15.5 mmol) at 75°C. The reaction mixture was stirred at 75°C for 15h, filtered and rinsed with cold EtOH to obtain the title compound (0.65 mg, 2.5 mmol): MS (ES) 221.1 (M+H).

20

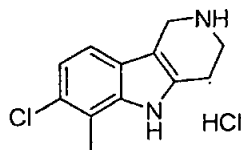
EXAMPLE 13**8-Methoxy-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole**

- [00136] To a solution of 1-(4-methoxy-2-methylphenyl)hydrazine (0.16 g, 1.0 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (0.16 g, 1.0 mmol) in EtOH (3.0

mL) was added 12 N HCl (0.26 mL, 3.0 mmol) at 20°C. The reaction mixture was stirred at 75°C for 20h. EtOH was removed *in vacuo*, basified residue via 1N NaOH to pH>12, extracted with CHCl₃. The residue was purified via HPLC (0-100% CH₃CN/H₂O) to obtain the title compound along with an impurity (54 mg). The mixture was solubilized in H₂O and extracted with CHCl₃. The aqueous phase was basified via 1N NaOH to pH>12, extracted with CHCl₃. The combined organic solution was washed with brine and dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain the title compound as a gold solid (16.2 mg, 0.07 mmol): MS (ES) 217.2 (M+H).

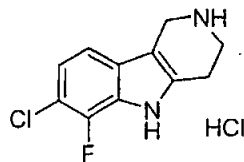
EXAMPLE 14

7-Chloro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride



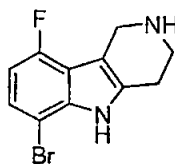
[00137] **Step A.** A solution of sodium nitrite (1.2 g, 17.0 mmol) and H₂O (3.5 mL) was added dropwise at 0°C to a solution of 3-chloro-2-methylbenzenamine (2.0 g, 14.1 mmol) in 12N HCl (33.5 mL) and TFA (4.3 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h followed by the dropwise addition of a solution of tin(II)chloride (5.9 g, 31.0 mmol) in 12N HCl (8.4 mL) and H₂O (1.1 mL) at 0°C. The reaction mixture stirred for 15h at 20°C and was filtered to give 1-(3-chloro-2-methylphenyl)hydrazine hydrochloride as a tan solid (2.5 g, 13.0 mmol).

[00138] **Step B.** A solution of 1-(3-chloro-2-methylphenyl)hydrazine (0.25 g, 1.6 mmol), 4-piperidone hydrochloride monohydrate (0.24 g, 1.6 mmol), and 12N HCl (0.4 mL, 4.7 mmol) in EtOH (4.7 mL) was stirred at 75°C for 2h. The reaction mixture was filtered to obtain the title compound (0.13, 0.51 mmol) as a white solid: MS (ES) 219.2 (M-H).

EXAMPLE 15**7-Chloro-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride**

[00139] **Step A.** A solution of sodium nitrite (12.5 g, 85.9 mmol) and H₂O (21.4 mL) was added dropwise at 0°C to a solution of 3-chloro-2-fluorobenzeneamine hydrochloride (2.0 g, 8.45 mmol) in 12N HCl (203.3 mL) and TFA (23.4 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h followed by the dropwise addition of a solution of tin(II)chloride (35.8 g, 188.9 mmol) in 12N HCl (51.6 mL) and H₂O (6.8 mL) at 0°C. The reaction mixture stirred for 15h at 20°C and was filtered and placed under vacuum to give 1-(3-chloro-2-fluorophenyl)hydrazine hydrochloride as a gold solid (23.5 g, 119.0 mmol).

[00140] **Step B.** A solution of 1-(3-chloro-2-fluorophenyl)hydrazine hydrochloride (3.35 g, 17.0 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (2.6 g, 17.0 mmol) in IPA(50.0 mL) was stirred at 20°C for 10min, following by stirring at 80°C for 15h. The reaction mixture was filtered to obtain the title compound (3.2g, 12.5 mmol) as a beige solid: MS (ES) 269.0 (M-H).

EXAMPLE 16**6-Bromo-9-fluoro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole**

20

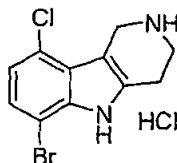
[00141] **Step A.** 1-(2-Bromo-5-fluorophenyl)hydrazine hydrochloride was prepared as a white solid (5.8 g, 24 mmol) by following the procedures of example 14 Step A from 2-bromo-5-fluoroaniline (4.9 g, 25.8 mmol), sodium nitrite (2.2 g, 31 mmol), SnCl₂ (10.8 g, 56.8 mmol), 12N HCl (62 mL + 16 mL), TFA (8.0 mL) and H₂O (6.5 mL + 2.0 mL).

[00142] **Step B.** A solution of 1-(2-bromo-5-fluorophenyl)hydrazine hydrochloride (1.0 g, 4.1 mmol), 4-piperidone hydrochloride monohydrate (636 mg, 4.1 mmol), and

12N HCl (0.68 mL, 8.2 mmol) in EtOH (10 mL) was stirred at 75°C for 15h. The reaction mixture was cooled to 20°C and filtered. The solid was dissolved in H₂O, basified with 1N NaOH to pH>12 and extracted with CHCl₃. The combined organic solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain the title
5 compound as a yellow solid (54 mg, 0.20 mmol): MS (ES) 219.2 (M-H).

EXAMPLE 17

6-Bromo-9-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride



10 [00143] Step A. A 50°C solution of tin(II)chloride (12.0 g, 63.4 mmol) in EtOH (19 mL) was added to 1-bromo-4-chloro-2-nitrobenzene (3.0 g, 12.7 mmol) followed by the addition of 12N HCl (19.0 mL, 0.02 mmol). The reaction mixture was stirred at 60°C for 70min. EtOH was removed under vacuum, the residue was basified via NaOH to pH >12, and was extracted with CHCl₃. The combined organic solution was
15 washed with brine and dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give 2-bromo-5-chlorobenzenamine (2.33 g, 11.3 mmol).

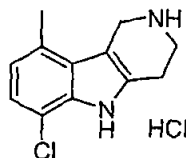
[00144] Step B. A solution of sodium nitrite (0.63 g, 9.2 mmol) and H₂O (1.9 mL) was added dropwise at 0°C to a solution of 2-bromo-5-chlorobenzenamine (1.6 g, 7.7 mmol) in 12N HCl (18.2 mL) and TFA (2.31 mL). The reaction mixture was stirred
20 at 0°C for 1h followed by the dropwise addition of a solution of tin(II)chloride (3.1 g, 16.9 mmol) in 12N HCl (4.6 mL) and H₂O (0.6 mL) at 0°C. The reaction mixture stirred for 15h at 20°C and was filtered and placed under vacuum to give 1-(2-bromo-5-chlorophenyl)hydrazine hydrochloride (2.0 g, 7.8 mmol).

[00145] Step C. A solution of 1-(2-bromo-5-chlorophenyl)hydrazine
25 hydrochloride (0.10 g, 0.39 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (59.6 mg, 0.39 mmol) in EtOH (1.14 mL) was stirred at 75°C for 30min. The reaction mixture was cooled and filtered to obtain 1-(2-bromo-5-chlorophenyl)-2-(piperidin-4-ylidene)hydrazine hydrochloride, (73.3 mg, 0.22 mmol).

[00146] **Step D.** 12N HCl (0.05 mL, 0.65 mmol) was added to a solution of 1-(2-bromo-5-chlorophenyl)-2-(piperidin-4-ylidene)hydrazine hydrochloride (72.8 mg, 0.22 mmol) in EtOH (0.63 mL) and was reacted in a microwave reactor at 180°C for 2 min. The reaction mixture was cooled and filtered to obtain the title compound (13.1 mg, 0.04 mmol) as a white solid: MS (ES) 286.89 (M+H).

EXAMPLE 18

6-Chloro-9-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride



[00147] **Step A.** To a solution of 4-methyl-2-nitrobenzenamine (1.2 g, 7.9 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added a solution of *tert*-butyl nitrite (1.2 g, 11.8 mmol) and cupric (II) chloride (1.3 g, 9.5 mmol) in acetonitrile (11 mL) dropwise via syringe pump at 20°C over a 1h period. The reaction mixture was stirred at 65°C for 15h, brought to 20°C, poured over 6N HCl (60 mL) and extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give 1-chloro-4-methyl-2-nitrobenzene (1.35g, 7.9 mmol).

[00148] **Step B.** A 50°C solution of tin(II)chloride (7.5 g, 39.5 mmol) in EtOH (12 mL) was added to 1-chloro-4-methyl-2-nitrobenzene (1.4 g, 7.9 mmol) followed by the addition of 12N HCl (11.9 mL, 142.2 mmol). The reaction mixture was stirred at 60°C for 70min. EtOH was removed under vacuum, the residue was basified via 1N NaOH to pH >12, and was extracted with CHCl₃. The combined organic solution was washed with brine and dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give 2-chloro-5-methylbenzenamine (0.95 g, 6.7 mmol).

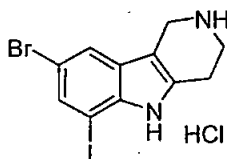
[00149] **Step C.** A solution of sodium nitrite (0.67 g, 9.94 mmol) and H₂O (2.06 mL) was added dropwise at 0°C to a solution of 2-chloro-5-methylbenzenamine (1.2 g, 8.29 mmol) in 12N HCl (12.8 mL) and TFA (2.5 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h followed by the dropwise addition of a solution of tin(II)chloride (3.5 g, 18.2 mmol) in 12N HCl (4.9 mL) and H₂O (0.7 mL) at 0°C. The reaction

mixture stirred for 15h at 20°C and was filtered to give 1-(2-chloro-5-methylphenyl)hydrazine hydrochloride as a white solid (0.84 g, 4.3 mmol).

[00150] **Step D.** A solution of 1-(2-chloro-5-methylphenyl)hydrazine hydrochloride (0.1 g, 0.52 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (79.6 mg, 0.52 mmol) in EtOH (1.5 mL) was stirred at 75°C for 15 h. Following the addition of 12N HCl (0.13 mL, 1.6 mmol), the reaction was filtered and rinsed with cold EtOH to give the title compound (65.2 mg, 0.24 mmol): MS (ES) 221.1 (M+H).

EXAMPLE 19

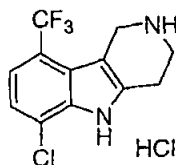
10 8-Bromo-6-iodo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride



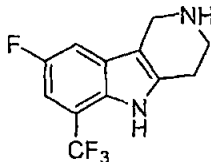
[00151] **Step A.** To a mixture of 4-bromoaniline (27.3 g, 159 mmol) and NaHCO₃ (12.6 g, 150 mmol) in H₂O was added powdered I₂ in portions over 10 min under vigorous stirring at 20°C. The reaction mixture was stirred for additional 2h then
15 filtered. The filtrate was extracted with Et₂O, the combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed (Hex : EtOAc 7:1) to give 4-bromo-2-iodoaniline (9.4 g, 31.5 mmol).

[00152] **Step B.** 1-(4-Bromo-2-iodo-phenyl)hydrazine (5.7 g, 18.3 mmol) was prepared as a orange solid by following the procedures of example 14 Step A from 4-bromo-2-iodoaniline (6.0 g, 20.1 mmol), sodium nitrite (1.5 g, 22 mmol), SnCl₂ (7.7 g, 40.3 mmol), 12N HCl (40 mL + 15 mL), and H₂O (5.0 mL) followed by basic work
20 up.

[00153] **Step C.** To a suspension of 1-(4-bromo-2-iodo-phenyl)hydrazine (4.0 g, 12.8 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (1.96 g, 12.8 mmol) in IPA (30 mL)-was bubbled HCl (gas) for 10 min. The reaction mixture was sealed then
25 heated at 80°C for 2 days.. The reaction mixture was cooled to 20°C, filtered and rinsed with cold IPA to give the title compound (2.41 g, 5.8 mmol): MS (ES) 376.9 (M+H).

EXAMPLE 20**6-Chloro-9-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
hydrochloride**

- 5 [00154] To a suspension of 1-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine (1.0 g, 4.7 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (730 mg, 4.7 mmol) in IPA (13 mL) was bubbled HCl (gas) for 10 min. The reaction mixture was sealed then heated at 75°C for 15 h. The reaction mixture was cooled to 20°C, filtered and rinsed with cold IPA to give the title compound (250 mg, 0.80 mmol): MS (ES) 275.1
- 10 (M+H).

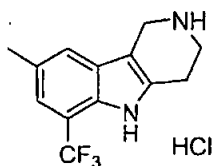
EXAMPLE 21**8-Fluoro-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole**

- 15 [00155] **Step A.** 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine hydrochloride was prepared as a white solid (230 mg, 1.0 mmol) by following the procedures of example 14 Step A from 4-fluoro-2-(trifluoromethyl)aniline (180 g, 1.0 mmol), sodium nitrite (83 mg, 1.2 mmol), SnCl₂ (418 mg, 2.2 mmol), 12N HCl (2.5 mL + 0.8 mL), TFA (0.4 mL) and H₂O (0.5 mL).
- 20 [00156] **Step B.** In a microwave-compatible tube, a solution of 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine hydrochloride (100 mg, 0.43 mmol) and 4-piperidone (67 mg, 0.44 mmol) in IPA (1.5 mL) was saturated with HCl gas and then sealed. The reaction mixture was irradiated in a microwave at 140°C for 10 min. The reaction was cooled to 0°C and filtered. The solid was washed with ether to provide
- 25 the title compound HCl salt (75 mg, 0.24 mmol) as an off-white solid. A solution of the salt (75 mg) in water (10 mL) and CH₂Cl₂ (10 mL) was made basic (pH 10) using

K₂CO₃. The basic solution was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL) and the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated. The residue was triturated with hexanes to provide the title compound (67 mg, 0.24 mmol) as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.29 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.11–7.07 (m, 1H), 3.99–3.96 (m, 2H), 3.18–3.14 (m, 2H), 2.87–2.83 (m, 2H); ¹⁹F {¹H} NMR (282 MHz, CD₃OD) δ –61.1, –125.4; MS (APCI) 259.1 (M+H).

EXAMPLE 22

8-Methyl-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride



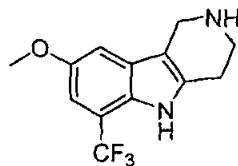
[00157] Step A. 1-(4-Methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine hydrochloride was prepared as a white solid (220 mg, 0.97 mmol) by following the procedure of example 14 Step A from 4-methyl-2-(trifluoromethyl)aniline (180 g, 1.0 mmol), sodium nitrite (83 mg, 1.2 mmol), SnCl₂ (418 mg, 2.2 mmol), 12N HCl (2.5 mL + 0.8 mL), TFA (0.4 mL) and H₂O (0.5 mL).

[00158] Step B. A resealable tube was charged with 1-(4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl) hydrazine hydrochloride (156 mg, 0.69 mmol), 4-piperidone monohydrate hydrochloride (110 mg, 0.73 mmol), and IPA (2 mL). The solution was saturated with HCl gas, then the reaction tube was sealed. The reaction mixture was heated at 80 °C for 18 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and was filtered. Analysis of the solid by reversed-phase HPLC analysis indicated the presence of the indole and the hydrazone intermediate. Purification of the mixture by column chromatography did not significantly improve the purity. A portion of this mixture (68 mg) was heated at reflux in THF (5 mL) and 2 N HCl (1 mL) overnight. The suspension was filtered, was washed with ether, then dried under vacuum to provide the target compound (38 mg, 0.13 mmol) as a white solid: mp 338–342 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD + DMSO-*d*₆) δ 7.62 (br s, 1 H), 7.20 (br s, 1H), 4.47–

4.46 (m, 2H), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); ^{19}F { ^1H } NMR (282 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{DMSO}-d_6$ δ -62.0; MS (ESI) 255.1 (M+H).

EXAMPLE 23

5 8-Methoxy-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



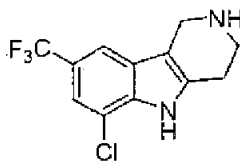
[00159] Step A. 1-(4-Methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine hydrochloride was prepared as a pale pink solid (427 mg, 1.76 mmol) by following the procedures of example 14 Step A from 4-methoxy-2-(trifluoromethyl)aniline (384 g, 1.0 mmol),
10 sodium nitrite (170 mg, 1.2 mmol), SnCl_2 (840 mg, 2.2 mmol), 12N HCl (5.0 mL + 1.5 mL), TFA (0.8 mL) and H_2O (1.0 mL).

[00160] Step B. A microwave-compatible sealable tube was charged with 1-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine hydrochloride (406 mg, 1.7 mmol), 4-piperidone monohydrate hydrochloride (268 mg, 1.7 mmol), and IPA (4 mL). The
15 reaction mixture was saturated with HCl gas and the tube was sealed. The reaction mixture was subjected to microwave irradiation at 120°C for 12 min. The solid was filtered, washed with ether and treated with sat. NaHCO_3 (10 mL). The basic solution was extracted with EtOAc (2×25 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by
20 column chromatography [silica gel, 5–75% (80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{concd}$ NH_4OH)/ CH_2Cl_2] provided the target compound (192 mg, 0.71 mmol) as an off-white solid: mp 140–144 °C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD δ 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H); ^{19}F { ^1H } NMR (282 MHz, CD_3OD δ -61.0; MS (ESI) 271 (M+H).

25

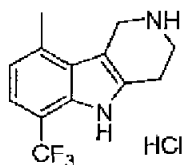
EXAMPLE 24

6-Chloro-8-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



[00161] To a suspension of 1-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine (250
5 mg, 1.1 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (183 mg, 1.1 mmol) in
IPA (3.5 mL) was bubbled HCl (gas) for 10 min. The reaction mixture was sealed
then heated at 90°C for 15 h. The reaction mixture was cooled to 20°C, filtered and
rinsed with cold IPA. The solid was dissolved in H₂O, basified with 1N NaOH to
pH>12 and extracted with CHCl₃. The combined organic solution was dried over
10 MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain the title compound (42 mg, 0.15
mmol) as an off-white solid. MS (ES) 275.1 (M+H).

EXAMPLE 25

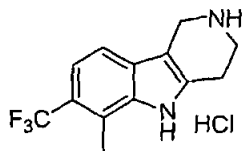
9-Methyl-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
hydrochloride

[00162] Step A. 1-(5-Methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine hydrochloride
was prepared as a white solid (3.0 g, 13.2 mmol) by following the procedures of
example 14 Step A from 5-methyl-2-(trifluoromethyl)aniline hydrochloride (2.8 g,
20 13.2 mmol), sodium nitrite (1.1 g, 15.9 mmol), SnCl₂ (5.5 g, 29 mmol), 12N HCl (30
mL + 8 mL), TFA (4.0 mL) and H₂O (4.2 mL).

[00163] Step B. To a suspension of 1-(5-methyl-2-
(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine (3.5 g, 15.4 mmol) and 4-piperidone hydrochloride
monohydrate (2.4 g, 15.4 mmol) in IPA (40 mL) was bubbled HCl (gas) for 10 min.
25 The reaction mixture was sealed then heated at 90°C for 36h. The reaction mixture
was cooled to 20°C, filtered and rinsed with cold IPA to give the title compound (3.8
g, 13 mmol) as a pale yellow solid; MS (ES) 255.1 (M+H).

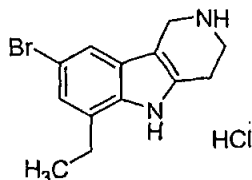
21

EXAMPLE 26

6-Methyl-7-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride

5 [00164] To a suspension of 1-(2-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine (520 mg, 2.3 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (353 mg, 2.3 mmol) in IPA (6.4 mL) was bubbled HCl (gas) for 10 min. The reaction mixture was sealed then heated at 90°C for 15 h. The reaction mixture was cooled to 20°C, filtered and
10 rinsed with cold IPA to give the title compound (455 mg, 1.6 mmol) as an off-white solid: MS (ES) 255.1 (M+H).

EXAMPLE 27

8-Bromo-6-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride

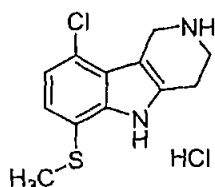
15 [00165] **Step A.** A solution of sodium nitrite (0.70 g, 10.2 mmol) and H₂O (2.1 mL) was added dropwise at 0°C to a solution of 4-bromo-2-ethylbenzenamine hydrochloride (2.0 g, 8.45 mmol) in 12N HCl (20.1 mL) and TFA (2.6 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h followed by the dropwise addition of a
20 solution of tin(II)chloride (3.53 g, 18.6 mmol) in 12N HCl (5.0 mL) and H₂O (0.7 mL) at 0°C. The reaction mixture stirred for 15h at 20°C and was filtered to give 1-(4-bromo-2-ethylphenyl)hydrazine hydrochloride as an off-white solid (2.9 g, 1.5 mmol).

[00166] **Step B.** A solution of 1-(4-bromo-2-ethylphenyl)hydrazine hydrochloride
25 (0.25 g, 1.0 mmol), 4-piperidone hydrochloride monohydrate (0.15 g, 1.0 mmol), and 12N HCl (0.25 mL, 3.0 mmol) in EtOH (3.0 mL) was stirred at 85°C for 90min. The

reaction mixture was filtered and rinsed with cold EtOH to obtain the title compound (0.12g, 0.37 mmol) as a white solid: MS (ES) 279.0 (M+H).

EXAMPLE 28

5 **9-Chloro-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
hydrochloride**

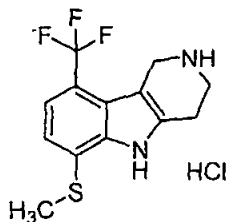


- [00167] **Step A.** A solution of sodium nitrite (2.38 g, 34.6 mmol) and H₂O (2.28 mL) was added dropwise at 0°C to a solution of 5-chloro-2-(methylthio)benzenamine (5.0 g, 28.8 mmol) in 12N HCl (68.6 mL) and TFA (8.7 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h followed by the dropwise addition of a solution of tin(II)chloride (12.0 g, 63.4 mmol) in 12N HCl (17.2 mL) and H₂O (2.3 mL) at 0°C. The reaction mixture stirred for 15h at 20°C and was filtered to give 1-(5-chloro-2-(methylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride as a white solid.
- 10 [00168] **Step B.** A solution of 1-(5-chloro-2-(methylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (0.80 g, 3.55 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (0.55 g, 3.55 mmol) in EtOH (10 mL) was reacted in a microwave reactor at 180°C for 30min. The reaction mixture was filtered to obtain the title compound (0.63 g, 2.18 mmol): MS (ES) 253.01 (M+H).

20

EXAMPLE 29

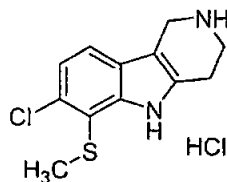
**6-Methylsulfanyl-9-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
hydrochloride**



[00169] **Step A.** A solution of sodium nitrite (1.8 g, 25.9 mmol) and H₂O (5.4 mL) was added dropwise at 0°C to a solution of 2-chloro-5-methylbenzenamine (4.5 g, 21.6 mmol) in 12N HCl (51.4 mL) and TFA (6.5 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h followed by the dropwise addition of a solution of tin(II)chloride
5 (9.0 g, 47.5 mmol) in 12N HCl (12.9 mL) and H₂O (1.7 mL) at 0°C. The reaction mixture stirred for 15h at 20°C and was filtered to give 1-(2-chloro-5-methylphenyl)hydrazine hydrochloride as an off-white solid (5.19 g, 20.0 mmol).

[00170] **Step B.** A solution of 1-(2-chloro-5-methylphenyl)hydrazine hydrochloride (0.17 g, 0.67 mmol), 4-piperidone hydrochloride monohydrate (0.10 g, 0.67 mmol), and 12N HCl (0.17 mL, 2.0 mmol) in EtOH (2.0 mL) was reacted in a
10 microwave reactor at 185°C for 30min. The reaction mixture was filtered and rinsed with cold EtOH to obtain the title compound (50.5 mg, 0.16 mmol): MS (ES) 287.14 (M+H).

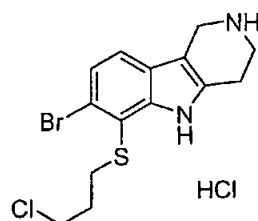
15

EXAMPLE 30**7-Chloro-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride**

[00171] **Step A.** 1-(3-Chloro-2-(methylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride was prepared as a white solid (15.1 g, 67 mmol) by following the procedures of example
20 14 Step A from 3-chloro-2-(methylthio)benzenamine (11.6 g, 67.1 mmol), sodium nitrite (5.6 g, 67 mmol), SnCl₂ (25.4 g, 134 mmol), 12N HCl (242 mL + 121 mL) and H₂O (10 mL).

[00172] **Step B.** The mixture of 1-(3-chloro-2-(methylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (15.1 g, 67 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (10.3
25 mg, 67 mmol) in CF₃CH₂OH (300 mL) was refluxed for 30 min. To the reaction mixture was added 12 N HCl (5 mL, 60 mmol). The reaction mixture was refluxed for 15h, cooled to 20°C, filtered and washed with CF₃CH₂OH to give the title compound (16.4 g, 58 mmol) as a white solid: MS (ES) 253.1 (M+H).

EXAMPLE 31

7-Bromo-6-(3-chloropropylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
hydrochloride

[00173] Step A. To a solution of 1-bromo-2-chloro-3-nitrobenzene (750 mg, 3.2 mmol) and 3-chloropropane-1-thiol (354 mg, 3.2 mmol) in THF (6.4 mL) was added KOH (270 mg, 4.8 mmol). The reaction mixture was heated at 45°C for 3 days and cooled to 20°C. The reaction mixture was chromatographed in silica gel to give (2-bromo-6-nitrophenyl)(3-chloropropyl)sulfane (714 mg, 2.3 mmol).

[00174] Step B. To a solution of (2-bromo-6-nitrophenyl)(3-chloropropyl)sulfane (714 mg, 2.3 mmol) in MeOH (10 mL) was added Pd(OH)₂ (20%, 100 mg). The reaction mixture was stirred for 3 days under H₂ (50 psi) for 3 days then filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was dissolved in Et₂O. To the solution was added excess HCl (1M in Et₂O) to form white precipitate. The solid was filtered and washed with Et₂O to give 3-bromo-2-(3-chloropropylthio)benzenamine (646 mg, 2.3 mmol)

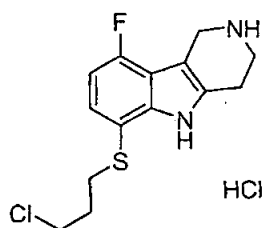
[00175] Step C. 1-(3-Bromo-2-(3-chloropropylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (672 mg, 2.0 mmol) was prepared as a white solid by following the procedures of example 14 Step A from 3-bromo-2-(3-chloropropylthio)benzenamine (646 mg, 2.3 mmol), sodium nitrite (190 mg, 2.7 mmol), SnCl₂ (960 mg, 5.1 mmol), 12N HCl (5.3 mL + 1.5 mL), and H₂O (0.8 mL).

[00176] Step D. The mixture of 1-(3-bromo-2-(3-chloropropylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (500 mg, 1.5 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (230 mg, 1.5 mmol) in CF₃CH₂OH (4 mL) was heated at 80°C for 30 min. To the reaction mixture was added 12N HCl (0.3 mL). The reaction mixture was heated at 80°C for 5h, cooled to 20°C, filtered and

washed with IPA to give the title compound (549 mg, 1.4 mmol) as a white solid: MS (ES) 359.0 (M+H).

EXAMPLE 32

5 **6-(3-Chloropropylthio)-9-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
hydrochloride**



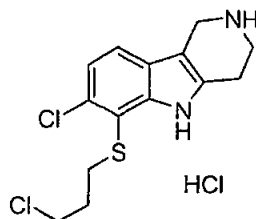
[00177] **Step A.** (3-Chloropropyl)(4-fluoro-2-nitrophenyl)sulfane (1.3 g, 5.2 mmol) was prepared by following the procedures of example 31 Step A from 1,4-difluoro-2-nitrobenzene (980 mg, 6.15 mmol), 3-chloropropane-1-thiol (680 mg, 6.15 mmol), KOH (517 mg, 9.2 mmol) and THF (13 mL).

[00178] **Step B.** 2-(3-Chloropropylthio)-5-fluorobenzenamine hydrochloride (1.26 g, 4.9 mmol) was prepared by following the procedures of example 31 Step B from (3-chloropropyl)(4-fluoro-2-nitrophenyl)sulfane (1.3 g, 5.2 mmol), Pd(OH)₂ (20%, 200 mg) and MeOH (20 mL).

[00179] **Step C.** 1-(2-(3-Chloropropylthio)-5-fluorophenyl)hydrazine hydrochloride (1.25g, 4.6 mmol) was prepared as a white solid by following the procedures of example 14 Step A from 2-(3-chloropropylthio)-5-fluorobenzenamine hydrochloride (1.26 g, 4.9 mmol) sodium nitrite (380 mg, 5.5 mmol), SnCl₂ (1.92 g, 10.1 mmol), 12N HCl (12 mL + 3.0 mL), and H₂O (1.6 mL).

[00180] **Step D.** The mixture of 1-(2-(3-chloropropylthio)-5-fluorophenyl)hydrazine hydrochloride (1.25g, 4.6 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (707 mg, 4.6 mmol) in CF₃CH₂OH (14 mL) was refluxed for 2h. To the reaction mixture was added 12 N HCl (0.8 mL, 9.6 mmol). The reaction mixture was refluxed for 15h, cooled to 20°C, filtered and washed with CF₃CH₂OH to give the title compound (1.07 g, 3.2 mmol) as a white solid: MS (ES) 299.1 (M+H).

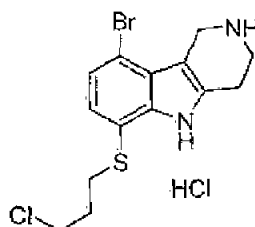
EXAMPLE 33

7-Chloro-6-(3-chloropropylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride

- 5 [00181] **Step A.** (2-Chloro-6-nitrophenyl)(3-chloropropyl)sulfane (1.09 g, 4.1 mmol) was prepared by following the procedures of example 31 Step A from 1,2-dichloro-3-nitrobenzene (1.12 g, 5.9 mmol), 3-chloropropane-1-thiol (652 mg, 5.9 mmol), KOH (517 mg, 9.2 mmol) and THF (13 mL).
- 10 [00182] **Step B.** 3-Chloro-2-(3-chloropropylthio)benzenamine hydrochloride (845 mg, 3.1 mmol) was prepared by following the procedures of example 31 Step B from (2-chloro-6-nitrophenyl)(3-chloropropyl)sulfane (1.09 g, 4.1 mmol) (20%, 180 mg) and MeOH (18 mL).
- 15 [00183] **Step C.** 1-(3-Chloro-2-(3-chloropropylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (877 mg, 3.05 mmol) was prepared as a white solid by following the procedures of example 14 Step A from 3-chloro-2-(3-chloropropylthio)benzenamine hydrochloride (845 mg, 3.1 mmol) sodium nitrite (255 mg, 3.7 mmol), SnCl₂ (1.29 g, 6.8 mmol), 12N HCl (8 mL + 2.0 mL), and H₂O (1.2 mL).
- 20 [00184] **Step D.** The mixture of 1-(3-chloro-2-(3-chloropropylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (877 mg, 3.05 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (469 mg, 3.05 mmol) in CF₃CH₂OH (8 mL) was refluxed for 2h. To the reaction mixture was added 12 N HCl (0.8 mL, 9.6 mmol). The reaction mixture was refluxed for 24h, cooled to 20°C, filtered and washed with CF₃CH₂OH to give the title compound (879 mg, 2.5 mmol) as a white solid: MS (ES) 315.0 (M+H).

22

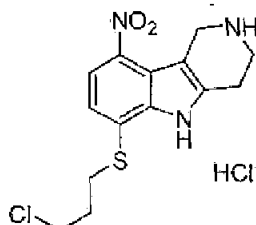
EXAMPLE 34

**9-Bromo-6-(3-chloropropylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
hydrochloride**

- 5 [00185] **Step A.** (4-Bromo-2-nitrophenyl)(3-chloropropyl)sulfane (1.5 g, 4.8 mmol) was prepared by following the procedures of example 31 Step A from 1,4-dibromo-2-nitrobenzene (1.73 g, 6.15 mmol), 3-chloropropane-1-thiol (680 mg, 6.15 mmol), KOH (517 mg, 9.2 mmol) and THF (13 mL).
- [00186] **Step B.** 5-Bromo-2-(3-chloropropylthio)benzenamine hydrochloride (1.14 g, 3.6 mmol) was prepared by following the procedures of example 31 Step B from 10 (4-bromo-2-nitrophenyl)(3-chloropropyl)sulfane (1.4 g, 4.5 mmol), Pd(OH)₂ (20%, 200 mg) and MeOH (20 mL).
- [00187] **Step C.** 1-(5-Bromo-2-(3-chloropropylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (1.19g, 3.6 mmol) was prepared as a white solid by following the 15 procedures of example 14 Step A from 5-Bromo-2-(3-chloropropylthio)benzenamine hydrochloride (1.14 g, 3.6 mmol), sodium nitrite (298 mg, 4.3 mmol), SnCl₂ (1.33 g, 7.0 mmol), 12N HCl (8.2 mL + 2.2 mL), and H₂O (1.2 mL).
- [00188] **Step D.** The mixture of 1-(5-bromo-2-(3-chloropropylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (1.19g, 3.6 mmol) and 4-piperidone 20 hydrochloride monohydrate (553 mg, 3.6 mmol) in CF₃CH₂OH (10 mL) was refluxed for 3h. To the reaction mixture was added 12 N HCl (0.6 mL, 7.2 mmol). The reaction mixture was refluxed for 15h, cooled to 20°C, filtered and washed with CF₃CH₂OH to give the title compound (927 mg, 2.3 mmol) as a white solid: MS (ES) 359.0 (M+H).

25

EXAMPLE 35

6-(3-Chloropropylthio)-9-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
hydrochloride

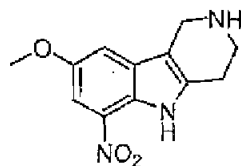
5 [00189] Step A. To a solution of 2-fluoro-5-nitrobenzenamine (500 mg, 3.2 mmol) and 3-chloropropane-1-thiol (354 mg, 3.2 mmol) in DME (6.4 mL) was added KOH (270 mg, 4.8 mmol). The reaction mixture was heated at 45°C for 3 days and cooled to 20°C. The reaction mixture was chromatographed in silica gel (3% MeOH/CH₂Cl₂) to give the 2-(3-chloropropylthio)-5-nitrobenzenamine (130 mg, 0.53 mmol).

10 [00190] Step B. 1-(2-(3-chloropropylthio)-5-nitrophenyl)hydrazine hydrochloride (100 mg, 0.34 mmol) was prepared as a white solid by following the procedures of example 14 Step A from 2-(3-chloropropylthio)-5-nitrobenzenamine (100 mg, 0.44 mmol), sodium nitrite (34 mg, 0.49 mmol), SnCl₂ (156 mg, 0.82 mmol), 12N HCl (1.5 mL) and H₂O (0.1 mL).

15 [00191] Step C. The mixture of 1-(2-(3-chloropropylthio)-5-nitrophenyl)hydrazine hydrochloride (100 mg, 0.34 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (58 mg, 0.38 mmol) in CF₃CH₂OH (1 mL) was heated at 87°C for 30 min. To the reaction mixture was added 12 N HCl (3 mL). The reaction mixture was refluxed for 20 1h, cooled to 20°C, filtered and washed with IPA to give the title compound (78 mg, 0.24 mmol) as a white solid: MS (ES) 326.1 (M+H).

EXAMPLE 36

8-Methoxy-6-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



25

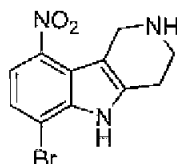
[00192] **Step A.** (4-Methoxy-2-nitro-phenyl)-hydrazine hydrochloride (560 mg, 2.55 mmol) was prepared as a white solid by following the procedures of example 14 Step A from 4-methoxy-2-nitrobenzenamine (525 mg, 3.1 mmol), sodium nitrite (235 mg, 3.4 mmol), SnCl_2 (1.06 g, 5.6 mmol), 12N HCl (6.5 mL) and H_2O (1.0 mL).

- 5 [00193] **Step B.** The title compound (220 mg, 0.89 mmol) was prepared as a yellow solid by following the procedures of example 34 Step C followed by basic work up from (4-methoxy-2-nitro-phenyl)-hydrazine hydrochloride (560 mg, 2.55 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (400 mg, 2.6 mmol) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (7 mL): MS (ES) 248.1 (M+H).

10

EXAMPLE 37

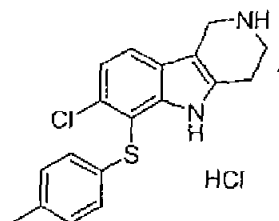
6-Bromo-9-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



- 15 [00194] **Step A.** 1-(2-Bromo-5-nitrophenyl)hydrazine (650 mg 2.43 mmol) was prepared as a white solid by following the procedures of example 14 Step A from 2-bromo-5-nitrobenzenamine (651 mg, 3.0 mmol), sodium nitrite (250 mg, 3.6 mmol), SnCl_2 (1.25 g, 6.6 mmol), 12N HCl (7.5 mL) and H_2O (1.1 mL).

- 20 [00195] **Step B.** The title compound (215 mg, 0.73 mmol) was prepared as a yellow solid by following the procedures of example 34 Step C followed by basic work up from 1-(2-bromo-5-nitrophenyl)hydrazine (650 mg 2.43 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (373 mg, 2.43 mmol) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (7 mL): MS (ES) 296.0 (M+H).

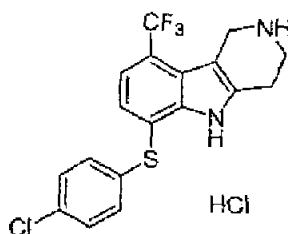
EXAMPLE 38

**7-Chloro-6-(p-tolylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
hydrochloride**

- 5 [00196] **Step A.** 1-(3-Chloro-2-(p-tolylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (253 mg, 0.85 mmol) was prepared by following the procedures of example 14 Step A from 3-chloro-2-(p-tolylthio)benzenamine (250 mg, 1.0 mmol), sodium nitrite (82 mg, 1.2 mmol), SnCl_2 (372 mg, 1.9 mmol), 12N HCl (4.0 mL + 1.5 mL), and H_2O (0.4 mL).
- 10 [00197] **Step B.** The mixture of 1-(3-chloro-2-(p-tolylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (85 mg, 0.28 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (44 mg, 0.28 mmol) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1.0 mL) was heated at 80°C for 15h, cooled to 20°C , filtered and washed with IPA to give the title compound (61 mg, 0.17 mmol) as a light tan solid: MS (ES) 329.1 (M+H).

15

EXAMPLE 39

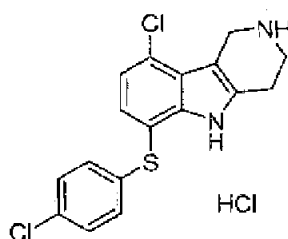
6-(4-Chlorophenylthio)-9-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride

- 20 [00198] **Step A.** 1-(2-(4-Chlorophenylthio)-5-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine hydrochloride (468 mg, 1.3 mmol) was prepared by following the procedures of example 14 Step A from 2-(4-chlorophenylthio)-5-(trifluoromethyl)benzenamine (500 mg, 1.7 mmol), sodium nitrite (141 mg, 2.1 mmol), SnCl_2 (646 mg, 3.4 mmol), 12N HCl (6.8 mL + 2.5 mL) and H_2O (0.7 mL).

[00199] **Step B.** The title compound (114 mg, 0.27 mmol) was prepared by following the procedure of example 38 step B from 1-(2-(4-chlorophenylthio)-5-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine hydrochloride (150 mg, 0.42 mmol), 4-piperidone hydrochloride monohydrate (65 mg, 0.42 mmol) and $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1.5 mL) as a light orange solid; MS (ES) 383.1 (M+H).

EXAMPLE 40

9-Chloro-6-(4-chlorophenylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride



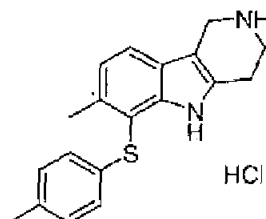
10

[00200] **Step A.** 1-(5-Chloro-2-(4-chlorophenylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (452 mg, 1.4 mmol) was prepared by following the procedures of example 14 Step A from 5-chloro-2-(4-chlorophenylthio)benzenamine (400 mg, 1.5 mmol), sodium nitrite (125 mg, 1.8 mmol), SnCl_2 (570 mg, 3.0 mmol), 12N HCl (5.0 mL + 2.5 mL) and H_2O (0.7 mL).

[00201] **Step B.** The title compound (97 mg, 0.25 mmol) was prepared by following the procedure of example 38 step B from 1-(5-chloro-2-(4-chlorophenylthio)phenyl) hydrazine hydrochloride (150 mg, 0.47 mmol), 4-piperidone hydrochloride monohydrate (72 mg, 0.47 mmol) and $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1.0 mL) as a light tan solid; MS (ES) 349.0 (M+H).

20

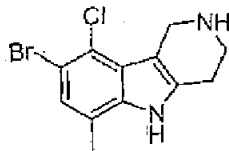
EXAMPLE 41

7-Methyl-6-(p-tolylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole
hydrochloride

- 5 [00202] **Step A.** A mixture of 2-chloro-1-methyl-3-nitrobenzene (2.75 g, 16.1 mmol), 4-methylbenzenethiol (2.0g, 16.1 mmol), NaH (968 mg (60%), 24.2) in anhydrous THF (30 mL) was stirred for 24h at 20°C. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give crude (2-methyl-6-nitrophenyl)(p-tolyl)sulfane (3.8 g, 14.7 mmol) which was used directly for the
- 10 subsequent step.
- [00203] **Step B.** 3-Methyl-2-(p-tolylthio)benzenamine hydrochloride (380 mg, 1.43 mmol) was prepared by following the procedures of example 31 Step B from (2-methyl-6-nitrophenyl)(p-tolyl)sulfane (518 mg, 2.0 mmol), Pd(OH)₂ (20%, 125 mg) and EtOH (100 mL).
- 15 [00204] **Step C.** 1-(3-Methyl-2-(p-tolylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (308 mg, 1.1 mmol) was prepared as a white solid by following the procedures of example 14 Step A from 3-methyl-2-(p-tolylthio)benzenamine hydrochloride (380 mg, 1.43 mmol), sodium nitrite (148 mg, 2.2 mmol), SnCl₂ (545 mg, 2.9 mmol), 12N HCl (5.0 mL + 2.5 mL), and H₂O (0.7 mL).
- 20 [00205] **Step D.** The mixture of 1-(3-methyl-2-(p-tolylthio)phenyl)hydrazine hydrochloride (308 mg, 1.1 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (169 mg, 1.1 mmol) in CF₃CH₂OH (4 mL) was refluxed for 1h. To the reaction mixture was added 12 N HCl (1.5 mL, 18 mmol). The reaction mixture was refluxed for 15h, cooled to 20°C, filtered and washed with Et₂O to give the title compound (152 mg,
- 25 0.44mmol) as an off-white solid: MS (ES) 309.1 (M+H).

EXAMPLE 42

8-Bromo-9-chloro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



[00206] Step A. To a solution of 9-chloro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (0.47 g, 1.8 mmol) in THF (7.3 mL) was added Et₃SiH (1.1 g, 9.1 mmol) at 20°C and was stirred for 18h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and washed with hexanes to obtain *cis*-9-chloro-6-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (1.1 g, 3.3 mmol).

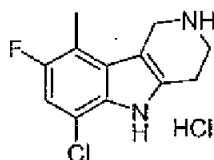
[00207] Step B. To a solution of *cis*-9-chloro-6-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (1.1 g, 3.2 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.76 g, 3.5 mmol) in 1,4-dioxane (30.0 mL) was added 1N NaOH (9.4 mL, 9.4 mmol) at 20°C and stirred for 3h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, residue dissolved in diethyl ether, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain *cis*-9-chloro-6-methyl-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.81 g, 1.5 mmol).

[00208] Step C. To a solution of *cis*-9-chloro-6-methyl-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.2 g, 0.62 mmol) in DMF (1 mL) was added a solution of NBS (0.08 g, 0.50 mmol) in DMF (0.6 mL) dropwise at 0°C. The reaction mixture stirred for 30min at 0°C, then quenched with H₂O and extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with 1N NaOH, brine, and dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed in silica gel column (Hex/EtOAc 70%) to obtain *cis*-8-bromo-9-chloro-6-methyl-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.16 g, 0.4 mmol).

[00209] Step D. To a degassed solution of *cis*-8-bromo-9-chloro-6-methyl-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester (48.3 mg, 0.12 mmol) and potassium carbonate (49.8 mg, 0.36 mmol) in DMF (2.4 mL) was added diethyl zinc (0.22 mL, 0.24 mmol) and [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (4.9 mg, 6.0 μmol). The

reaction mixture stirred at 80°C for 15h followed by dilution with diethyl ether and extraction with H₂O. The combined organic solution was washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain a mixture of recovered starting material and oxidation product. To this mixture obtained (44.2 mg, 0.11 mmol) at 20°C was added 20%TFA/CH₂Cl₂ (0.93 mL) and stirred for 30min, concentrated *in vacuo* to an amber oil (62.4 mg, 0.21 mmol), which was purified via HPLC (MeOH/H₂O) to obtain the title compound (4.9 mg, 0.02 mmol): MS (ES) 299.1 (M+H).

10

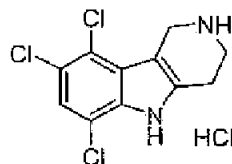
EXAMPLE 43**6-Chloro-8-fluoro-9-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride**

[00210] **Step A.** A solution of sodium nitrite (1.1 g, 15.9 mmol) and H₂O (3.3 mL) was added dropwise at 0°C to a solution of 2-chloro-4-fluoro-5-methylbenzenamine (2.1 g, 13.2 mmol) in 12N HCl (31.4 mL) and TFA (4.0 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h followed by the dropwise addition of a solution of tin(II)chloride (5.5 g, 29.1 mmol) in 12N HCl (7.9 mL) and H₂O (1.0 mL) at 0°C. The reaction mixture stirred for 15h at 20°C and was filtered to give 1-(2-chloro-4-fluoro-5-methylphenyl)hydrazine hydrochloride (2.7 g, 12.8 mmol).

[00211] **Step B.** A solution of 1-(2-chloro-4-fluoro-5-methylphenyl)hydrazine (0.49 g, 2.8 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (0.43 g, 2.8 mmol) in TFE (1.14 mL) was stirred at 65°C for 15h to form 1-(2-chloro-4-fluoro-5-methylphenyl)-2-(piperidin-4-ylidene)hydrazine hydrochloride, observed by LCMS: MS (ES) 256.22 (M+H). The reaction mixture continued stirring at 65°C for an additional 15h following the addition of 12N HCl (0.7 mL, 8.4 mmol). The reaction mixture was cooled and filtered to obtain the title compound as a beige solid (0.49 g, 1.8 mmol): MS (ES) 239.2 (M+H).

EXAMPLE 44

6,8,9-Trichloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride



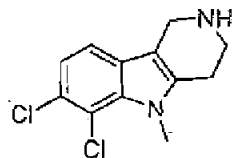
[00212] **Step A.** A solution of sodium nitrite (0.91 g, 13.2 mmol) and H₂O (2.7 mL) was added dropwise at 0°C to a solution of 2,4,5-trichlorobenzeneamine (2.2 g, 11.0 mmol) in 12N HCl (26.3 mL) and TFA (3.3 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h followed by the dropwise addition of a solution of tin(II)chloride (4.6 g, 24.3 mmol) in 12N HCl (6.6 mL) and H₂O (0.9 mL) at 0°C. The reaction mixture stirred for 15h at 20°C and was filtered to give 1-(2,4,5-trichlorophenyl)hydrazine hydrochloride (2.4 g, 9.7 mmol).

[00213] **Step B.** A solution of 1-(2,4,5-trichlorophenyl)hydrazine hydrochloride (1.0 g, 4.0 mmol) and 4-piperidone hydrochloride monohydrate (0.62 g, 4.0 mmol) in EtOH (11.9 mL) was stirred at 75°C for 3.5h, cooled to 20°C and filtered to give 1-(piperidin-4-ylidene)-2-(2,4,5-trichlorophenyl) hydrazine hydrochloride as an off-white solid (0.74 g, 2.3 mmol).

[00214] **Step C.** 12N HCl (0.2 mL, 2.3 mmol) was added to a solution of 1-(piperidin-4-ylidene)-2-(2,4,5-trichlorophenyl)hydrazine hydrochloride (0.25 g, 0.76mmol) in TFE (2.2 mL) and was reacted in a microwave reactor at 170°C for 30min. The reaction mixture was cooled and filtered to obtain the title compound (97.3 mg, 0.31 mmol) as a tan solid: MS (ES) 275.08 (M+H).

EXAMPLE 45

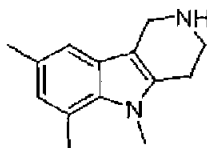
6,7-Dichloro-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



[00215] **Step A.** To a solution of 6,7-dichloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrotri-fluoroacetate (180 mg, 0.53 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate

- (128 mg, 0.59 mmol) in 1,4-dioxane (5.0 mL) was added 1N NaOH (1.6 mL, 1.6 mmol) at 20°C and stirred for 5h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and residue was extracted with Et₂O. The combined organic layer was washed successively with H₂O, 1N HCl, H₂O, sat. NaHCO₃ aq. solution, and brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain 6,7-dichloro-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (183 mg, 0.53 mmol) as a off-white solid.
- [00216] **Step B.** To a solution of 6,7-dichloro-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (183 g, 0.53 mmol) in DME (3.0 mL) was added crushed KOH (150 mg, 2.7 mmol) and MeI (753 g, 5.3 mmol) at 20°C. The reaction mixture stirred at 95°C for 3h, cooled, diluted with H₂O, and extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed in silica gel (Hex/EtOAc 9/1) to obtain 6,7-dichloro-5-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (133 mg, 0.37 mmol) as a light yellow solid.
- [00217] **Step C.** To a solution of 6,7-dichloro-5-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (130 mg, 0.37 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added TFA (0.4 mL). The reaction mixture was stirred for 1h at 20°C, then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in H₂O and basified with 1N NaOH to pH>12, extracted with CHCl₃. The combined organic solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain the title compound (82 mg, 0.32 mmol) as a light tan solid; MS (ES) 255.1 (M+H).

25

EXAMPLE 46**5,6,8-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole**

- [00218] **Step A.** To a solution of 6,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (0.39 g, 1.6 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.39 g, 1.8

8*

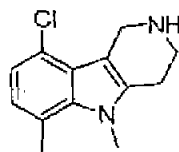
mmol) in 1,4-dioxane (15.6 mL) was added 1N NaOH (4.9 mL, 4.9 mmol) at 20°C and stirred for 5h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, residue solubilized in EtOAc, Et₂O, and H₂O, washed organic phase with H₂O, 1N HCl, H₂O, sat. NaHCO₃ aq. solution, and brine. The organic phase was dried over MgSO₄,
5 filtered and concentrated *in vacuo* to obtain 6,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow solid (0.40g, 1.34 mmol).

[00219] Step B. To a solution of 6,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.37 g, 1.2 mmol) in DME (6.9 mL) was
10 added crushed KOH (0.34 g, 6.1 mmol) and MeI (1.7 g, 12.2 mmol) at 20°C. The reaction mixture stirred at 85°C for 30min, cooled, diluted with H₂O, and extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with H₂O and brine and dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed in silica gel column (Hex/EtOAc gradient 95-90%) to obtain 5,6,8-
15 trimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.29 g, 0.76 mmol), as a white solid.

[00220] Step C. To 5,6,8-trimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.29 g, 0.75 mmol) at 0°C was added
20 20% TFA/CH₂Cl₂ (7.9 ml) and stirred for 80min. Stirred for an additional 1h at 20°C, concentrated *in vacuo* to brown solid (0.4g, 1.0 mmol), 175.0mg of which was purified via HPLC (MeOH/H₂O) to obtain the title compound (108.7 mg, 0.3 mmol): MS (ES) 215.2 (M+H).

EXAMPLE 47

25 9-Chloro-5,6-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



[00221] Step A. To a solution of 9-chloro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (0.2 g, 0.78 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.19 g, 0.9 mmol) in 1,4-dioxane (7.4 mL) was added 1N NaOH (2.3 ml, 2.3 mmol) at 20°C and

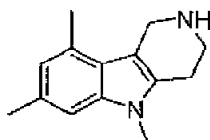
stirred for 3.5h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, residue solubilized in EtOAc, Et₂O, and H₂O, washed organic phase with H₂O, 1N HCl, H₂O, sat. NaHCO₃ aq. solution, and brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain 9-chloro-6-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow solid (0.24g, 0.76 mmol).

[00222] **Step B.** To a solution of 9-chloro-6-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.24 g, 0.76 mmol) in DME (4.3 ml) was added crushed KOH (0.21 g, 3.8 mmol) and MeI (1.1 g, 7.6 mmol) at 20°C. The reaction mixture stirred at 85°C for 4h, cooled, diluted with H₂O, and extracted with Et₂O. The combined organic solution was washed with H₂O and brine and dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain 9-chloro-5,6-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester as a pale yellow solid (0.25, 0.73 mmol).

[00223] **Step C.** To 9-chloro-5,6-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.25 g, 0.73 mmol) at 0°C was added 20%TFA/CH₂Cl₂ (7.7 ml) and stirred for 10min. Stirred for an additional 50min at 20°C, concentrated *in vacuo* to a brown solid (0.34g, 0.98 mmol), 154.0mg of which was purified via HPLC (CH₃CN/H₂O) to obtain the title compound (68.7 mg, 0.20 mmol): MS (ES) 235.2 (M+H).

EXAMPLE 48

5,7,9-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



[00224] **Step A.** To a solution of 7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole (0.2 g, 0.85 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.20 g, 0.93 mmol) in 1,4-dioxane (8.1 mL) was added 1N NaOH (2.5 mL, 2.5 mmol) at 20°C and stirred for 2h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, residue solubilized in EtOAc, Et₂O, and H₂O, washed organic phase with H₂O, 1N HCl, H₂O, sat. NaHCO₃ aq. solution, H₂O, and brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in*

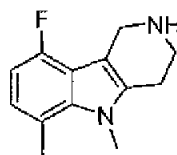
vacuo to obtain 7,9-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.24g, 0.76 mmol) as a white solid.

[00225] **Step B.** To a solution of 7,9-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.23 g, 0.75 mmol) in DME (4.3 mL) was added crushed KOH (0.21 g, 3.8 mmol) and MeI (1.1 g, 7.6 mmol) at 20°C. The reaction mixture stirred at 85°C for 4.5h, cooled, diluted with H₂O, and extracted with Et₂O. The combined organic solution was washed with H₂O and brine and dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain 5,7,9-trimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.24, 0.75 mmol) as a pale yellow solid.

[00226] **Step C.** To 5,7,9-trimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.24 g, 0.75 mmol) at 0°C was added 20%TFA/CH₂Cl₂ (7.9 mL) and stirred for 10min. Stirred for an additional 50min at 20°C, concentrated *in vacuo* to a brown solid (0.41 g, 1.2 mmol), 217.0mg of which was purified via HPLC (CH₃CN/H₂O) to obtain the title compound (91.7 mg, 0.28 mmol): MS (ES) 215.3 (M+H).

EXAMPLE 49

9-Fluoro-5,6-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



[00227] **Step A.** To a solution of 9-fluoro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (0.2 g, 0.7 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.17 g, 0.8 mmol) in 1,4-dioxane (6.9 mL) was added 1N NaOH (2.2 mL, 2.2 mmol) at 20°C and stirred for 1h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, residue solubilized in EtOAc, Et₂O, and H₂O, washed organic phase with H₂O, 1N HCl, H₂O, sat. NaHCO₃ aq. solution, H₂O, and brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain 9-fluoro-6-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester as an orange solid (0.23 g, 0.7 mmol).

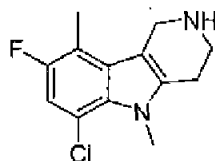
[00228] **Step B.** To a solution of 9-fluoro-6-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.23 g, 0.7 mmol) in DME (3.9 mL) was added crushed KOH (0.19 g, 3.5 mmol) and MeI (0.98 g, 6.9 mmol) at 20°C. The reaction mixture stirred at 85°C for 6h, cooled, diluted with H₂O, and extracted with Et₂O. The combined organic solution was washed with H₂O and brine and dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain 9-fluoro-5,6-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow oil. (0.21 g, 0.6 mmol).

[00229] **Step C.** To 9-fluoro-5,6-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.21 g, 0.6 mmol) at 0°C was added 20%TFA/CH₂Cl₂ (6.3 ml) and stirred for 10min. Stirred at 20°C for an additional 1h, concentrated *in vacuo* to a brown-green solid (0.26 g, 0.7 mmol), 260.0mg of which was purified via HPLC (MeOH/H₂O) to obtain the title compound (56.7 mg, 0.2 mmol): MS (ES) 252.98 (M+H).

15

EXAMPLE 50

6-Chloro-8-fluoro-5,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole



[00230] **Step A.** To a solution of 6-chloro-8-fluoro-9-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (0.2 g, 0.7 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.17 g, 0.8 mmol) in 1,4-dioxane (6.9 mL) was added 1N NaOH (2.2 ml, 2.2 mmol) at 20°C and stirred for 1h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, residue solubilized in EtOAc, Et₂O, and H₂O, washed organic phase with H₂O, 1N HCl, H₂O, sat. NaHCO₃ aq. solution, H₂O, and brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain 6-chloro-8-fluoro-9-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester as an orange solid (0.23g, 0.7 mmol).

25

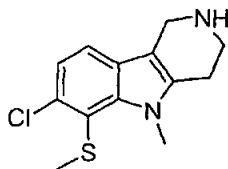
[00231] **Step B.** To a solution of 6-chloro-8-fluoro-9-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.23 g, 0.7 mmol) in DME (3.9

mL) was added crushed KOH (0.19 g, 3.5 mmol) and MeI (0.98 g, 6.9 mmol) at 20°C. The reaction mixture stirred at 85°C for 6h, cooled, diluted with H₂O, and extracted with Et₂O. The combined organic solution was washed with H₂O and brine and dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to obtain 6-chloro-8-fluoro-5,9-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow oil. (0.21 g, 0.6 mmol).

[00232] **Step C.** To 6-chloro-8-fluoro-5,9-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.21 g, 0.6 mmol) at 0°C was added 20%TFA/CH₂Cl₂ (6.3 mL) and stirred for 10min. Stirred for an additional 1h at 20°C, concentrated *in vacuo* to brown-green solid (0.26g, 0.7 mmol), 260.0mg of which was purified via HPLC (MeOH/H₂O) to obtain the title compound (56.7 mg, 0.2 mmol): MS (ES) 252.98 (M+H).

EXAMPLE 51

15 **7-Chloro-5-methyl-6-(methylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole**



[00233] **Step A.** 7-Chloro-6-methylsulfanyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (388 mg, 1.1 mmol) was prepared by following the procedures of example 49 Step A from 7-chloro-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride (example 30, 333 mg, 1.15 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (280 mg, 1.27 mmol), 1N NaOH (3.5 mL, 3.5 mmol) 1,4-dioxane (11 mL).

[00234] **Step B.** 7-Chloro-5-methyl-6-methylsulfanyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (330 mg, 0.9 mmol) was prepared by following the procedures of example 49 Step B from 7-chloro-6-methylsulfanyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (370 mg, 1.05 mmol), MeI (1.55 g, 10.5 mmol), KOH (294 mg, 5.25 mmol) and DME (6.0 mL).

92

[00235] Step C. The title compound (213 mg, 0.8 mmol) was prepared by following the procedures of example 49 Step C from 7-chloro-5-methyl-6-methylsulfanyl-1,3,4,5-tetrahydro-pyrido[4,3-b]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (330 mg, 0.9 mmol) and 20%TFA/CH₂Cl₂ (8.0 ml) as a yellow solid: MS (ES) 5 267.1 (M+H).

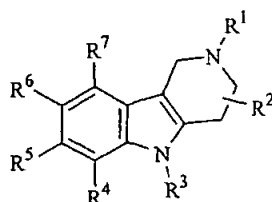
[00236] While it is apparent that the embodiments of the application herein disclosed are well suited to fulfill the objectives stated above, it will be appreciated that numerous modifications and other embodiments may be implemented by those 10 skilled in the art, and it is intended that the appended claims cover all such modifications and embodiments that fall within the true spirit and scope of the present application.

[00237] A number of references have been cited and the entire disclosures of which are incorporated herein by reference.

93

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug or a solvate or a stereoisomer thereof according to Formula I



I

wherein

R^1 is selected from the group consisting of H, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl substituted with 0-3 R^9 , C_{2-4} alkenyl substituted with 0-2 R^9 , C_{2-4} alkynyl substituted with 0-2 R^9 ,

10 R^2 and R^3 are independently selected from the group consisting of H and C_1 - C_4 alkyl substituted with 0-3 R^9 .

R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{14}C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-S(O)R^{12}$,
 15 $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}S(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{15}$, $-NR^{12}C(O)OR^{15}$, $-NR^{12}C(O)NHR^{15}$, C_{1-6} alkyl substituted with 0-2 R^8 , C_{2-6} alkenyl substituted with 0-2 R^8 , C_{2-6} alkynyl substituted with 0-2 R^8 , C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^8 and C_{3-10} carbocyclyl substituted with 0-3 R^{33} , wherein at least two of R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are not H,

20 optionally one of R^4 and R^5 , R^5 and R^6 or R^6 and R^7 may be taken together to form a 5-10 membered carbocyclyl, a 5-10 membered heterocyclyl, a 5-7 membered aryl or a 5-7 membered heteroaryl ring;

R^8 is selected from the group consisting of halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_2CF_3$, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl,
 25 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}S(O)R^{12}$, $-NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{15}$, $-NR^{12}C(O)OR^{15}$,

-NR¹²S(O)₂R¹⁵, -NR¹²C(O)NHR¹⁵, phenyl substituted with 0-5 R³³, C₃₋₁₀ carbocyclyl substituted with 0-3 R³³, and 5-10 membered heterocyclic ring system containing from 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S substituted with 0-3 R³³;

5 R⁹ is selected from the group consisting of halo, C₁₋₃ haloalkyl, hydroxyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₆ cycloalkyl,

R¹² is selected from the group consisting of H, C₁₋₆ alkyl substituted with 0-2 R^{12a}, C₂₋₆ alkenyl substituted with 0-2 R^{12a}, C₂₋₆ alkynyl substituted with 0-2 R^{12a}, C₃₋₆ cycloalkyl substituted with 0-3 R³³, aryl substituted with 0-5 R³³, C₃₋₁₀ carbocyclyl substituted with 0-3 R³³ and 5-10 membered heterocyclic ring system containing from 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S substituted with 0-3 R³³;

R^{12a} is selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂H, -SO₂R⁴⁵, -SOR⁴⁵, -SR⁴⁵, -NR⁴⁶SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶COR⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, -SO₂NR⁴⁶R⁴⁶,
15 -CONR⁴⁶R⁴⁶, -OR⁴⁵, =O, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, phenyl substituted with 0-5 R³³, C₃₋₁₀ carbocyclyl substituted with 0-3 R³³, and 5-10 membered heterocyclic ring system containing from 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S substituted with 0-3 R³³;

R¹³ is selected from the group consisting of H, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, and
20 C₂₋₄ alkynyl;

optionally R¹² and R¹³ may be taken together to form 5-6 membered ring optionally substituted with -O- or -N(R¹⁴)- or optionally R¹² and R¹³ may be taken together to form a 9-10 membered bicyclic heterocyclic ring system containing 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S wherein the bicyclic heterocyclic ring system may be saturated, partially saturated or unsaturated and the
25 bicyclic heterocyclic ring system is substituted with 0-3 R¹⁶;

R¹⁴ is selected from the group consisting of H and C₁₋₄ alkyl;

R¹⁵ is selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, and C₂₋₄ alkynyl;

30 R¹⁶, at each occurrence, is independently selected from H, OH, halo, CN, NO₂, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₃ haloalkyl-oxy-, and C₁₋₃ alkyloxy;

R^{33} is selected from the group consisting of H, OH, halo, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -SO₂R⁴⁵, -S(=O)R⁴⁵, -SR⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, -NHC(=O)R⁴⁵, -C(=O)NR⁴⁶R⁴⁶, -C(=O)H, -C(=O)R⁴⁵, -C(=O)OR⁴⁵, -OC(=O)R⁴⁵, -OR⁴⁵, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyloxy, C₃₋₆ cycloalkyl, phenyl, aryl substituted with 0-2 R³⁴, C₁₋₆ alkyl substituted with 0-2 R³⁴ and C₂₋₆ alkenyl substituted with 0-2 R³⁴;

R^{34} , at each occurrence, is independently selected from OH, C₁₋₄ alkoxy, -SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, NR⁴⁶R⁴⁶C(=O)-, and (C₁₋₄ alkyl)CO₂-;

R^{45} is C₁₋₄ alkyl;

R^{46} , at each occurrence, is independently selected from H and C₁₋₄ alkyl;

R^{47} , at each occurrence, is independently selected from H, C₁₋₄ alkyl, -C(=O)NH(C₁₋₄ alkyl), -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -C(=O)O(C₁₋₄ alkyl), -C(=O)(C₁₋₄ alkyl) and -C(=O)H.

2. The compound according to Claim 1, wherein

R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H, halo, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OCH₃, -SCH₃, -SCF₃, -CF₂CF₃, -OR¹², -SR¹², -NR¹²R¹³, -C(O)R¹², C₁₋₆ alkyl substituted with 0-2 R⁸ and C₃₋₆ cycloalkyl substituted with 0-2 R⁸, wherein at least two of R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are not H,

optionally one of R^4 and R^5 , R^5 and R^6 or R^6 and R^7 may be taken together to form a 5-10 membered carbocyclyl, a 5-7 membered aryl or a 5-7 membered heteroaryl ring.

3. The compound according to Claim 2, wherein R^2 is H.

4. The compound according to Claim 3, wherein R^1 is H.

5. The compound according to Claim 4, wherein R^3 is H.

6. The compound according to Claim 1, wherein the compound is: 6,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6,8-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6,7-dimethyl-2,3,4,5-

- tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 7,9-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6,9-Dichloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 6,7-Dichloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 6,8-Difluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 7,8-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 8,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 7,9-Dichloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 9-Fluoro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 9-Chloro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 8-Methoxy-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 7-Chloro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 7-Chloro-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6-Bromo-9-fluoro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 6-Bromo-9-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6-Chloro-9-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 8-Bromo-6-iodo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6-Chloro-9-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 8-Fluoro-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 8-Methyl-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 8-Methoxy-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 6-Chloro-8-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 9-Methyl-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6-Methyl-7-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 8-Bromo-6-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 9-Chloro-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6-Methylsulfanyl-9-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 7-Chloro-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 7-Bromo-6-(3-chloropropylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6-(3-Chloropropylthio)-9-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 7-Chloro-6-(3-chloropropylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 9-Bromo-6-(3-chloropropylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6-(3-Chloropropylthio)-9-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 8-Methoxy-6-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 6-Bromo-9-nitro-

2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 7-Chloro-6-(p-tolylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6-(4-Chlorophenylthio)-9-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 9-Chloro-6-(4-chlorophenylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 7-Methyl-6-(p-tolylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 8-Bromo-9-chloro-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 6-Chloro-8-fluoro-9-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6,8,9-Trichloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole hydrochloride; 6,7-Dichloro-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 5,6,8-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 9-Chloro-5,6-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 5,7,9-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 9-Fluoro-5,6-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; 6-Chloro-8-fluoro-5,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole; and 7-Chloro-5-methyl-6-(methylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole.

15

7. A pharmaceutical composition, comprising:
at least one compound according Claim 1; and
at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

20

8. The pharmaceutical composition according to Claim 7, further comprising:
at least one additional therapeutic agent.

25

9. A method of treating various diseases, conditions and disorders such as, for example, metabolic diseases, which includes but is not limited to obesity, diabetes, diabetic complications, atherosclerosis, impaired glucose tolerance and dyslipidemia; eating disorders; central nervous system diseases which includes but is not limited to, anxiety, depression, obsessive compulsive disorder, panic disorder, psychosis, schizophrenia, sleep disorder, sexual disorder and social phobias; cephalic pain; migraine; and gastrointestinal disorders by administering to a mammal in need of treatment a therapeutically effective amount of a novel compound according to Claim 1.

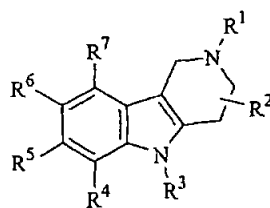
30

ABSTRACT

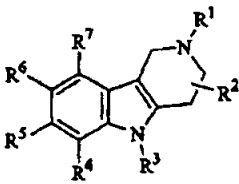
The present application describes compounds, including all pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, according to Formula I, pharmaceutical compositions, comprising at least one compound according to

5 Formula I and optionally at least one additional therapeutic agent and methods of treating various diseases, conditions and disorders associated with modulation of serotonin receptors such as, for example: metabolic diseases, which includes but is not limited to obesity, diabetes, diabetic complications, atherosclerosis, impaired glucose tolerance and dyslipidemia; central nervous system diseases which includes

10 but is not limited to, anxiety, depression, obsessive compulsive disorder, panic disorder, psychosis, schizophrenia, sleep disorder, sexual disorder and social phobias; cephalic pain; migraine; and gastrointestinal disorders using compounds according to Formula I



I

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)		
(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional	PCT	
(43) Fecha de Publicación Internacional 8 febrero 2007 (08.02.2007)		(10) Número de Publicación Internacional WO 2007/016353 A3
(51) Clasificación de patente internacional : C07D 471/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)		(84) Estados designados (a menos que se indique de otra manera para cada clase de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(21) Número de solicitud internacional: PCT/US2006/029436		
(22) Fecha de presentación internacional: 27 julio 2006 (27.07.2006)		
(25) Lenguaje de Presentación: Inglés		
(26) Lenguaje de Publicación: Inglés		
(30) Datos de prioridad: 60/703,091 28 julio 2005 (28.07.2005) US		
(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 And Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).		
(72) Inventores: y		
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): LEE, Taekyu [CA/US]; 4861 Mead Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901 (US).		
(74) Mandatario: DUNCAN, Sammy, G., Ph.D. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).		
81) Estados designados (a menos que se indique de otra manera para cada clase de protección nacional disponible): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW.		
(54) Título: TETRAHIDRO-1H-PIRIDO[4,3-B]INDOLES SUBSTITUIDOS COMO AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA		
 (I)		
(57) Resumen: La presente invención describe compuestos, incluyendo todas las sales, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos, farmacéuticamente aceptables, de conformidad con la fórmula (I), composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto de conformidad con la fórmula (I) y opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional y métodos de tratamiento de varias enfermedades, condiciones o trastornos asociados con la modulación de los receptores de serotonina tales como, por ejemplo, enfermedades metabólicas, que incluyen pero no están limitadas a la obesidad, diabetes, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, tolerancia alterada a la glucosa y dislipidemia; enfermedades del sistema nervioso central que incluyen pero no están limitadas a, la ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales y fobias sociales; dolor cefálico; migraña; y trastornos gastrointestinales, utilizando los compuestos de conformidad con la fórmula (I).		

desarrollados como fármacos anoréxicos. Los agentes liberadores de serotonina tales como fenfluramina, funcionan por el incremento de la cantidad de la serotonina presente en la sinapsis de los nervios. Estos tratamientos importantes, sin embargo, no dejan de tener efectos secundarios. Debido al mecanismo de acción de los agentes liberadores de serotonina, los mismos afectan la actividad de un número de subtipos del receptor de serotonina en una amplia variedad de órganos incluyendo aquellos no asociados con el mecanismo de acción deseado. Esta modulación no específica de la familia de serotonina de los receptores aún más probablemente desempeña un papel significativo en el perfil de los efectos secundarios. Adicionalmente, estos compuestos o sus metabolitos frecuentemente tienen una afinidad elevada hacia un número de receptores de serotonina así como a una multitud de otros neurotransmisores de monoamina y receptores perjudiciales. El retiro de algo de la reactividad cruzada del receptor podría permitir el examen y el desarrollo posible de ligandos terapéuticos potentes con un perfil mejorado de efectos secundarios.

El receptor de 5-HT_{2c} es un receptor unido a la proteína G. El mismo es expresado casi exclusivamente en el sistema nervioso central incluyendo el hipotálamo, el hipocampo, las amígdalas, el núcleo del tracto o fascículo solitario, la médula espinal, la corteza, el bulbo olfatorio,

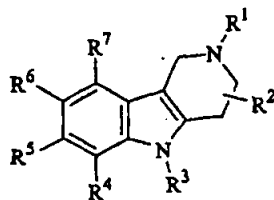
103

el área tegmental ventral (VTA) (por sus siglas en inglés), nucleus accumbens y el plexo de la coroides (Hoffman, B. y Mezey, E., FEBS Lett., 247, 1989). Existe una amplia evidencia que apoya el papel de los ligandos del receptor de 5-HT_{2c} selectivos en un número de terapias de enfermedades. Los ratones agénicos de 5-HT_{2c} desarrollan el síndrome de la obesidad de etapa tardía que no es invertido por la fenfluramina u otros agonistas de 5-HT_{2c} de actuación directa tales como mCPP (Nonogaki, K., et al., Nature Med., 4, 1998; Vickers, S., et al., Psychopharmacology, 143, 1999). La administración de los agonistas de 5-HT_{2c} selectivos a las ratas provoca una reducción en la admisión de los alimentos y una reducción correspondiente en el peso corporal (Vickers, S., et al., Br. J., Pharmacol., 130, 2000) y estas respuestas pueden ser bloqueadas por la administración de los antagonistas de 5-HT_{2c} selectivos (Vicker, S., et al., Neuropharmacol., 41, 2001). La modulación del receptor de 5-HT_{2c} en el hipotálamo también puede tener influencia en la termorregulación (Mazzola-Pomietto, P., et al., Psychopharmacology, 123, 1996), en el sueño (Sharpley, A., et al., Neuropharmacology, 33, 1994), el comportamiento sexual y la función neuroendocrina (Rittenhouse, P. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 271, 1994). La activación de los receptores de 5-HT_{2c} en el VTA modulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas que están involucradas en los

aspectos de la depresión (Di Matteo, V. et al., Trends Pharmacol. Sci., 22, 2001) y los agonistas del receptor de 5-HT_{2c} tales como WAY 161503, RO 60-0175 y RO 60-0332 son activos en los modelos de roedor de la 5 depresión (Cryan, J. y Lucki, I., J. Pharmacol. Exp. Ther., 295, 2000). Los agonistas de 5-HT_{2c} se ha reportado que reducen los efectos de recompensa de la administración de la nicotina en las ratas (Grottick, A., et al., Psychopharmacology, 157, 2001) y tiene 10 influencia en la respuesta de los roedores a la administración de cocaína (Grottick, A., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 295, 2000). La modulación de los receptores de 5-HT_{2c} en la médula espinal puede tener influencia en la percepción del dolor (Chojnacka- 15 Wojcik, E., et al., Pol. J. Pharmacol., 46, 1994). También existen datos que indican que los agonistas del receptor de 5-HT_{2c} de mCPP y RO 60-0175 tienen un papel mediador en las erecciones del pene en las ratas (Millan, M., et al., Eur. J. Pharmacol. 325, 1997).

20 La presente solicitud describe compuestos de acuerdo con la fórmula I, composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional y los métodos de tratamiento de varias enfermedades, afecciones y 25 trastornos asociados con la modulación de los receptores de

serotonina tales como, por ejemplo: enfermedades metabólicas, que incluyen pero que no están limitadas a la obesidad, diabetes, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, tolerancia alterada a la glucosa y dislipidemia; enfermedades
5 del sistema nervioso central que incluyen pero no están limitadas a, la ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, psicosis, esquizofrenia, trastorno del sueño, trastornos sexuales y fobias sociales; dolor cefálico; migraña; y trastornos gastrointestinales,
10 utilizando los compuestos de acuerdo con la fórmula I.



I

15 incluyendo todas las formas de la sal, profármacos, solvatos y esteroisómeros de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son descritos aquí.

Definiciones

20 Las siguientes definiciones aplican a los términos como se utilizan de principio a fin de esta especificación, a menos que esté limitado de otra manera en casos específicos.

A menos que se indique de otra manera, el término, "alquilo" como es empleado aquí, solo o como parte de otro
25 grupo, incluye los hidrocarburos de cadena recta y

ramificada, que contienen 1 a 40 carbonos, preferentemente 1 a 20 carbonos, más preferentemente 1 a 6 carbonos, en la cadena normal, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, 5 hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, y semejantes.

El término "alquilenno" como se emplea aquí, solo o 10 como parte de otro grupo, se refiere a grupos de enlace de alquilo que tienen enlaces sencillos para la fijación a otros grupos en dos diferentes átomos de carbono.

A menos que se indique de otra manera, el término "alquenilo" como se utiliza aquí, por sí mismo o como parte 15 de otro grupo, se refiere a radicales de cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente 2 a 12 átomos de carbono, y más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono en la cadena normal, que incluyen uno o más dobles enlaces en la cadena normal, tales como, por ejemplo, vinilo, 20 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y semejantes.

25 El término "alquenileno" cuando se emplea aquí, solo

o como parte de otro grupo, se refiere a grupos de enlace de alqueniilo, que tienen enlaces sencillos para la fijación a dos diferentes átomos de carbono.

A menos que se indique de otra manera, el término "alquinilo" como se utiliza aquí, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena recta o ramificada, de 2 a 20 carbonos, preferentemente 2 a 12 carbonos y más preferentemente 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen uno o más triples enlaces en la cadena normal, tales como, por ejemplo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y semejantes, y que pueden estar substituidos opcionalmente con uno o más grupos funcionales como se definieron anteriormente para alquilo.

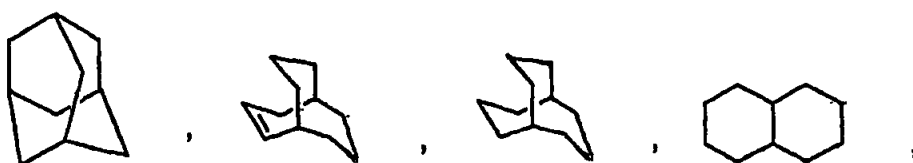
El término "alquinileno" como se emplea aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos de enlace de alqueniilo, que tienen enlaces sencillos para la fijación en dos diferentes átomos de carbono.

Los términos "halógeno" o "halo" como se utilizan aquí, solos o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor e yodo.

A menos de que se indique de otra manera, el término "cicloalquilo" cuando se emplea aquí, solo o como parte de

otro grupo, se refiere a los grupos de hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces) que contienen 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico, y alquilo tricíclico
 5 que contiene un total de 3 a 20 átomos de carbono que forman los anillos, preferentemente 3 a 10 carbonos, formando el anillo tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexenilo,

10



en donde el cicloalquilo puede ser fusionado a 1 anillo
 15 aromático como se describió para arilo.

El término "heterociclilo", como se utiliza aquí, se refiere a un sistema de anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 elementos, estable, substituido o no substituido, que puede ser saturado o insaturado, y que consiste de átomos de
 20 carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y/o el grupo SO₂, en donde los heteroátomos de nitrógeno pueden ser oxidados opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede ser cuaternizado opcionalmente. El anillo heterocíclico puede ser fijado a cualquier heteroátomo o
 25 átomo de carbono que conduzca a la creación de una estructura

estable tal como, por ejemplo, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo y oxadiazolilo.

El término "arilo" cuando se emplea aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen 6 a 10 carbonos en la porción del anillo, tales como, por ejemplo, fenilo o naftilo y pueden incluir opcionalmente uno a tres anillos adicionales fusionados a "arilo" tales como, por ejemplo, anillos de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo.

El término "heteroarilo" como se utiliza aquí, se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5, 6 ó 7 elementos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre, oxígeno y/o un grupo SO o SO₂. Tales anillos pueden ser fusionados a otro anillo tal como, por ejemplo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo e incluyen los N-óxidos posibles.

El término "oxi" cuando se utiliza aquí, como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de oxígeno que sirve como un enlazador entre dos grupos tales como, por ejemplo, hidroxilo, oxialquilo, oxialquenilo, oxialquinilo, oxiperfluoroalquilo, oxiarilo, oxiheteroalquilo, oxocarboalquilo, oxicarboalquenilo, oxicarboalquinilo, oxicarboarilo, oxicarboheteroarilo, oxicarbocicloalquilo, oxicarboaminoalquilo, oxicarboaminoalquenilo, oxicarboamiloalquinilo, oxicarboamidoarilo,

oxicarboaminocicloalquilo, oxicarboaminoheterociclilo,
 oxicarboaminoheteroarilo, aminocarboxialquilo,
 aminocarboxialquenilo, aminocarboxialquinilo,
 aminocarboxiarilo, aminocarboxicicloalquilo,
 5 aminocarboxiheterociclilo y aminocarboxiheteroarilo.

El término "carbo" como se utiliza aquí, como parte
 de otro grupo, se refiere a un grupo carbonilo (C=O) que
 sirve como un enlazador entre dos grupos tales como, por
 ejemplo, carboxialquilo, carboxialquenilo, carboxialquinilo,
 10 carboxiarilo, carboxiheteroarilo, carboxicicloalquilo,
 oxicarboalquilo, oxicarboalquenilo, oxicarboalquinilo,
 oxicarboarilo, oxicarboheteroarilo, oxicarbocicloalquilo,
 carboaminoalquilo, carboaminoalquenilo, carboaminoalquinilo,
 carboaminoarilo, carboaminocicloalquilo, carboheterociclilo,
 15 carboheteroarilo, carboaminoheterociclilo,
 carboaminoheteroarilo, aminocarboalquilo,
 aminocarboalquenilo, aminocarboalquinilo, aminocarboarilo,
 aminocarbocicloalquilo, aminocarboheterociclilo,
 aminocarboheteroarilo, oxicarboaminoalquilo,
 20 oxicarboaminoalquenilo, oxicarboaminoalquinilo,
 oxicarboaminoarilo, oxicarboaminocicloalquilo,
 oxicarboaminoheterociclilo, oxicarboaminoheteroarilo,
 aminocarboxialquilo, aminocarboxialquenilo,
 aminocarboxialquinilo, aminocarboxiarilo,
 25 aminocarboxicicloalquilo, aminocarboxiheterociclilo,

aminocarboxiheteroarilo, aminocarboaminoálquilo,
aminocarboaminoalquenilo, aminocarboaminoalquinilo,
aminocarboaminoarilo, aminocarboaminocicloalquilo,
aminocarboheterociclilo, aminocarboheteroarilo,
5 aminocarboaminoheterociclilo y aminocarboaminoheteroarilo.

El término "tio" cuando se utiliza aquí, como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de azufre que sirve como un enlazador entre dos grupos tales como, por ejemplo, tioalquilo, tioalquenilo, tioalquinilo, tioarilo,
10 tiheteroarilo, tiocicloalquilo y tiheterociclilo.

El término "perfluoro" cuando se utiliza aquí, como parte de otro grupo, se refiere a un grupo en donde más de un átomo de hidrógeno fijado a uno o más átomos de carbono en el grupo ha sido remplazado con un átomo de flúor tal como, por
15 ejemplo, perfluoroalquilo, perfluoroalquenilo, perfluoroalquinilo y oxiperfluoroalquilo.

El término "amino" cuando se utiliza aquí, solo o como parte de otro grupo se refiere a un átomo de nitrógeno que puede ser ya sea terminal o un enlazador entre dos de
20 otros grupos, en donde el grupo puede ser una amina primaria, secundaria o terciaria (dos átomos de hidrógeno unidos al átomo de nitrógeno, un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno y ningún átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno, respectivamente) tal como, por ejemplo, amino,
25 aminoalquilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, aminoarilo,

- aminoheteroarilo, aminocicloalquilo, alquilamino,
 alquenilamino, alquinilamino, arilamino, heteroarilamino,
 cicloalquilamino, carboaminoalquilo, carboaminoalquenilo,
 carboaminoalquinilo, carboaminoarilo, carboaminocicloalquilo,
 5 carboheterociclilo, carboheteroarilo,
 carboaminoheterociclilo, carboaminoheteroarilo,
 aminocarboalquilo, aminocarboalquenilo, aminocarboalquinilo,
 aminocarboarilo, aminocarbocicloalquilo,
 aminocarboheterociclilo, aminocarboheteroarilo,
 10 oxicarboaminoalquilo, oxicarboaminoalquenilo,
 oxicarboaminoalquinilo, oxicarboaminoarilo,
 oxicarboaminocicloalquilo, oxicarboaminoheterociclilo,
 oxicarboaminoheteroarilo, aminocarboxialquilo,
 aminocarboxialquenilo, aminocarboxialquinilo,
 15 aminocarboxiarilo, aminocarboxicicloalquilo,
 aminocarboxiheterociclilo, aminocarboxiheteroarilo,
 aminocarboaminoalquilo, aminocarboaminoalquenilo,
 aminocarboaminoalquinilo, aminocarboaminoarilo,
 aminocarboaminocicloalquilo, aminocarboheterociclilo,
 20 aminocarboheteroarilo, aminocarboaminoheterociclilo,
 aminocarboaminoheteroarilo, aminosulfoalquilo,
 aminosulfoalquenilo, aminosulfoalquinilo, aminosulfoarilo,
 aminosulfocicloalquilo, aminosulfoheterociclilo,
 aminosulfoheteroarilo, aminosulfoalquilamino,
 25 aminosulfoalquenilamino, aminosulfoalquinilamino,

aminosulfoarilamino, aminosulfocicloalquilamino,
aminosulfoheterociclilamino y aminosulfoheteroarilamino.

El término "nitrilo" como se utiliza aquí, se
refiere a un grupo ciano (un triple átomo de carbono unido a
5 un átomo de nitrógeno).

El término "sulfinilo" cuando se utiliza aquí, como
parte de otro grupo, se refiere a un grupo -SO- tal como, por
ejemplo, sulfinilalquilo, sulfinilalquenilo,
sulfinilalquinilo, sulfinilarilo, sulfinilcicloalquilo,
10 sulfinilheterociclilo, sulfinilheteroarilo, sulfinilamino y
sulfinilamido.

El término "sulfonilo" como se utiliza aquí, como
parte de otro grupo, se refiere a un grupo -SO₂- tal como,
por ejemplo, sulfonilalquilo, sulfonilalquenilo,
15 sulfonilalquinilo, sulfonilarilo, sulfonilcicloalquilo,
sulfonilheterociclilo y sulfonilheteroarilo.

Una administración de un agente terapéutico de la
solicitud incluye la administración de una cantidad
terapéuticamente efectiva del agente de la solicitud. El
20 término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza
aquí, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para
tratar o prevenir una afección que se puede tratar por la
administración de una composición de la solicitud. Esta
cantidad es la cantidad suficiente para exhibir un efecto
25 terapéutico o preventivo o mejorador, detectable. El efecto

puede incluir, por ejemplo, el tratamiento o prevención de las afecciones listadas aquí. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá del tamaño y la salud del paciente, la naturaleza y grado de la afección que es tratada, las 5 recomendaciones del médico que proporciona el tratamiento, y las sustancias terapéuticas o la combinación de sustancias terapéuticas seleccionadas para administración. Por consiguiente, no es útil especificar una cantidad efectiva exacta de manera previa.

10 Cualquier compuesto que puede ser convertido in vivo para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la solicitud.

El término "ésteres del profármaco" cuando se emplea 15 aquí, incluye los ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidróxilos de los compuestos de la fórmula I con agentes acilantes substituidos con alquilo, alcoxi, o arilo empleando procedimientos conocidos por aquellos expertos en el arte para generar acetatos, 20 pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y semejantes.

Varias formas de profármacos son bien conocidas en el arte y son descritas en:

a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31, (Academic Press, 1996);

25 b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard,

(Elsevier, 1985); y

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosggaard-Larson y H. Bundgaard, eds., Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991).

5 Las referencias son incorporadas aquí para referencia.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente solicitud están contemplados, ya sea mezclados o en una forma pura o substancialmente pura. Los compuestos de la
10 presente solicitud pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo cualquiera de los sustituyentes R. En consecuencia, los compuestos de la fórmula I pueden existir en las formas enantiomérica o diastereomérica o en mezclas de los mismos. El proceso para
15 la preparación puede utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materias primas. Cuando los productos diastereoméricos o enantioméricos son preparados, los mismos pueden ser separados por los métodos convencionales por ejemplo, técnicas cromatográficas o cristalización
20 fraccionada.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de la solicitud también incluyen sales de metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio, las sales de metales alcalinotérreos tales como calcio o
25 magnesio, así como zinc o aluminio u otros cationes tales

como amonio, colina, dietanolamina, etilandiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, así como aniones farmacéuticamente aceptables tales como cloruro, bromuro, yoduro, tartrato, acetato, metanosulfonato, maleato, 5 succinato, glutarato, estearato y sales de aminoácidos que están presentes de manera natural tales como arginina, lisina, alanina y semejantes, y ésteres y profármacos de los mismos.

Síntesis

10 En toda esta solicitud, se utilizan las siguientes abreviaturas con los siguientes significados.

Reactivos:

	Et ₃ N	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
15	NBS	N-bromosuccinimida
	LAH	hidruro de litio y aluminio
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
	DEAD	dietilazodicarboxilato
	Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
20	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro- paladio(II)

Solventes:

	THF	tetrahidrofurano
	MeOH	metanol
25	EtOH	etanol

mg	miligramos
g	gramo
kg	kilogramo
TLC	cromatografía de capa delgada
5 CLAR	cromatografía líquida de alta resolución
ta.	temperatura ambiente
ac.	acuoso
sat.	saturado
pg	grupo protector

10 Los compuestos de la presente solicitud pueden ser
preparados de varias maneras bien conocidas por aquellos
expertos en el arte de la síntesis orgánica. Los compuestos
de la presente solicitud pueden ser sintetizados utilizando
los métodos descritos posteriormente, junto con los medios
15 sintéticos conocidos en el arte de la química orgánica
sintética, o variaciones de las mismas como puede ser
apreciado por aquellos expertos en el arte. Los métodos
preferidos incluyen, pero no están limitados a, aquellos
descritos posteriormente. Todas las referencias citadas aquí
20 son incorporadas por el presente en su totalidad para
referencia.

Los compuestos novedosos de esta solicitud pueden
ser preparados utilizando las reacciones y técnicas descritas
en esta sección. Las reacciones son efectuadas en los
25 solventes apropiados para el reactivo y los materiales

empleados y son adecuados para las transformaciones que son efectuadas. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos posteriormente, se va a entender que todas las afecciones de reacción propuestas, incluyendo la
5 elección del solvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de trabajo, son elegidos para que sean las afecciones estándares para esta reacción, que deben ser reconocidas fácilmente por una persona con experiencia en el
10 arte. Se entiende por un experto en el arte de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente sobre varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Tales restricciones para los substituyentes que son compatibles con las afecciones de la
15 reacción serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en el arte y los métodos alternativos deben ser utilizados entonces.

La preparación de los compuestos de la fórmula (I) de la presente solicitud puede ser llevada a cabo de una
20 manera sintética convergente o consecutiva. Las preparaciones sintéticas detalladas de los compuestos de la fórmula (I) son mostradas en los siguientes esquemas de reacción. La experiencia referida en la preparación y purificación de los compuestos de la fórmula (I) y los compuestos intermedios que
25 conducen a estos compuestos ya son conocidas por aquellos con

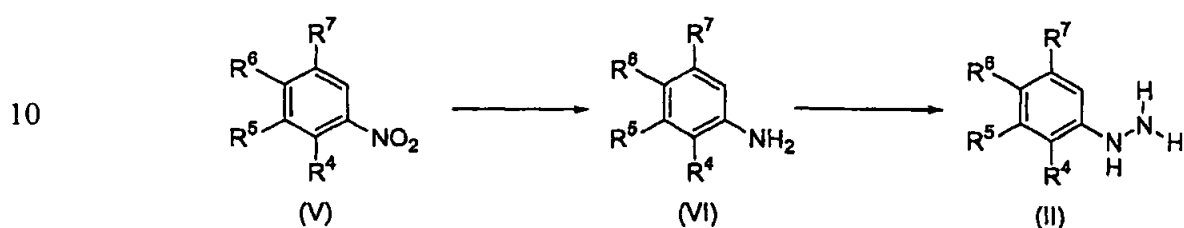
experiencia en el arte. Los procedimientos de purificación incluyen, pero no están limitados a, la cromatografía de fase normal o inversa, cristalización, y destilación.

Varios métodos para la preparación de los compuestos de la presente solicitud son ilustrados en los esquemas y ejemplos mostrados posteriormente. Las substituciones son como se definieron y describieron anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I) de esta solicitud pueden ser preparados como se muestra en el esquema de reacción 1. Por consiguiente, la preparación de una aril hidrazina (II) es efectuada, por ejemplo, por el tratamiento de una anilina substituida correspondiente con NaNO_2 seguido por la reducción del compuesto intermedio N-nitroso con LAH o SnCl_2 en HCl concentrado. El ensamble del núcleo de indol (I) es efectuado por la ciclización del indol de Fischer del aril hidrazina y una acetona substituida adecuadamente (es decir (III)) por los métodos descritos por, pero sin estar limitado a R.J. Sundberg, "Indoles, Best Synthetyc Methods" 1996, Academic Press, San Diego, CA. Por ejemplo, el tratamiento de la aril hidrazina (II) como la base libre o la sal de ácido mineral correspondiente con cetona (II) ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{Bn}, \text{CBZ}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{etc.}$) en un solvente alcohólico en la presencia del ácido mineral directamente produce los indoles (I). Alternativamente, los indoles (I) pueden ser contruidos de manera gradual por la formación de las hidrazinas intermedias

NaNO₂ a ta (véase, Buck, J.S., Ide, W.S., *Org. Syn., Coll. Vol.*, 2, 1943, 130). Este último procedimiento es especialmente importante cuando se inicia la síntesis con aril aminas halogenadas (VI). La necesidad de la preparación del compuesto intermedio de hidrazina sin el uso de afecciones reductoras fuertes es crítica en estos ejemplos.

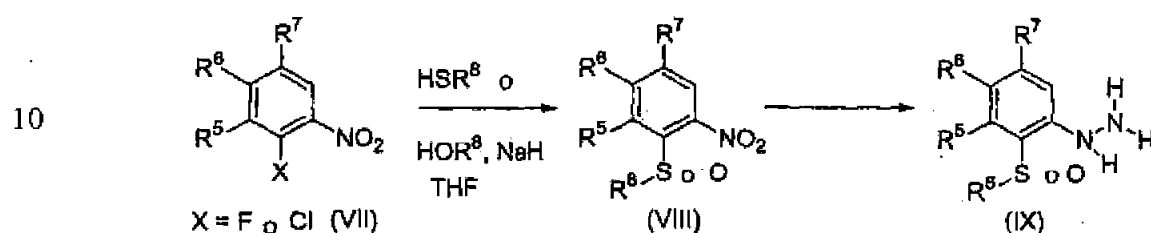
Esquema de reacción 2



Otra ruta relacionada con las hidrazinas de la fórmula (II) es mostrada en el esquema de reacción 3. Cuando una configuración de sustitución aromática que contiene una porción de azufre o de oxígeno es deseable, se puede emplear la siguiente ruta. El desplazamiento de un halógeno (Cl, F) de un derivado de arilo nitro (VII) substituido adecuadamente por el nucleófilo del pre-requisito, bajo las afecciones básicas producen los compuestos intermedios del tipo (VIII). La reducción de la porción nitro seguido por la elaboración de la amina resultante con respecto a la hidrazina substituida o no substituida (IX) es como se describió anteriormente. Este método de iniciar la síntesis con un derivado de nitrobencono tal como (VII) permite una variedad

de derivaciones. Los nitrobenzenos más altamente substituidos pueden ser obtenidos por la manipulación sintética tradicional (es decir, la substitución aromática) y son conocidos por aquellos expertos en el arte (véase Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989).

Esquema de reacción 3

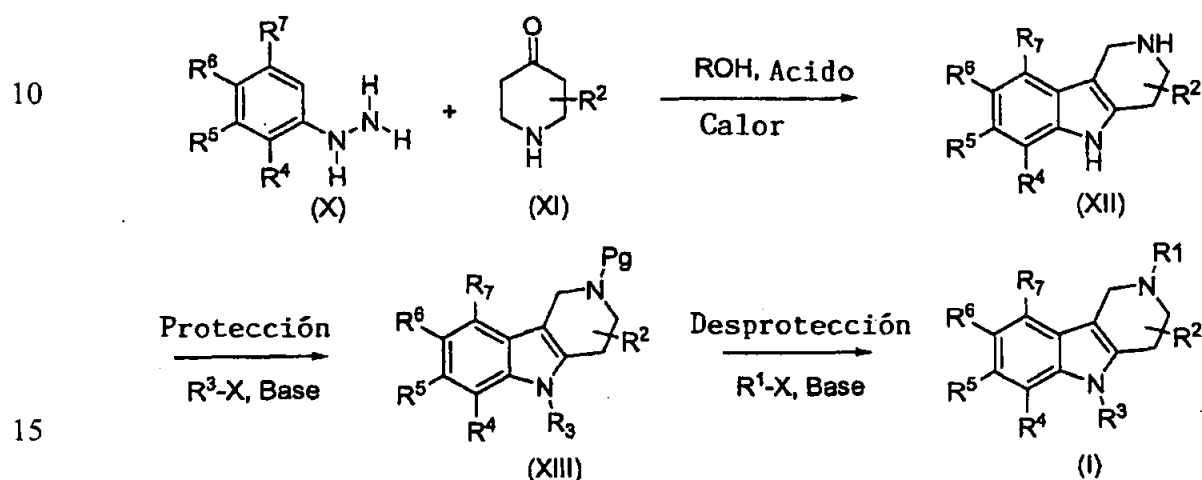


Un método alternativo para introducir varios substituyentes R^1 y R^3 es mostrado en el esquema de reacción 4. La ciclización del indol de Fischer de la 1°-aril hidrazina (X) con la piperidona (XI), como se describió previamente, produce el indol (XII). El nitrógeno de la carbolina es protegido entonces con un grupo protector adecuado (es decir $\text{Pg} = \text{Boc}, \text{Bn}, \text{CBZ}, \text{CO}_2\text{R}$), como se describe en Greene T.W., Wuts, P.G.W. "Protective Groups in Organic Synthesis, 2/a edición", John Wiley and Sons, Inc., New York, páginas 309-405, 1991.

La alquilación del nitrógeno del indol bajo condiciones básicas produce el compuesto intermedio (XIII). El grupo protector es removido entonces bajo una variedad de

condiciones para regenerar la amina básica que puede ser alquilada por el tratamiento con el haluro de alquilo sustituido adecuadamente (R^1Cl , R^1Br o R^1I) y una base como se describió, por ejemplo, por Glennon, R.A., et al., *Med. Chem. Res.*, 1996, 197 para dar los indoles sustituidos (I) diferencialmente selectivos.

Esquema de reacción 4



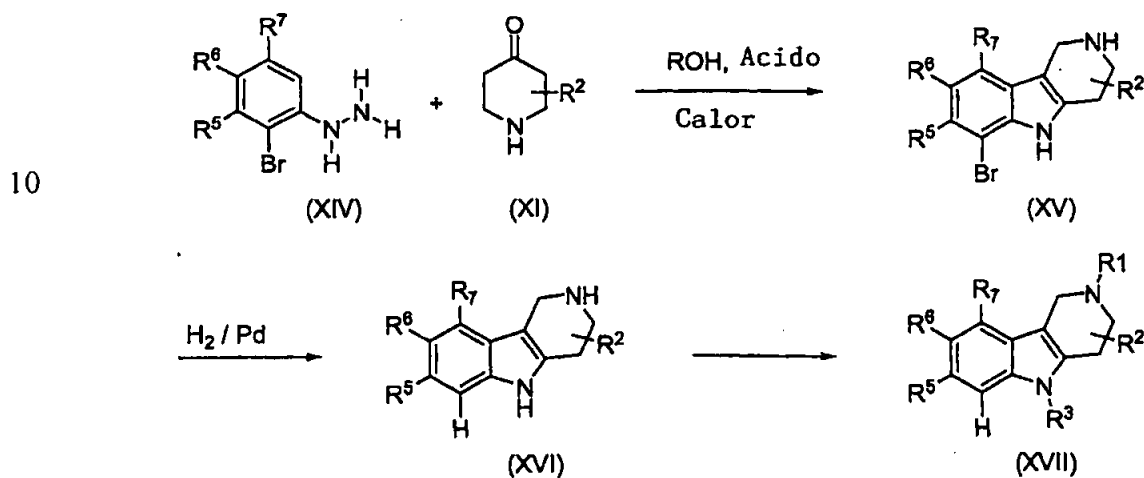
Las ciclizaciones del indol de Fischer que utilizan las fenil hidrazinas sin substituyentes en las posiciones tanto 2' como 6' frecuentemente resultan de la mezcla de los indoles regio-isoméricos. El esquema de reacción 5 muestra un método para la síntesis del indol regio-específico. La ciclización del indol de Fischer de una 2-bromo-fenil hidrazina substituida adecuadamente (XIV) y una piperidona (XI) produce el R^4 -bromo-indol (XV), exclusivamente. El substituyente de R^4 -bromo puede ser removido entonces por

20

25

hidrogenación en la presencia de un catalizador, tal como Pd(0)/C en un solvente adecuado tal como MeOH, EtOH, o semejante para dar el indol (XVI). Varias substituciones R¹ y R³ como se describieron en el esquema de reacción 4 producen el indol (XVII).

Esquema de reacción 5



La preparación de los compuestos de la fórmula (I) con una diversidad adicional de funcionalización en el anillo aromático de triciclo puede ser efectuada utilizando grupos de activación, tales como bromuro, yoduro, triflatos, y/o derivados diazo, es descrita aquí. Estos derivados de arilo activados (XVIII) pueden servir como contrapartes excelentes para un número de transformaciones sintéticas importantes y se pueden obtener fácilmente por la secuencia sintética ejemplificada en el esquema de reacción 1, el esquema de

20

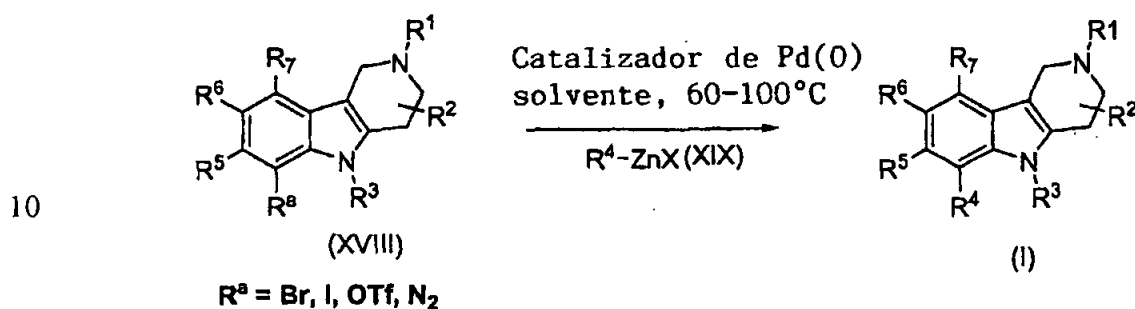
25 reacción 4 y el esquema de reacción 5. Como se muestra en el

esquema de reacción 6, el tratamiento de los indoles
activados (XVIII) con un reactivo de alquil zinc apropiado
(XIX) en la presencia del catalizador de Pd(0) tal como
Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄ o Pd(PPh₃)₂Cl₂, y con o sin
5 una sal de cobre (I), produce los derivados (I) en donde R⁴
es una variedad de un grupo alquilo (véase Knochel, P., et
al., *Chem. Rev.* 1993, 93, 2117; y Weichert, A., et al., *Syn.*
Lett. 1996, 473). La protección de la funcionalidad de amina
debe ser llevada a cabo si R¹ = H (véase Greene et. al para
10 las protecciones de las aminas). Esto es efectuado
fácilmente, por ejemplo, por el tratamiento de los derivados
de indol (XVIII) con (Boc)₂O en exceso en una solución de
NaOH acuoso en dioxano. Este método permite la introducción
de una variedad de substituyentes de alquilo en la posición
15 del grupo de activación en la etapa final de la síntesis.

Además, existe una amplia gama de procedimientos y
protocolos para la funcionalización de los compuestos
haloaromáticos, de arildiazonio y diariltriflato. Estos
procedimientos son bien conocidos por aquellos expertos en el
20 arte y se describen, por ejemplo (véase Standforth, S.P.,
Tetrahedron, 1998, 263; Buchwald, S.L., et al., *J. Am. Chem.*
Soc., 1998, 9722; Stille, J.K. et al., *J. Am. Chem. Soc.*,
1984, 7500). Entre estos procedimientos, están las uniones de
biarilo, alquilaciones, acilaciones, amilaciones, y
25 amidaciones. La potencia de la funcionalización catalizada

con paladio de los núcleos aromáticos ha sido explorada intensamente en la última década. Una revisión excelente de este campo puede ser encontrada en J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis", J. Wiley and Sons, New York, 1995.

Esquema de reacción 6



De manera semejante, el protocolo de unión anterior puede ser aplicado a los derivados de indol (XX) que contienen los grupos de activación en las posiciones alternativas como es mostrado en el esquema de reacción 7. Estos derivados de indol (XX) también podrían ser obtenidos fácilmente por la secuencia sintética ejemplificada en el esquema de reacción 1 y el esquema de reacción 4 por la utilización de las fenil hidrazinas funcionalizadas adecuadamente. La unión subsiguiente con una variedad de reactivos de alquil zinc (XXI) puede ser llevada a cabo como se describió anteriormente en el esquema de reacción 6 para producir los aductos de alquil indol (XXII). Este protocolo también es factible para R⁶ y R⁷ de los derivados de bromuro,

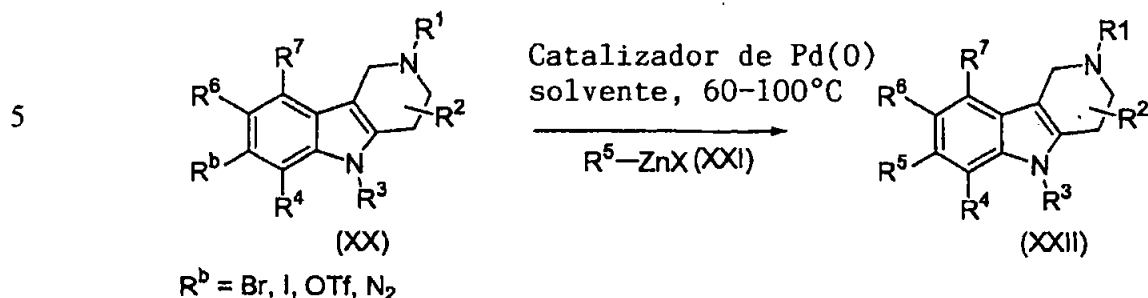
15

20

25

yoduro, triflatos, y/o derivados diazo.

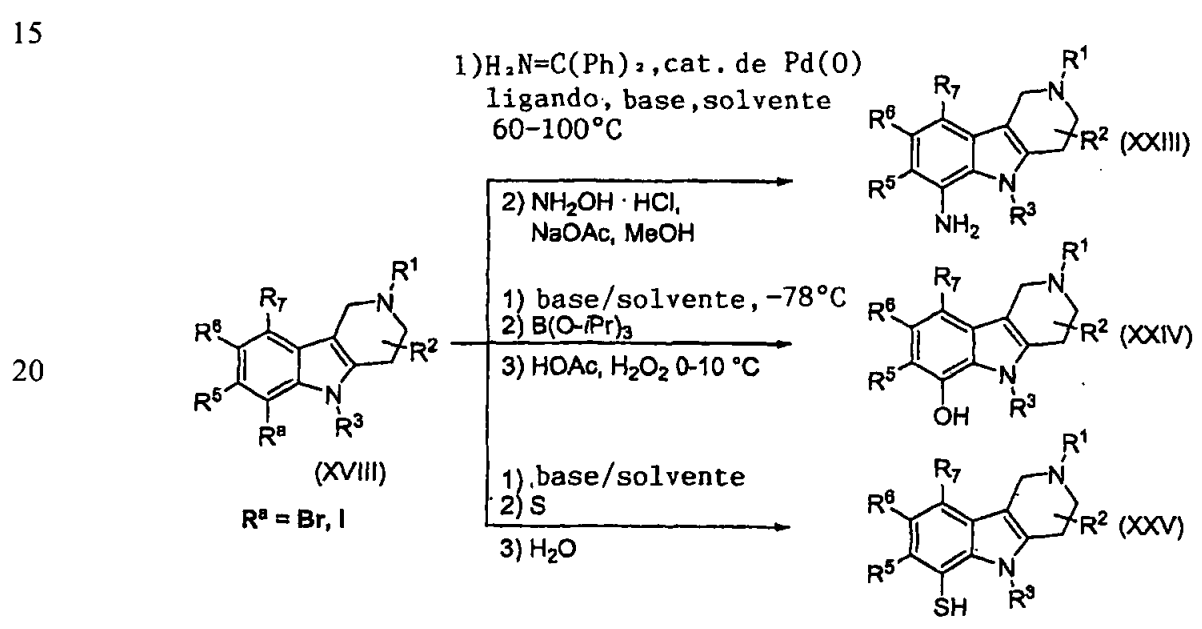
Esquema de reacción 7



Los métodos adicionales de preparación de los
 10 análogos substituidos diferencialmente son mostrados en el
 esquema de reacción 8 y proceden a partir de los derivados de
 bromo y yodo (XVIII). El tratamiento de los derivados de
 indol (XVIII) con la difenilmetil imina en la presencia del
 catalizador de Pd(0), tales como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o
 15 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, y el ligando adecuado tal como BINAP o PPh_3 , y
 una base tal como NaOtBu o CsCO_3 en un solvente adecuado tal
 como DMF, tolueno, THF, DME, o semejante, produce el
 compuesto intermedio de imina. La hidrólisis básica
 (hidroxilamina y acetato de sodio en metanol) produce el
 20 derivado de anilina primario (XXIII). El indol activado
 (XVIII) también se puede hacer reaccionar con una base
 adecuada tal como $n\text{-BuLi}$ o $t\text{-BuLi}$ seguido por la adición de
 B(O-iPr)_3 en un solvente adecuado tal como THF, DME, o
 semejantes, para dar el compuesto intermedio del éster aril
 25 borónico. El tratamiento del compuesto intermedio con un

ácido adecuado tal como HOAc seguido por oxidación con H₂O₂ produce los derivados de fenol (XXIV). De manera semejante, los derivados de indol (XVIII) pueden ser convertidos en derivados de tiofenol (XXV) por el tratamiento con una base adecuada tal como n-BuLi o t-BuLi seguido por la adición de azufre en un solvente adecuado tal como pentano, hexano, THF, DME, o semejantes, seguido por el trabajo acostumbrado, acuoso. En analogía con el esquema de reacción 7, el protocolo descrito en el esquema de reacción 8 también puede ser aplicado a los análogos de (XX) en donde los grupos R⁵, R⁶ o R⁷ son Br o I para dar los análogos de (XXIII), (XXIV) o (XXV) en donde el grupo de amino, hidroxilo o tiol está en la posición R⁵, R⁶ o R⁷.

Esquema de reacción 8

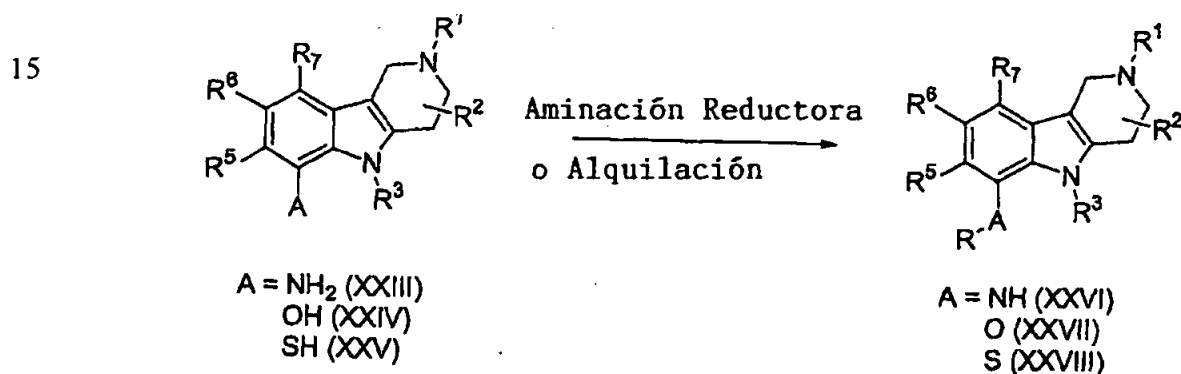


Estas funcionalidades de anilina, fenol y tiofenol

recientemente formadas también pueden ser utilizadas como excelentes contrapartes para un número de transformaciones sintéticas importantes. Varios ejemplos son descritos en el esquema de reacción 9. Por ejemplo, la anilina (XXIII) se
5 puede hacer reaccionar con un aldehído apropiado en la presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio bajo afecciones suaves de la reacción, tales como en la presencia de ácido acético, en un solvente adecuado tal como
10 1,2-dicloroetano, THF, metanol o acetonitrilo para producir la variedad de los análogos de anilina secundaria (XXVI). La anilina (XXIII) también se puede hacer reaccionar con 1 equivalente de varios haluros de alquilo o sulfonatos de alquilo en la presencia de una base adecuada tal como NaH,
15 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $CsCO_3$, Et_3N o $Et_2(i-Pr)N$ en un solvente adecuado tal como DMF, DMSO, tolueno, THF, DME o semejantes, para producir una variedad de análogos de anilina secundaria (XXVI). De manera semejante, la unión de los fenoles (XXIV) con varios haluros de alquilo o sulfonatos de alquilo en la
20 presencia de una base adecuada tal como NaH o KOH en un solvente adecuado tal como DMF, DMSO, tolueno, THF, DME, o semejantes, produce la alcoxi indolina (XXVII). Alternativamente, varios alcoholes de alquilo se unen a los fenoles (XXIV) bajo las condiciones de la reacción de
25 Mitsunobu (véase Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1-28) en la

presencia de DEAD con un ligando adecuado tal como PPh_3 o Et_3P en un solvente adecuado tal como THF para dar la alcoxi indolina (XXVII). Finalmente, varios haluros de alquilo o sulfonatos de alquilo también pueden ser unidos al tiofenol (XXV) en la presencia de una base adecuada tal como K_2C_3 , Na_2CO_3 , NaH o KOH en un solvente adecuado tal como DMF, DMSO, tolueno, THF, DME, o semejantes, para producir los derivados de sulfuro (XXVIII). En analogía con el esquema de reacción 7, el protocolo descrito en el esquema de reacción 9 también puede ser aplicado a los análogos de (XXIII), (XXIV) o (XXV) en donde los grupos R^5 , R^6 o R^7 son NH_2 , OH o SH para dar los análogos de (XXVI), (XXVII) o (XXVIII), respectivamente.

Esquema de reacción 9



20

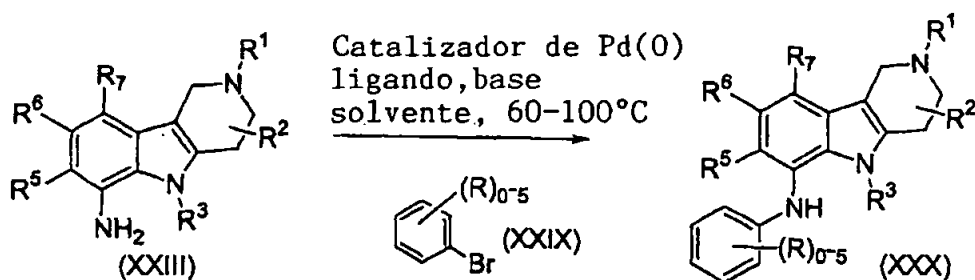
Un método para la preparación de las biaril anilinas (XXX) se describe en el esquema de reacción 10 y procede a partir de los derivados de anilina (XXIII). El tratamiento con bromuro de arilo (XXIX) en la presencia de un catalizador de $\text{Pd}(0)$, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, y un

25

ligando adecuado tal como BINAP o PPh_3 , y una base tal como NaOtBu o CsCO_3 en un solvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF, DME, o semejantes, produce las biaril anilinas (XXX). En analogía con el esquema de reacción 7, el protocolo descrito en el esquema de reacción 10 también puede ser aplicado a los análogos de (XXIII) en donde los grupos de R^5 , R^6 o R^7 son NH_2 para dar los análogos de (XXX) en donde el grupo arilamino esta en la posición R^5 , R^6 o R^7 .

Esquema de reacción 10

10



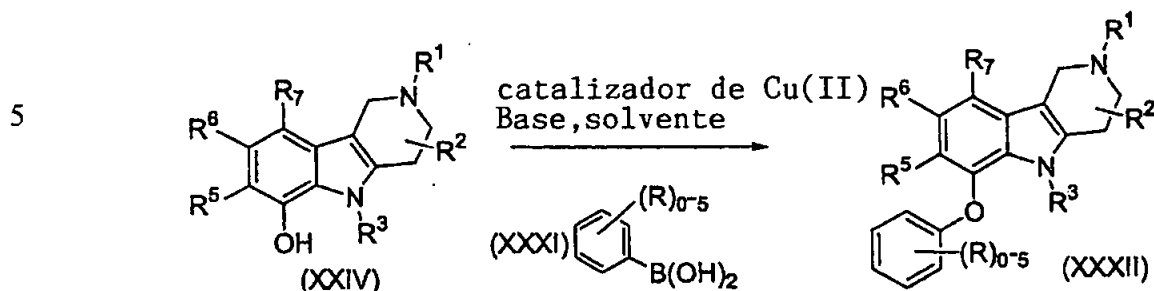
15

De manera adicional, los fenoles (XXIV) también reaccionan con un ácido aril borónico funcionalizado (XXXI) en la presencia de las especies de Cu(II) , tales como Cu(OAc)_2 o $\text{CuF}_6(\text{MeCN})_4$ y una base tal como NEt_3 o K_2CO_3 en un solvente adecuado tal como CH_2Cl_2 para dar la ariloxi indolina (XXXV) como se muestra en el esquema de reacción 11. En analogía con el esquema de reacción 7, el protocolo descrito en el esquema 11 también puede ser aplicado a los análogos de (XXX) en donde los grupos R^5 , R^6 o R^7 son OH para dar los análogos de (XXXII) o en donde el grupo ariloxi está sobre la

25

posición R^5 , R^6 o R^7 .

Esquema de reacción 11



Se entiende que los compuestos de la presente
 10 solicitud pueden ser preparados de un número de maneras bien
 conocidas por un experto en el arte de la síntesis orgánica.
 Los compuestos de la presente invención pueden ser
 sintetizados utilizando los métodos descritos aquí, junto con
 los métodos sintéticos conocidos en el arte de la química
 15 orgánica sintética, o variaciones de los mismos como es
 apreciado por aquellos expertos en el arte.

Utilidades y combinaciones

Utilidades

Los compuestos de la presente solicitud son
 20 moduladores de 5HT, e incluyen compuestos que son por
 ejemplo, agonistas selectivos, agonistas parciales,
 antagonistas o antagonistas parciales del receptor de 5HT_{2c}.
 En consecuencia, los compuestos de la presente solicitud
 pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de
 25 enfermedades o trastornos asociados con la actividad del

receptor de 5HT. Preferentemente, los compuestos de la presente solicitud poseen actividad como agonistas del receptor de 5HT_{2C}, y pueden ser utilizados en el tratamiento de las enfermedades o trastornos asociados con la actividad
5 del receptor de 5HT_{2C}.

En consecuencia, los compuestos de la presente solicitud pueden ser administrados para el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo, pero sin estar limitado a los trastornos metabólicos y de la alimentación así como a
10 las afecciones asociadas con los trastornos metabólicos (por ejemplo, obesidad, diabetes, arterosclerosis, hipertensión, enfermedad de los ovarios poliquísticos, enfermedad cardiovascular, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hemostasis de la glucosa alterada, resistencia a la insulina,
15 hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitiasis y trastornos del sueño, afecciones dislipídicas, bulimia nerviosa y trastornos de alimentación compulsiva); dolor; trastornos del sueño y trastornos psiquiátricos, tales como el abuso de sustancias, la depresión, ansiedad, psicosis,
20 manía y esquizofrenia.

Estos componentes también podrían ser utilizados para la mejora de la función cognitiva (por ejemplo, el tratamiento de la demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la pérdida de la memoria de corto plazo y
25 trastornos de falta de atención); trastornos

neurodegenerativos (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, apoplejía cerebral y trauma craneocerebral) e hipotensión (por ejemplo, hipotensión hemorrágica e inducida por toxinas). Estos compuestos también podrían ser utilizados para el tratamiento de la disfunción cardíaca (por ejemplo, asociada con la enfermedad valvular, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca o falla congestiva del corazón); y la mejora de la función pulmonar completa; rechazo de trasplantes; artritis reumatoide; osteoartritis; fibromialgia; esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria del intestino; lupus; enfermedad injerto contra huésped; enfermedad de hipersensibilidad mediada por las células T; psoriasis; asma; tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Guillain-Barre; cáncer; dermatitis por contacto; rinitis alérgica; y lesiones isquémicas y por reperfusión. Estos compuestos también pueden ser utilizados por el tratamiento de la disfunción sexual y erectogénesis.

Los compuestos útiles en el tratamiento de los trastornos del apetito y motivacionales regulan los deseos de consumir azúcares, carbohidratos, alcohol o fármacos y más generalmente regulan el consumo de ingredientes con valor hedónico. En la presente descripción y en las reivindicaciones, los trastornos del apetito se entiende que significan: trastornos asociados con una sustancia y especialmente el abuso de una sustancia y/o la dependencia

de una sustancia, trastornos de los comportamientos de la alimentación, especialmente aquellos capaces de provocar exceso de peso, sin importar su origen, por ejemplo: bulimia nerviosa, antojo por los azúcares. La presente solicitud se
5 refiere por lo tanto además al uso del agonista del receptor de 5-HT_{2c} para el tratamiento de la bulimia y la obesidad, incluyendo la obesidad asociada con la diabetes del tipo II (diabetes no dependiente de la insulina), o más generalmente cualquier enfermedad que conduzca a que el paciente llegue a
10 acumular sobrepeso. Esto se puede deber a cualquier causa, ya sea genética o del medio ambiente, incluyendo la sobrealimentación y la bulimia, enfermedad de los ovarios poliquísticos, craneofaringeoma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, diabetes del tipo II, deficiencia de la
15 hormona del crecimiento, síndrome de Turner y otros estados patológicos caracterizado por una actividad metabólica reducida o un consumo reducido de energía. Cuando se utilice aquí con referencia a las utilidades descritas aquí, el término "tratamiento" o "tratando" abarca la prevención, el
20 alivio parcial o la cura de la enfermedad o trastorno. Además, el tratamiento de la obesidad se espera que prevenga el progreso de las covariantes médicas de la obesidad, tales como la arteriosclerosis, diabetes del tipo II, enfermedad de los ovarios poliquísticos, enfermedad cardiovascular,
25 osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión,

resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitiasis y trastornos del sueño.

Los compuestos en la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos del
5 abuso de sustancias, incluyendo la dependencia de las sustancias o el abuso de las sustancias sin dependencia fisiológica. Las sustancias de abuso incluyen el alcohol, anfetaminas (o sustancias semejantes a las anfetaminas), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes,
10 nicotina, opioides, fenciclidina (o compuestos semejantes a fenciclidina), sedantes-hipnóticos o benzodiazepinas, y otras sustancias (o sustancias desconocidas) y combinaciones de las anteriores. Los términos "trastornos del abuso de sustancias" también incluyen los síndromes de retiro de los
15 fármacos, nicotina o alcohol y la ansiedad inducida por las sustancias o los trastornos del humor con el inicio durante el retiro.

Los compuestos de la presente solicitud pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos cognitivos y de la
20 alteración de la memoria. La afección de la alteración de la memoria es manifestada por la alteración de la capacidad para aprender nueva información y/o la incapacidad para recordar la información previamente aprendida. La alteración de la memoria es un síntoma primario de demencia y también puede
25 ser un síntoma asociado con enfermedades tales como la

enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trastorno de hiperactividad-falta de atención, VIH, enfermedad cardiovascular tal como isquemia o aaques, y trauma de la cabeza así como la declinación cognitiva relacionada con la edad. Las demencias son enfermedades que incluyen pérdida de la memoria y la alteración intelectual adicional separada de la memoria. Los moduladores de 5HT_{2c} también pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos cognitivos relacionados con las faltas de atención, tales como los trastornos de hiperactividad-falta de atención.

Los compuestos en la presente solicitud también pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades asociadas con la disfunción de los sistemas dopaminérgicos del cerebro, tales como la enfermedad de Parkinson y los trastornos del abuso de las sustancias. La enfermedad de Parkinson es un trastorno del movimiento neurodegenerativo caracterizado por bradiscinesia y temblores.

20 **Combinaciones**

La presente solicitud incluye dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la fórmula I, solo o en combinación con un diluyente o portador farmacéutico.

Opcionalmente, los compuestos de la presente solicitud pueden ser utilizados solos, en combinación con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, que incluyen: agentes
5 antiobesidad; agentes antidiabéticos, supresores del apetito; agentes reductores de los lípidos/colesterol, agentes mejoradores del conocimiento, agentes utilizados para tratar la neurodegeneración, agentes utilizados para tratar las afecciones respiratorias, agentes utilizados para tratar los
10 trastornos del intestino, agentes antiinflamatorios; agentes antiansiedad; antidepresivos; agentes antipsicóticos; sedantes; hipnóticos; agentes antihipertensivos; agentes antitumor y analgésicos.

Tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n)
15 ser administrado(s) previo a, de manera simultánea con, o después de la administración de los moduladores de 5HT_{2c} de acuerdo con la solicitud.

Los ejemplos de los agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente
20 solicitud incluyen la leptina, agentes sensibilizadores de la leptina, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del péptido relacionado con agouti (AGRP), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCHR), antagonistas del receptor de secretagogo de
25 la hormona de crecimiento (GHSR), antagonistas de orexina,

agonistas de CCK, agonistas de GLP-1, antagonistas de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2, agonistas del factor de liberación de corticotropina, moduladores del receptor 3 de histidina (H3), inhibidores de α P2, moduladores de PPAR gamma, 5 moduladores de PPAR delta, agonistas beta 3 adrenérgicos, tales como, AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos como se describen en las patentes U.S. Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064, un modulador del receptor 10 beta de la tiroides, tal como el ligando del receptor de la tiroides como se describe en WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y WO 00/039077 (KaroBio), un inhibidor de lipasa, tal como orlistat o ATL-962 (Alizyme), leptinérgicos, agentes moduladores de adiponectina, antagonistas del 15 receptor 1 del canabinoide, tales como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay), los inhibidores de la acetil CoA carboxilasa (ACC) como se describen en la solicitud de patente internacional WO 03/072197 y los inhibidores de la reabsorción de monoamina o agentes liberadores, tales como 20 fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, clorforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, agentes anoréxicos tales como topiramato (Johnson & Johnson), axocina 25 (Regeneron).

Los ejemplos de los agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente solicitud incluyen: insulina, que puede incluir las formas de duración corta o prolongada así como las formas oral e inhalada, los secretagogos de insulina o los sensibilizadores de insulina, que pueden incluir biguanidas, sulfonil ureas, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de aldosa reductasa, agonistas de PPAR y tales como tiazolidindionas, agonistas de PPAR α (tales como derivados de ácido fibríco), agonistas o antagonistas de PPAR δ , agonistas dobles de PPAR α/δ tales como muraglitizar descrito en la patente 6,414,002 de Bristol-Myers, Squibb, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) tales como saxagliptina descritos en las patentes U.S. 6,395,767 y 6,573,287 de Bristol-Myers Squibb, inhibidores de SGLT2 tales como los compuestos descritos en las patentes U.S. 6,414,126 y 6,515,117 de Bristol-Myers Squibb, los inhibidores de la glicógeno fosforilasa, y/o meglitinidas, así como insulina, y/o el agonista del receptor del péptido 1 semejante a glucagón, y/o el inhibidor de PTP-1B (inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1-B).

El agente antidiabético puede ser de los inhibidores de glucocinasa, los inhibidores de 11 β HSD o los agentes antihiper glucémicos orales, los cuales preferentemente son una biguanida tal como metformina o fenformina o las sales de los mismos, preferentemente metformina HCl. En donde el

agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la presente solicitud serán empleados en una proporción en peso con respecto a la biguanida dentro del intervalo desde aproximadamente 0.001:1 hasta aproximadamente 10:1, 5 preferentemente desde aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 5:1.

El agente antidiabético también puede ser preferentemente una sulfonil urea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (descrita en la 10 patente U.S. No. 4,379,785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas, u otros agentes antihiper glucémicos que actúan sobre el canal dependiente de la ATP de las células beta, con la gliburida y glipizida que son preferidas, las cuales pueden ser administradas en las 15 mismas formas o en formas de dosificación oral, separadas. El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de glucosidasa tal como acarbosa (descrito en la patente U.S. Nos. 4,904,769) o miglitol (descrito en la patente U.S. No. 4,639,436), el cual puede ser administrado en las mismas 20 formas o en formas de dosificación oral separadas.

Los compuestos de la presente solicitud pueden ser empleados en combinación con un agonista de PPAR y tal como un agente antidiabético oral de tiazolidindiona u otros sensibilizadores de insulina (los cuales tienen un efecto de 25 sensibilidad de la insulina en los pacientes de NIDDM) tales

como troglitazona (REZULIN de Warner-Lambert, descrito en la patente U.S. No. 4,572,912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (descrito en la patente U.S. No. 5,594,016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, 5 englitazona (CP-68722, Pfizer), o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi), preferentemente rosiglitazona y pioglitazona.

10 Los compuestos de la presente solicitud pueden ser empleados en combinación con agentes antihiperlipidemia, o los agentes utilizados para tratar la arterioesclerosis. Un ejemplo de un agente hipolipidémico podría ser un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye, pero no está limitado a, 15 mevastatina y los compuestos relacionados como se describen en la patente U.S. No. 3,983,140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como se describen en la patente U.S. No. 4,231,938, pravastatina y los compuestos relacionados tales como se describe en la patente U.S. No. 4,346,227, 20 sinvastatina y compuestos relacionados como se describen en las patentes U.S. Nos. 4,448,784 y 4,450,171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que pueden ser empleados aquí incluyen, pero no están limitados a, fluvastatina, descrita en la patente U.S. No. 5,354,772, cerivastatina 25 descrita en las patentes U.S. Nos. 5,006,530 y 5,177,080,

atorvastatina descrita en las patentes U.S. Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,835,929 y 5,686,104, pitavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104) o itavastatina), descritas en la patente U.S. No. 5,011,930, rosuvastatina de Shionogi-
5 Astra/Zeneca (visastatina (ZD-4222)) descrita en la patente U.S. No. 5,260,440, y los compuestos de estatina relacionados descritos en la patente U.S. No. 5,753,675.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso aquí incluyen, pero no están limitados a, los α -
10 fosfono-sulfonatos descritos en la patente U.S. No. 5,712,396, aquellos descritos por Biller et al., J. Med. Chem. 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871, incluyendo los (fosfonil-metil)fosfonatos de los isoprenoides así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa, conocidos, por
15 ejemplo, como se describe en las patentes U.S. No. 4,871,721 y 4,924,024 y en Biller, S.A. Neuenschwander, K. Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2,1-40 (1996).

Además, otros inhibidores del escualeno sintetasa
20 adecuados para su uso aquí incluyen los pirofosfatos de terpenoides descritos por P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem. 1997, 20:243-249, el análogo A del difosfato de farnesilo y los análogos del pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) como se describen por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc.,
25 1976, 98, 1291-1293, fosfonatos de fosfinilo reportados por

McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 1987, 109:5544, los
ciclopropanos reportados por Capson, T.L., PhD dissertation,
junio, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, resumen, tabla de
contenidos, pp 16, 17, 40-43, 48-51, resumen, los derivados
5 de pirrolidina como se describen por Sasyou, et al, WO
02/083636 y los derivados de amina cíclicos substituidos con
N-arilo descritos por Okada et al, WO 02/076973.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso
aquí incluyen, pero no están limitados a, derivados de ácido
10 fíbrico, los agonistas de PPAR α , tales como fenofibrato,
gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato,
clinofibrato y semejantes, probucol, y los compuestos
relacionados como se describen en la patente U.S. No.
3,674,836, probucol, fibrato de fenilo y gemfibrozilo que son
15 preferidos, los agentes de captura del ácido biliar tales
como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (SECHOLEX,
POLICEXIDE) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil
(Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-
substituido), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina
20 (THL), istigmastanilfos-forilcolina (SPC, Roche),
aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814
(derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035,
CL-277,082 y CL-283,546 de American Cyanamid (derivados de
urea disubstituidos), ácido nicotínico (niacina), acipimox,
25 acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina,

derivados de poli(dialilmetilamina) tales como los que se describen en la patente U.S. No. 4,759,923, poli(cloruro de dialilmetilamonio) amina cuaternaria e ionenos tales como los que se describen en la patente No. 4,027,009, y otros agentes
5 reductores del colesterol en el suero, conocidos.

El otro agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT (el cual también tiene una actividad anti-ateroesclerótica) tal como la descrita en, *Drugs of the Future* 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, C1-
10 1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, *Atherosclerosis* (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The Pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hipolipidemic activity mediated by selective
15 supression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein"; Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug. Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50; "ACAT
20 inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(es): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential
25 anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, *Curr. Med.*

Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acil-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hipocolesterolemia agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemia activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.), así como F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 e YIC-C8-434.

El agente hipolipidémico puede ser un regulador superior de la actividad del receptor de LDL tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly). El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción del colesterol preferentemente SCH48461 de Schering-Plough (ezetimibe) así como aquellos descritos en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

El otro agente lipídico o agente modulador de los lípidos puede ser un inhibidor de la proteína de la transferencia de colesterol (CETP) (por sus siglas en inglés) tal como Torcetrapib® de Pfizer así como aquellos descritos en WO/0038772 y en EP 818448 (Bayer) y EP 992496, y SC-744 y SC-795 de Pharmacia, así como CETi-1 y JTT-705.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor del

cotransportador del ácido biliar/ Na^+ del íleo tales como aquellos descritos en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999). El inhibidor del citrato de ATP liasa que puede ser empleado en la combinación de la solicitud puede incluir, por
5 ejemplo, aquellos descritos en la patente U.S. No. 5,447,954.

El otro agente lipídico también incluye un compuesto de fitoestrógeno tal como el descrito en WO 00/30665 que incluye la proteína de soya aislada, el concentrado de la proteína de soya o harina de soya así como una isoflavona tal
10 como genisteína, daidzeína, gliciteína o equol, o fitosteroles, fitostanol o tocotrienol como se describen en WO 2000/015201; un inhibidor de la absorción del colesterol de beta-lactama tal como se describe en EP 675714; un regulador superior de HLD tal como un agonista de LXR, un
15 agonista de PPAR α y/o un agonista de FXR; un promotor del catabolismo de LDL tales como los que se describen en EP 1022272; un inhibidor del intercambio de sodio-protones como los que se describen en DE 19622222; un receptor de LDL o un glicósido esteroideal tal como el que se describe en la
20 patente U.S. No. 5,698,527 y GB 2304106; un antioxidante tal como el beta-caroteno, ácido ascórbico, α -tocoferol o retinol como se describe en WO 94/15592 así como una vitamina C y un agente de antihomocisteína tal como el ácido fólico, un folato, vitamina B6, vitamina B12 y vitamina E; la isoniazida
25 como se describió en WO 97/35576; un inhibidor de la

absorción del colesterol, un inhibidor de la HMG-CoA sintasa, o un inhibidor de la lanosterol demetilasa como se describe en WO 97/48701; un agonista de PPAR δ para el tratamiento de la dislipidemia; o una proteína-I de aglutinación al elemento
5 regulador del esteroI (SREBP-1) como se describe en WO 2000/050574, por ejemplo, un esfingolípido, tal como una ceramida, o una esfingomielenasa neutral (N-SMasa) o un fragmento de la misma, e inhibidores o enzimas de síntesis de los lípidos tales como, por ejemplo, ACC, FAS, DGAT, MGAT,
10 GPAT, AMP cinasa, CPT1 y SCD1. Los agentes dislipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, ezetimibe, fenofibrato y Tocetrapib® de Pfizer así como niacina y/o colestagel.

15 Los compuestos de la presente solicitud pueden ser empleados en combinación con agentes antihipertensivos. Los ejemplos de los agentes antihipertensivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente solicitud incluyen bloqueadores beta adrenérgicos,
20 bloqueadores del canal de calcio (del tipo L y del tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mybefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetazida, metilclorotiazida, triclorometiazida,
25 politiazida, benzotiazida, ácido tetracrínico, tricrinafeno,

clortalidona, furosemida, musolimina, bumetamina, triamtreneno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenoprilo, fosinoprilo, enalaprilo, ceranoprilo, 5 cilazoprilo, delaprilo, pentoprilo, quinaprilo, ramiprilo, lisinoprilo), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán, candasartán y talmisartán), antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan y los compuestos descritos en las patentes U.S. 10 Nos. 5,612,359 y 6,043,265), el antagonista de ET/AII doble (por ejemplo, los compuestos descritos en WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutral (NEP), inhibidores de vasopectidasa (inhibidores de NEP-ACE dobles) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

15 Los moduladores de 5HT_{2c} podrían ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades asociadas con la obesidad, incluyendo los trastornos del sueño. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente solicitud podrían ser utilizados en combinación con sustancias terapéuticas para 20 el tratamiento de los trastornos del sueño. Los ejemplos de las sustancias terapéuticas adecuadas para el tratamiento de los trastornos del sueño para su uso en combinación con los compuestos de la presente solicitud incluyen análogos de melatonina, agonistas del receptor de melatonina, agonistas 25 de ML 1 B. Los agonistas del receptor de GABA A tales como

los barbituratos (por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, mefobarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y talbutal), benzidiazepinas (por ejemplo, diazepam, lorazepam, oxazepam, alprazolam, clordiazepóxido, 5 clonazepam, clorazepato, halazepam, y prazepam), también incluye específicamente triazolan (Halcion). Otros agentes para el tratamiento de los trastornos del sueño incluyen zolpidem (Ambien) e indiplon de Neurocrine.

Los moduladores de 5HT_{2c} pueden reducir o mejorar el 10 abuso de las sustancias o los trastornos adictivos. Por lo tanto, la combinación de los moduladores de 5HT_{2c} con los agentes utilizados para tratar los trastornos adictivos puede reducir el requerimiento de la dosis o mejorar la eficacia de las sustancias terapéuticas de los trastornos adictivos 15 comunes. Los ejemplos de los agentes utilizados para tratar el abuso de las sustancias o los trastornos adictivos son: los inhibidores de la reabsorción de la serotonina, selectivos (SSRI), metadona, buprenorfina, nicotina y bupropión y los antagonistas del opiato.

20 Los moduladores de 5HT_{2c} pueden reducir la ansiedad o la depresión, por lo tanto, los compuestos descritos en esta solicitud pueden ser utilizados en combinación con agentes antiansiedad o antidepresivos. Los ejemplos de los agentes antiansiedad adecuados para su uso en combinación con los 25 compuestos de la presente solicitud incluyen benzodiazepinas

(por ejemplo, diazepam, lorazepam, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, halazepam y prazepam), los agonistas del receptor de 5HT_{1A} (por ejemplo, buspirona, flesinoxan, gepirona, ipsapirona y serzona),
5 antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF) y SSRIs.

Los ejemplos de las clases adecuadas de los antidepresivos para su uso en combinación con los compuestos de la presente solicitud incluyen los inhibidores de la
10 reabsorción de la norepinefrina (substancias tricíclicas de amina terciaria y secundaria), inhibidores de la reabsorción de la serotonina (SSRIs) (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopran y sertralina), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOIs) (isocarboxazida, fenelzina,
15 tranilcipromina, selegilina), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (RIMAs) (moclobemida), inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (SNRIs) (venlafaxina), antagonistas del receptor del factor de liberación de corticotropina (CRF) (patentes U.S. 6,642,230;
20 6,630,476; 6,589,952; 6,579,876; 6,525,056; 6,521,636; 6,518,271; 6,515,005; 6,448,261; 6,339,609; 6,362,180; y 6,358,950 de Bristol-Myers Squibb), antagonistas del adrenoreceptor-alfa y antidepresivos atípicos (bupropion, litio, nefazodona, trazodona, y viloxazina).

25 La combinación de un fármaco antipsicótico,

convencional con un modulador de 5HT_{2c} también podría mejorar la reducción de los síntomas en el tratamiento de la psicosis o de las manías. Además, tal combinación podría hacer posible una reducción rápida de los síntomas, reduciendo la necesidad del tratamiento crónico con agentes antipsicóticos. Tal combinación también podría reducir el requerimiento de una dosis antipsicótica efectiva, conduciendo a una probabilidad reducida de desarrollo de la disfunción motriz típica del tratamiento antipsicótico crónico.

Los ejemplos de los agentes antipsicóticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente solicitud incluyen la fenotiazina (clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y tiofluoperazina), tioxantina (clorprotixeno, tiotixeno), dibenzazepina heterocíclica (clozapina, olanzepina y aripiprazol), butirofenona (haloperidol), difenilbutilpiperidina (pimozida) y las clases de la indolona (molindolona) de los agentes antipsicóticos. Otros agentes antipsicóticos con valor terapéutico potencial en combinación con los compuestos en la presente solicitud incluyen loxapina, sulpirida y risperidona.

La combinación de los compuestos en la presente solicitud con los fármacos antipsicóticos convencionales también podría proporcionar un efecto terapéutico mejorado para el tratamiento de los trastornos esquizofrénicos, como

se describió anteriormente para los trastornos maníacos. Cuando se utilicen aquí, los trastornos esquizofrénicos incluyen los trastornos paranoides, desorganizados, catatónicos, no diferenciados y residuales, el trastorno 5 esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno de desilusión, trastorno psicótico breve y trastorno psicótico no especificado. Los ejemplos de los fármacos antipsicóticos adecuados para la combinación con los compuestos en la presente solicitud incluyen los antipsicóticos mencionados 10 anteriormente, así como los antagonistas del receptor de dopamina, los agonistas del receptor muscarínico, los antagonistas del receptor de 5HT_{2A} y los antagonistas del receptor de 5HT_{2A}/dopamina o los agonistas parciales (por ejemplo, olanzepina, aripiprazol, risperidona, ziprasidona).

15 Los compuestos descritos en la presente solicitud podrían ser utilizados para mejorar los efectos de los agentes mejoradores del conocimiento, tales como los inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, tacridona que es el agente activo en Cognex®), agentes de ADHD (por 20 ejemplo metil-fenirato, atomoxetina que es el agente activo en Strattera® y antagonistas de la histamina 3), agonistas del receptor muscarínico 1 (por ejemplo, milamelina), agonistas nicotínicos, moduladores del receptor del ácido glutámico (AMPA y NMDA) tales como memantina, y agentes 25 nootrópicos (por ejemplo, piracetam, levetiracetam). Los

ejemplos de las terapias adecuadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y los trastornos cognitivos para su uso en combinación con los compuestos de la presente solicitud incluyen denopezilo, tacrina, revastigraina, 5 antagonistas del receptor 5HT₆, inhibidores de la gamma secretasa, inhibidores de la beta secretasa, bloqueadores del canal SK, bloqueadores de Maxi-K, y bloqueadores de KCNQs.

Los compuestos descritos en la presente solicitud podrían ser utilizados para mejorar los efectos de los 10 agentes utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los ejemplos de los agentes utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson incluyen: levadopa con o sin un inhibidor de COMT, fármacos antiglutamatérgicos (amantadina, riluzol), antagonistas alfa-2 adrenérgicos tales como 15 idaxozan, antagonistas de opiato, tales como naltrexona, otros antagonistas de dopamina o moduladores del transporte, tales como ropinirol, o pramipexol o factores neurotróficos tales como el factor neurotrófico derivado, glial (GDNF).

Los compuestos descritos en la presente solicitud 20 podrían ser utilizados en combinación con los agentes utilizados para tratar la disfunción eréctil. Los ejemplos de los tratamientos adecuados para la disfunción eréctil incluyen sildenafil (Viagra), vardenafilo (Levitra) y tadalafilo (Cialis). Otros compuestos que podrían ser 25 utilizados en combinación para la disfunción eréctil incluyen

yohimbina, fentolamina y papaverina.

Los compuestos descritos en la presente solicitud podrían ser utilizados en combinación con los agentes antiinflamatorios adecuados. Los ejemplos de los agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente solicitud incluyen prednisona, dexametasona, inhibidores de ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2 tales como NSAIDs, aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, Naproxen®, Celebrex®, Vioxx®, Arcoxia® y Bextra®), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig, antagonistas del ligando de CD40, inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato (CellCept®), antagonistas de integrina, antagonistas de alfa-4 beta-7 integrina, inhibidores de la adhesión de las células, antagonistas del interferón gamma, inhibidor de ICAM-1, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, infliximab, OR1384, incluyendo los inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap, anticuerpos de anti-TNF tales como etanercept (Enbrel®), Remicade®, rapamicina (sirolimús o Rapamune) y leflunomida (Arava)), inhibidores de la síntesis de prostaglandina, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (por ejemplo, priliximab), inhibidores de la proteína cinasa activados por el mitógeno p38, inhibidores de la proteína tirosina cinasa (PTK), inhibidores de IKK, y terapias para el tratamiento del síndrome del intestino

irritable (por ejemplo, los agentes de abertura Zelnorm® y Maxi-K® tales como aquellos descritos en la patente U.S. No. 6,184,231 B1).

Los ejemplos de tales otros agentes terapéuticos que
5 pueden ser utilizados en combinación con los moduladores de
5HT_{2c} incluyen los siguientes: ciclosporinas (por ejemplo,
ciclosporina A), receptores de anti-IL-2 (Anti-Tac), anti-
CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80,
anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean
10 la interacción entre CD40 y gp39, tales como los anticuerpos
específicos para CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas
de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD40Ig y
CD8gp39), inhibidores, tales como los inhibidores de la
translocación nuclear, de la función de NF-kappa B, tales
15 como la desoxispergualina (DSG), compuestos de oro, agentes
antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolímús,
Prograf), micofenolato mofetilo, fármacos citotóxicos tales
como azatiprina y ciclofosfamida, anticitocinas tales como
las proteínas de fusión del receptor de anti IL-4 o IL-4 y
20 los inhibidores de PDE 4 tales como Ariflo, y los inhibidores
de PTK descritos en las siguientes solicitudes de patente
U.S. incorporadas aquí para referencia en su totalidad: No.
de serie 09/097,338, presentada el 15 de junio de 1998; No.
de serie 09/094,797, presentada el 15 de junio de 1998; No.
25 de serie 09/173,413, presentada el 15 de octubre de 1998; y

el No. de serie 09/262,525, presentada el 4 de marzo de 1999. Véanse también los siguientes documentos y referencias citados allí e incorporados aquí para referencia: Hollenbaugh, D., Et Al, "Cleavable CD40Ig Fusion Proteins and the Binding to Sgp39", J. Immunol. Methods (Netherlands), 188(1), pp. 1-7 (15 de dic. del 1995); Hollenbaugh, D., et al., "The Human T Cell Antigen Gp39, A Member of the TNF Gene Family, Is a Ligand for the CD40 Receptor: Expression of a Soluble Form of Gp39 with B Cell Co-Stimulatory Activity"; EMBO J (England), 11(12), pp. 4313-4321 (diciembre de 1992); y Moreland, L. W. et al., "Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (P75)-Fc Fusion Protein", New England J. of Medicine, 337(3), pp. 141-147(1997).

Los otros agentes terapéuticos, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente solicitud, pueden ser utilizados, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determinan de otra manera por una persona con experiencia en el arte.

Los compuestos de la fórmula I de la solicitud pueden ser administrados de manera parenteral u oral, tales como de manera subcutánea o intravenosa, así como por aplicación nasal, de manera transdérmica, rectal o sublingual, a varias especies de mamíferos que se sabe que

van a estar sometidos a tales enfermedades, por ejemplo, a los seres humanos, en una cantidad efectiva dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0.2 hasta 1000 mg, preferentemente desde aproximadamente 1 hasta 100 mg en un régimen de uno, dos o cuatro dosis diarias divididas.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados para cualquiera de los usos descritos aquí por cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos o polvos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intracisternal o por técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, estériles, inyectables); nasalmente, incluyendo la administración a las membranas nasales tal como por rociado por inhalación; tópicamente, tal como en la forma de una crema o ungüento; o rectalmente, tal como en la forma de supositorios; en las formulaciones de la unidad de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los presentes compuestos pueden ser administrados por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden ser logradas por el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de una

liberación prolongada, por el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también pueden ser administrados liposómicamente.

Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un mejorador de la viscosidad, y endulzantes o agentes saborizantes tales como aquellos conocidos en el arte; y tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, entendedores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en el arte. Los compuestos de la fórmula I también pueden ser suministrados a través de la cavidad oral por administración sublingual y/o bucal. Las tabletas moldeadas, las tabletas comprimidas o las tabletas secadas por congelamiento son formas ejemplares que pueden ser utilizadas. Las composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan el(los) presente(s) compuesto(s) con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sucrosa y/o ciclodextrinas. También pueden estar incluidos en tales formulaciones los excipientes de peso molecular elevado tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Tales

formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión a las mucosas tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímeros de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación tales como un copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). Los lubricantes, agentes antifricción, saborizantes, agentes colorantes y estabilizadores también pueden ser agregados para facilidad de fabricación y uso.

Las composiciones ejemplares para administración por inhalación o por aerosol nasal incluyen soluciones en salmuera que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como aquellos conocidos en el arte.

Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes aceptables parenteralmente, no tóxicos, adecuados, tales como manitol, 1,3-butandiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro de sodio isotónica, u otros agentes de dispersión o humectantes y de suspensión, adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos,

incluyendo ácido oleico, o Cremaphor.

Las composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como
5 manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles los cuales son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones ejemplares para administración
10 tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Se entenderá que el nivel de dosis específica y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto particular se puede hacer variar y dependerá de una variedad
15 de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y el tiempo de acción de este compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la
20 combinación de fármacos, y la severidad de la afección particular.

Análisis farmacológico

El análisis farmacológico de cada compuesto para ya sea el agonismo o antagonismo de los receptores de 5-HT_{2A},
25 5HT_{2B} y 5-HT_{2C} consistió de estudios in vitro e in vivo. Los

análisis in vitro incluyeron las determinaciones de K_i en los receptores de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} y una evaluación de la actividad funcional (es decir, el agonismo o antagonismo) en cada clase del receptor por los ensayos de hidrólisis por IP3. Los ensayos de los receptores adicionales fueron llevados a cabo para evaluar la especificidad del receptor de los receptores de 5-HT_{2C} sobre los receptores de monoamina y los receptores perjudiciales (por ejemplo, histamina, dopamina, y muscarínico). Un compuesto se considera activo como un agonista de 5-HT₂ si tiene un valor de EC₅₀ o un valor de K_i menor que aproximadamente 50 micromolar; preferentemente menor que aproximadamente 1.0 micromolar; más preferentemente menor que 0.1 micromolar. Utilizando los ensayos descritos aquí, los compuestos de la presente solicitud se ha mostrado que tienen un valor de EC₅₀ menor que aproximadamente 50 micromolar para el agonismo de 5-HT₂.

Los ensayos in vivo evaluaron la actividad del compuesto en una variedad de paradigmas del comportamiento que incluyen los modelos de alimentación aguda y crónica, los modelos de ansiedad y depresión (desamparo aprendido, prueba de laberinto en cruz elevada, Geller-Siefter, aversión a los sabores acondicionados, reactividad al sabor, secuencia conductual de saciedad). En el modelo agregado, estos modelos reflejan la actividad como un agonista de 5-HT_{2C} (modelos de alimentación, modelos de ansiedad, modelos de depresión) y

proporciona alguna indicación en cuanto a la biodisponibilidad, metabolismo y características farmacocinéticas.

Los experimentos de aglutinación del radioligando fueron llevados a cabo sobre los receptores de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} humanos, recombinantes, expresados en las células HEK293E. Las afinidades de los compuestos de la presente solicitud para la aglutinación en estos receptores son determinadas por su capacidad para competir para la aglutinación al [¹²⁵I]-1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenil)-2-amino-propano(DOI) o a la dietilamina del ácido [³H]-lisérgico(LSD) en los receptores de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C}. Las referencias generales para los ensayos de aglutinación incluyen: (1) Lucaites VL, Nelson DL, Wainwright DB, Baez M (1996) Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT₂ receptor subfamily. Life Sci., 59(13):1081-95. Glennon RA, Seggel MR, Soine WH, Herrick-Davis K, Lyon RA, Titeler M (1988) [¹²⁵I]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane: an iodinated radioligand that specifically labels the agonist high-affinity state of 5-HT₂ serotonin receptors. J Med. Chem (1988) 31(1):5-7 y 3 Leonhardt S, Gorospe E, Hoffman BJ, Teitler M (1992) Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin with 5-hydroxytryptamine 1C y 5-hydroxytryptamine₂ receptors. Mol Pharmacol, 42(2):328-35.

Las propiedades funcionales de los compuestos

(eficacia y potencia) fueron determinados en las células enteras que expresan los receptores de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} por la evaluación de su capacidad para estimular o inhibir la hidrólisis del fosfoinositol mediada por el receptor y/o la liberación del calcio intracelular. Los procedimientos utilizados son descritos posteriormente.

Ensayos de aglutinación in vitro

Expresión adecuada de los receptores de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} en las células HEK293E

10 Las líneas celulares estables fueron generadas por la transfección de las células 293EBNA con los plásmidos que contienen el ADNc del receptor de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, o 5-HT_{2C} humano, (isoformas editadas por el ARN de INI, INV, VNV o VGV) utilizando fosfato de calcio. Estos plásmidos también
15 contuvieron el promotor inicial inmediato del citomegalovirus (CMV) para activar la expresión del receptor y EBV oriP para su mantenimiento como un elemento extracromosómico, y el gen hph de E. coli para dar la resistencia a la higromicina B (Horlick et al., 1997). Las células transfectadas fueron
20 mantenidas en el medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene el suero de bovino fetal al 10 % dializado a 37 °C en un medio ambiente húmedo (CO₂ al 5 %) durante 10 días. Las células de 5-HT_{2A} fueron adaptadas para agitar el cultivo para el procesamiento volumétrico mientras que fue necesario
25 mantener las otras líneas como cultivos adherentes. El día de

la recolección, las células fueron lavadas en una solución salina amortiguada con fosfato (PBS), se contaron, y se almacenaron a -80 °C.

Preparación de la membrana

5 El día del ensayo, las pelotillas de las células enteras (que contienen aproximadamente 1×10^8 células) que expresan el receptor de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} fueron descongeladas sobre hielo y se homogeneizaron en Tris HCl 50 mM (pH 7.7) que contiene EDTA 1.0 mM utilizando un aparato
10 Brinkman Polytron (PT-10, a un ajuste de 6 durante 10 segundos). El homogenato fue centrifugado a 48,000 x g durante 10 minutos y las pelotillas resultantes se lavaron dos veces por las etapas de homogenización y centrifugación repetidas. Las pelotillas finales fueron resuspendida en el
15 amortiguador del tejido y se hicieron las determinaciones de la proteína por el ensayo del ácido bicinconínico (BCA) (Pierce Co., IL) utilizando la albúmina del suero de bovino como el estándar.

Ensayos de aglutinación del radioligando para los receptores 20 de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}

Los estudios de aglutinación del radioligando fueron llevados a cabo para determinar las afinidades de aglutinación (valores de K_i) de los compuestos para los receptores de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} recombinantes, humanos
25 (Fitzgerald et al., 1999). Los ensayos fueron llevados a cabo

167

en placas de 96 cavidades de polipropileno, desechables (Costar Corp. Cambridge, MA) y fueron iniciados por la adición del homogenato de la membrana de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} en el amortiguador del tejido (10-30 (g/cavidad) al amortiguador de ensayo (Tris HCl 50 mM, EDTA 0.5 mM, pargilina 10 mM, MgSO₄ 10 mM, ácido ascórbico al 0.05 %, pH 7.5) que contiene [¹²⁵I]DOI para los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (0.3-0.5 nM, final) o [³H]LSD (1-2.0 nM, final) para el receptor de 5-HT_{2B} con o sin un fármaco de competición (es decir, una entidad química sintetizada recientemente). Para un experimento de competición, típico, una concentración fija del radioligando fue sometida a competición con las concentraciones duplicadas (12 concentraciones que varían desde 10 picomolar hasta 10 micromolar). Las mezclas de reacción fueron incubadas hasta el equilibrio durante 45 minutos a 37 °C y terminadas por filtración rápida (colector de células Packard; Perkin-Elmer) sobre filtros de fibra de vidrio GFB que han sido pre-remojadas en 0.3 % de polietilenimina. Los filtros fueron lavados en el amortiguador Tris HCl 50 mM enfriado con hielo (pH 7.5) y luego se contaron sobre un aparato Top Count (Packard).

Estudios de la hidrólisis de la fosfoinositida

La capacidad de los compuestos sintetizados recientemente para estimular la hidrólisis de fosfoinositida (PI) fue verificada en las células enteras utilizando una

variante (Egan et al., 1998) de un protocolo descrito previamente (Berridge et al., 1982). Las células HEK293E que expresan el receptor de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} humano fueron estimulados con EDTA 0.5 mM y colocados en placas a una densidad de 100,000/cavidad sobre las placas de 24 cavidades recubiertas con la poli-D-lisina (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) en el suero de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Gibco BRL) que contiene glutamina 2 mM, de alto contenido de glucosa, suero de bovino fetal dializado al 10 %, 250 g/ml de higromicina B, y 250 g/ml de G418. Después de un período de 24-48 horas, el medio de crecimiento fue removido y reemplazado con el DMEM sin el suero de bovino fetal e inositol (Gibco BRL). Las células fueron incubadas entonces con DMEM (sin el suero y el inositol) que contiene una concentración final de 0.5 uCi/cavidad de myo-[³H]inositol durante 16-18 horas. Después de esta incubación, las células fueron lavadas con DMEM (sin el suero o el inositol) que contiene LiCl 10 mM y pargilina 10 mM y luego se incubó durante 30 minutos con el mismo medio pero conteniendo ahora uno de varios compuestos de prueba. Las reacciones fueron terminadas por la aspiración del medio y el lisado de las células por congelamiento-descongelamiento. Las [³H]fosfoinosítidas fueron extraídas con cloroformo/metanol (1:2 v/v), separadas por cromatografía de intercambio aniónico (resina Bio-Rad AGI-X8), y se contaron por

espectroscopia para el conteo de los centelleos en el líquido como se describió previamente (Egan et al., 1998).

Estudios de fluorescencia del calcio

La capacidad de los compuestos sintetizados recientemente para estimular la fluorescencia del calcio fue verificada en las células enteras utilizando un protocolo descrito previamente (Fitzgerlad et al., 1999). Las células de HEK293E que expresan el receptor de 5-HT_{2c} humano, o de 5-HT_{2b} fueron estimuladas con EDTA 0.5 M y se colocaron en placas a una densidad de 50,000/cavidad sobre placas de 96 cavidades recubiertas con poli-D-lisina (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) en el suero de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Gibco BRL) que contiene glutamina 2 mM, de alto contenido de glucosa, suero de bovino fetal dializado al 10 %, 250 µg/ml de higromicina B, y 250 µg/ml de G418. Después de un período de 24 horas, las placas de las células son removidas del incubador y un volumen igual del amortiguador de la carga (Hanks BSS con HEPES 200 mM, pH 5.98) que contienen el reactivo del tinte de calcio (Fluo-3) es agregado a cada cavidad (100 µl por cavidad a las placas de 96 cavidades y luego se incuban durante 1 hora a 37 °C. Después la carga del tinte de las células, las placas son transferidas al FLIPR. Los compuestos de prueba son agregados a la placa como una curva de respuesta de la concentración y los cambios en las unidades de fluorescencia debidos a la

entrada del calcio son verificados durante un período de tres segundos.

Análisis de los datos

Las constantes de disociación aparente en el
5 equilibrio (K_{is}) de los experimentos de composición fueron calculadas utilizando un programa de ajuste de la curva de regresión no lineal, iterativo (Excelfit y TA Activity Base). Para la hidrólisis de PI y los experimentos de FLIRP las EC50s fueron calculadas utilizando un modelo de "pseudo" Hill
10 de un sitio: $y = ((R_{max} - min) / (1 + R/S_{50})^{nH}) + R_{min}$ en donde R = respuesta (GraphPad Prism; San Diego, CA). Emax (respuesta máxima) fue derivada del máximo de la curva ajustada (estimulación de IP neta) para cada compuesto. La actividad intrínseca (IA) fue determinada por la expresión de Emax de
15 un compuesto como un porcentaje de la Emax de 5-HT (IA = 1.0).

Modelos de eficacia para evaluar el consumo de los alimentos y la pérdida de peso

Ensayo de alimentación aguda, toda la noche. Los
20 compuestos son evaluados para verificar su capacidad para reducir el consumo de alimentos durante el ciclo de oscuridad, el cual es el período más activo de alimentación en la rata. 344 ratas de Fischer son entrenadas sobre un paradigma de respuesta de proporción tres, fija (FR3) que
25 requiere que ellas opriman una barra 3 veces consecutivas

para obtener una pelotilla de alimento. El número de opresiones de la barra que ocurre de principio a fin del ciclo de oscuridad puede ser verificado electrónicamente como una medida de la admisión de alimentos para el animal. Las
5 ratas son dosificadas de manera oral o intraperitoneal, con el compuesto de prueba 30 minutos previo al inicio del ciclo de oscuridad. Los animales tratados son colocados entonces en cajas operativas individuales durante 15 horas (12 horas del ciclo de oscuridad y las primeras tres horas del ciclo de
10 luz). La admisión de los alimentos en los animales tratados con el compuesto se compara con aquella de los animales tratados con el vehículo para determinar las reducciones porcentuales en la admisión de los alimentos. Las mediciones simultáneas de la admisión del agua y la actividad locomotora
15 también son medidas durante el período para evaluar los efectos potenciales adversos.

Ensayo de alimentación crónica

Los compuestos son evaluados para verificar su impacto a largo plazo sobre la admisión de los alimentos y el
20 peso corporal en un paradigma de tratamiento crónico de tres hasta catorce semanas en ratas de Sprague-Dawley (peso de partida ~ 450 g). Las ratas de Sprague-Dawley macho son premanipuladas durante una semana previo al inicio de la dosificación, tiempo durante el cual las mismas también
25 fueron evaluadas para verificar el compartimiento del

admisión de los alimentos. Las ratas son asignadas entonces a los grupos de tratamiento. Las ratas son dosificadas con el vehículo o el compuesto por cebadura oral. La admisión de los alimentos y los pesos corporales son evaluados
5 acumulativamente al final de cada semana de tratamiento y se compararon con los animales tratados con el vehículo. En algunos estudios, la admisión de los alimentos es medida diariamente para evaluar el impacto del consumo reducido de los alimentos sobre los animales evaluados por parejas. Al
10 final del período de estudio, los animales fueron evaluados para verificar los cambios en la composición corporal utilizando DEXA y luego son sacrificados para examinar los cambios en varios parámetros del plasma sanguíneo.

Referencias

15 Arnt, J. Acta Pharmacol. et Toxicol. (1982) 51:321-329.

Berridge M.J., Downes P.C., Hanley M.R. (1982)
Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol
response in brain and salivary glands. Biochem. J., 206:587-
20 595.

Costall, B and Naylor, RJ. Psychopharmacology.
(1975) 43:69-74.

Egan C.T., Herrick-Davis K., Miller K., Glennon
R.A., and Teitler M. (1998) Agonist activity of LSD and
25 lisuride at cloned 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors.

Psychopharmacology, 136:409-414.

Fitzgerald LW, Conklin DS, Krause CM, Marshall AP, Patterson JP, Tran DP, Iyer G, Kostich WA, Largent BL, Hartig PR (1999) High-affinity agonist binding correlates with
5 efficacy (intrinsic activity) at the human serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action. J. Neurochem., 72:2127-2134.

Horlick, R.A., Sperle, K., Breth, L.A., Reid, C.C.,
10 Shen, E.S., Robbins, A.K., Cooke, G.M., Largent, B.L. (1997) Rapid Generation of stable cell lines expressing corticotrophin-releasing hormone receptor for drug discovery. Protein Expr. Purif. 9:301-308.

Dosificación y formulaciones

15 Los compuestos del agonista de serotonina y del antagonista de serotonina de esta solicitud pueden ser administrados como un tratamiento para el control y prevención de los trastornos del sistema nervioso central que incluyen la obesidad, ansiedad, depresión, psicosis,
20 esquizofrenia, trastornos sexuales y del sueño, migraña y otras afecciones asociadas con dolor cefálico, fobias sociales, y trastornos gastrointestinales tales como la disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal por cualquier medio que produzca el contacto del agente activo
25 con el sitio de acción del agente, es decir, los receptores

de 5-HT₂, en el cuerpo de un animal. Los mismos pueden ser administrados por cualquier medio convencional disponible para su uso en conjunción con las sustancias farmacéuticas, ya sea como un agente terapéutico individual o en combinación de los agentes terapéuticos. Los mismos pueden ser administrados solos, pero preferentemente son administrados con un portador típico seleccionado con base en la ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

10 Los compuestos de la presente solicitud pueden ser administrados en formas de dosificación oral como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación sincronizada), píldoras, gránulos, elixires, tintes, suspensiones, jarabes, y 15 emulsiones. De manera semejante, los mismos también pueden ser administrados en la forma intravenosa (en el bolo o en infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular. Además, los mismos también pueden ser administrados por el suministro intranasal, suministro transdérmico y supositorios 20 o suministro por depósitos, todos utilizando las formas de dosificación bien conocidas por aquellos con experiencia ordinaria en las artes farmacéuticas.

La dosificación administrada variará, por supuesto, dependiendo de los factores conocidos, tales como las 25 características farmacodinámicas del agente particular y su

modo y ruta de administración; la edad, la salud y el peso del receptor; la naturaleza y la extensión de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; y el efecto deseado. A manera de guía general, una dosificación diaria del ingrediente activo se puede esperar que sea de aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 1000 miligramos por kilogramo de peso corporal, con la dosis preferida que es de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 100 mg/kg; con la dosis más preferida que es de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 30 mg/kg. Ventajosamente, los compuestos de la presente solicitud pueden ser administrados en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede ser administrada en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces diariamente.

Las formas de dosificación de las composiciones adecuadas para la administración contienen desde aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 100 mg del ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará presente ordinariamente en una cantidad de aproximadamente 0.5-95 % en peso basado en el peso total de la composición. El ingrediente activo puede ser administrado oralmente en las formas de dosificación sólida, tales como cápsulas, tabletas, y polvos, o en las formas de dosificación líquida, tales como

elíxires, jarabes y suspensión. El mismo también puede ser administrado parenteralmente, en las formas de dosificación líquida estéril.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y los portadores pulverizados, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y semejantes. Los diluyentes semejantes pueden ser utilizados para fabricar tabletas comprimidas. Tanto las tabletas como las cápsulas pueden ser fabricadas como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un período de horas. Las tabletas comprimidas pueden ser recubiertas con azúcar o recubiertas con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger la tableta de la atmósfera, o recubiertas entéricamente para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para incrementar la aceptación por el paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, una solución salina, dextrosa acuosa (glucosa), y las soluciones azucaradas relacionadas y los glicoles tales como el propilenglicol o los polietilenglicoles son portadores adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral pueden contener

preferentemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias amortiguadoras. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, ya sean solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También son utilizados el ácido cítrico y sus sales, y el EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservadores, tales como cloruro de benzalconio, metil o propil-paraben y clorobutanol. Los portadores farmacéuticos adecuados son descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*, un texto de referencia estándar en este campo.

Las formas de dosificación farmacéutica útiles para la administración de los compuestos de esta solicitud pueden ser ilustradas como sigue:

Cápsulas

Un gran número de cápsulas unitarias pueden ser preparadas rellinando cápsulas de gelatina dura de dos piezas, estándares, cada una con 100 mg del ingrediente activo pulverizado, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa, y 6 mg de estearato de sodio.

Cápsulas de gelatina blanda

Una mezcla del ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soya, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, pueden ser preparados e inyectados

por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente. Las cápsulas deben ser lavadas y secadas entonces.

5 **Tabletas**

Un gran número de tabletas pueden ser preparadas por procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación sea de 100 mg del ingrediente activo, 0.2 mg del dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98.8 mg de lactosa. Los recubrimientos apropiados pueden ser aplicados para incrementar el sabor agradable o para retardar la absorción.

Suspensión

Una suspensión acuosa puede ser preparada para administración oral de modo que cada 5 ml contengan 25 mg del ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetil celulosa sódica, 5 mg de benzoato de sodio, 1.0 mg de la solución de sorbitol, U.S.P., y 0.025 mg de vainilla.

20 **Soluciones inyectables**

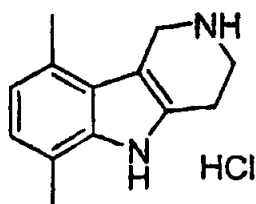
Una composición parenteral adecuada para administración por inyección puede ser preparada por agitación de 1.5 % en peso del ingrediente activo en 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución es esterilizada por las técnicas utilizadas comúnmente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Clorhidrato de 6,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

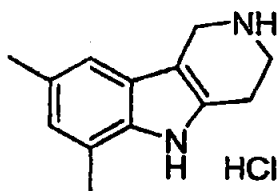
5



A una solución del clorhidrato de 1-(2,5-
10 dimetilfenil)hidrazina (4.26 g, 24.7 mmol) y el clorhidrato
de 4-piperidona monohidratado (3.79 g, 24.7 mmol) en EtOH (43
ml) se agregó HCl 12 N (4.12 ml, 49.4 mmol) a 20 °C. La
mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 3 h, se filtra
para dar un sólido blanco (4.35 g, 18.5 mmol). El sólido fue
15 recristalizado dos veces en MeOH a 75 °C para obtener el
compuesto del título (2.06 g, 8.78 mmol): EM (ES) 201.2
(M+H).

Ejemplo 2

Clorhidrato de 6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-
20 b]indol



25

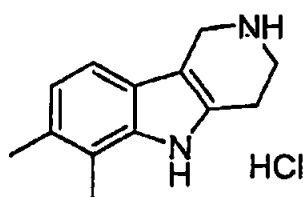
A una solución del clorhidrato de 1-(2,4-dimetilfenil)hidrazina

(500 mg, 2.89 mmol) y el clorhidrato de 4-piridona monohidratado (444 mg, 2.89 mmol) en EtOH (5.0 ml) se agregó HCl 12 N (0.48 ml, 49.4 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 3 h, se filtra y se lava con EtOH frío para dar el compuesto del título como un sólido blanco
5 (640 mg, 2.71 mmol): EM (ES) 201.2 (M+H).

Ejemplo 3

Clorhidrato de 6,7-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

10

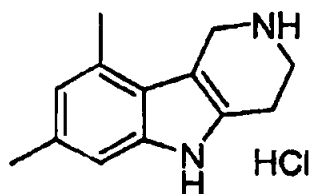


El compuesto del título fue preparado como un sólido blanco (11.0 g, 46 mmol) siguiendo los procedimientos del ejemplo 1 a partir
15 del clorhidrato de 1-(2,3-dimetilfenil)hidrazina (10.0 g, 58 mmol), clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (8.9 g, 58 mmol), HCl 12 N (10 ml, 120 mmol) y EtOH (100 ml): EM (ES) 201.2 (M+H).

Ejemplo 4

Clorhidrato de 7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

20



25

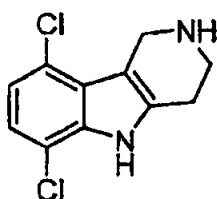
A una solución de clorhidrato de 1-(3,5-

dimetilfenil)hidrazina (1.2 g, 7.2 mmol) y clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (1.1 g, 7.2 mmol) en EtOH (21.1 ml) se agrega HCl 12 N (1.8 ml, 21.5 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a 75 °C durante 4.5 h, se filtra y se enjuaga con EtOH frío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1.5 g, 6.2 mmol). EM (ES) 201.2 (M+H).

Ejemplo 5

6,9-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

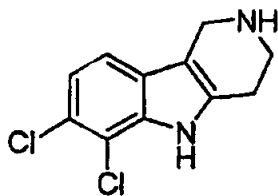
10



La 1-(2,5-diclorofenil)hidrazina (89 mg, 0.5 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (77 mg, 0.5 mmol) en CF₃CH₂OH (1.5 ml) se calienta a 75 °C durante 15 minutos para formar una solución clara. A la mezcla de reacción se agrega HCl 12 N (0.083 ml, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 75 °C durante 24 h, se enfría a 20 °C, se filtra y se lava con CF₃CH₂OH. El sólido se disuelve en H₂O, se basifica con NaOH 1 N a pH 12-13 y se extrae con CHCl₃. las capas orgánicas combinada se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido de color canela claro. (74 mg, 0.32 mmol): EM (ES) 241.0 (M+H).

Ejemplo 6

6,7-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



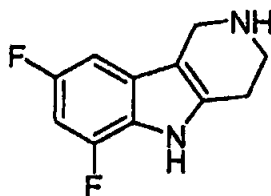
5

La 1-(2,3-diclorofenil)hidrazina (4.7 mg, 26.6 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (4.1 mg, 26.6 mmol) en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (54 ml) se somete a reflujo durante 3 h para formar una solución clara seguido por la formación de una precipitación de color amarillo claro. A la mezcla de reacción se agrega HCl 12 N (4.4 ml, 52.8 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 4 días, se enfría a 20 °C, se filtra y se lava con $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$. El ácido se disuelve en H_2O , se basifica con NaOH 1 N hasta pH 12-13 y se extrae con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinada se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido de color canela claro. (6.1 g, 25.3 mmol): EM (ES) 241.0 (M+H).

15

Ejemplo 7

20 6,8-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



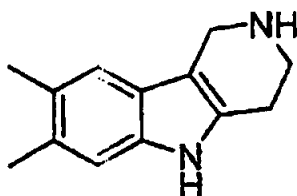
25

A una solución del clorhidrato de 1-(2,4-

difluorofenil)hidrazina (91 mg, 0.5 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (77 mg, 0.5 mmol) en EtOH (1.5 ml) se agrega HCl 12 N (0.083 ml, 1.0 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a 15 °C durante 15 h, se enfría a 20 °C y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por CLAR preparativa en fase inversa (H₂O/CH₃CN) seguido por el trabajo acostumbrado básico para dar el compuesto como un sólido amarillo (38 mg, 0.18 mmol): EM (ES) 209.1 (M+H).

Ejemplo 8

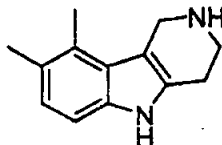
10 **7,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**



15 A una solución de clorhidrato de 1-(3,4-dimetilfenil)hidrazina (3.7 g, 21.5 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (3.3 g, 21.5 mmol) en EtOH (63.2 ml) se agrega HCl 12 N (5.4 ml, 64.5 mmol) a 75 °C. La mezcla de reacción se agita a 75 °C durante 3 h, se filtra y se enjuaga con EtOH frío a una mezcla 3:1 del compuesto del título y su regioisómero, (4.8 g, 17.6 mmol). La mezcla (15 mg) fue purificada por medio de CLAR (10-20 % de CH₃CN/H₂O) para obtener el compuesto del título (3.3 mg, 0.012 mmol): EM (ES) 201.22 (M+H).

20

25

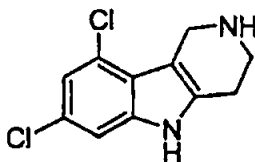
Ejemplo 9**8,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

5

El compuesto del título fue obtenido como un producto menor a partir de la síntesis del ejemplo 8: EM (ES) 201.22 (M+H).

Ejemplo 10**7,9-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

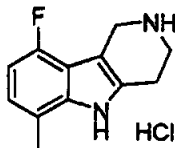
10



El compuesto del título fue preparado como un sólido de color
15 amarillo (55 mg, 46 μ mol) siguiendo los procedimientos del ejemplo 5 a partir del clorhidrato de 1-(3,5-diclorofenil)hidrazina (89 mg, 0.5 μ mol), el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (77 mg, 0.5 μ mol), HCl 12 N (0.083 ml, 1.0 μ mol) y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1.5 ml): EM (ES) 241.0 (M+H).

Ejemplo 11

20 **Clorhidrato de 9-fluoro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**



25

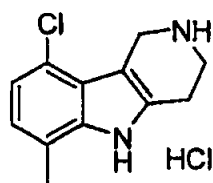
A una solución del clorhidrato de 1-(5-fluoro-2-

metilfenil)hidrazina (2.2 g, 12.5 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (1.9 g, 12.5 mmol) en EtOH (21.5 ml) se agrega HCl 12 N (3.1 ml, 37.5 mmol) a 75 °C. La mezcla de reacción se agita a 75 °C durante 5 h, se filtra y se enjuaga con EtOH frío para obtener el compuesto del título (0.64 mg, 2.7 mmol): EM (ES) 205.3 (M+H).

Ejemplo 12

Clorhidrato de 9-cloro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

10

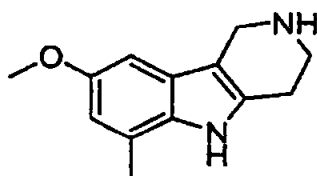


A una solución del clorhidrato de 1-(5-cloro-2-metilfenil)hidrazina (1.0 g, 5.2 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (0.79 g, 5.2 mmol) en EtOH (8.9 ml) se agrega HCl 12 N (1.3 ml, 15.5 mmol) a 75 °C. La mezcla de reacción se agita a 75 °C durante 15 h, se filtra y se enjuaga con EtOH para obtener el compuesto del título (0.65 mg, 2.5 mmol): EM (ES) 221.1 (M+H).

Ejemplo 13

8-metoxi-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

20



25

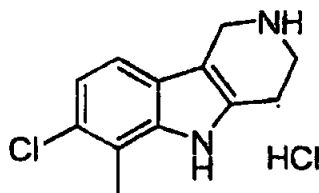
A una solución de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)hidrazina

(0.16 g, 1.0 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (0.16 g, 1.0 mmol) en EtOH (3.0 ml) se agrega HCl 12 N (0.26 ml, 3.0 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a 75 °C durante 20 h. El EtOH se remueve *in vacuo*,
5 el residuo se basifica por medio de NaOH 1 N a pH > 12, y se extrae con CHCl₃. El residuo fue purificado por medio de CLAR (0-100 % de CH₃CN/CH₂O) para obtener el compuesto del título en compañía de una impureza (54 mg). La mezcla se solubiliza en H₂O y se extrae con CHCl₃. La fase acuosa se basifica por
10 medio de NaOH 1 N a pH > 12, y se extrae con CHCl₃. La solución orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un sólido dorado (16.2 mg, 0.07 mmol): EM (ES) 217.2 (M+H).

15

Ejemplo 14**Clorhidrato de 7-cloro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

20



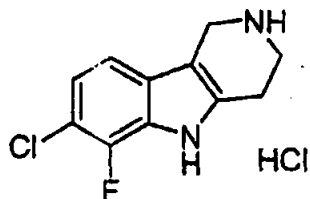
Etapa A. Una solución de nitrito de sodio (1.2 g, 17.0 mmol) y H₂O (3.5 ml) se agrega por goteo a 0 °C a una solución de 3-cloro-2-metilbencenamina (2.0 g, 14.1 mmol) en
25 HCl 12 N (33.5 ml) y TFA (4.3 ml). La mezcla de reacción se

agita a 0 °C durante 1 h seguido por la adición por goteo de una solución de cloruro de estaño (II) (5.9 g, 31.0 mmol) en HCl 12 N (8.4 ml) y H₂O (1.1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a 20 °C y se filtra para dar
5 el clorhidrato de 1-(3-cloro-2-metilfenil)hidrazina como un sólido de color canela (2.5 g, 13.0 mmol).

Etapas B. Una solución de 1-(3-cloro-2-metilfenil)hidrazina (0.25 g, 1.6 mmol), el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (0.24 g, 1.6 mmol) y HCl 12 N (0.4
10 ml, 4.7 mmol) en EtOH (4.7 ml) se agita a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtra para obtener el compuesto del título (0.13 g, 0.51 mmol) como un sólido blanco: EM (ES) 219.2 (M-H).

Ejemplo 15

15 **Clorhidrato de 7-cloro-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**



20

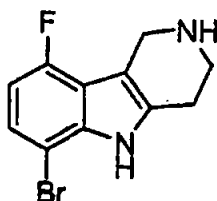
Etapas A. Una solución de nitrito de sodio (12.5 g, 85.9 mmol) y H₂O (21.4 ml) se agrega por goteo a 0 °C a una solución de clorhidrato de 3-cloro-2-fluorobencenamina (2.0 g, 8.45 mmol) en HCl 12 N (203.3 ml) y TFA (23.4 ml). La
25 mezcla se reacción se agita a 0 °C durante 1 h seguido por la

adición por goteo de una solución de cloruro de estaño (II) (35.8 g, 188.9 mmol) en HCl 12 N (51.6 ml) y H₂O (6.8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a 20 °C y se filtra y se coloca bajo vacío para dar el clorhidrato de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina como un sólido dorado (23.5 g, 119.0 mmol).

Etapa B. Una solución del clorhidrato del 1-(3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (3.35 g, 17.0 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (2.6 g, 17.0 mmol) en IPA (50.0 ml) se agita a 20 °C durante 10 minutos, seguido por la agitación a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtra para obtener el compuesto del título (3.2 g, 12.5 mmol) como un sólido beige: EM (ES) 269.0 (M-H).

Ejemplo 16

6-bromo-9-fluoro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



20

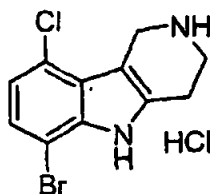
Etapa A. El clorhidrato de 1-(2-bromo-5-fluorofenil)hidrazina fue preparado como un sólido blanco (5.8 g, 24 mmol) siguiendo los procedimientos del ejemplo 14 etapa A, a partir de 2-bromo-5-fluoroanilina (4.9 g, 25.8 mmol), nitrito de sodio (2.2 g, 31 mmol), SnCl₂ (10.8 g, 56.8

mmol), HCl 12 N (62 ml + 16 ml), TFA (8.0 ml) y H₂O (6.5 ml + 2.0 ml).

Etapa B. Una solución del clorhidrato de 1-(2-bromo-5-fluorofenil)hidrazina (1.0 g, 4.1 mmol), clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (636 mg, 4.1 mmol), y HCl 12 N (0.68 ml, 8.2 mmol) en EtOH (10 ml) se agita a 75 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfría a 20 °C y se filtra. El sólido se disuelve en H₂O, se basifica con NaOH 1 N a pH > 12 y se extrae con CHCl₃. La solución orgánica combinada se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (54 mg, 0.20 mmol): EM (ES) 219.2 (M-H).

Ejemplo 17

Clorhidrato de 6-bromo-9-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



Etapa A. Una solución a 50 °C del cloruro de estaño (II) (12.0 g, 63.4 mmol) en EtOH (19 ml) se agrega al 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenceno (3.0 g, 12.7 mmol) seguido por la adición de HCl 12 N (19.0 ml, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 70 minutos. La EtOH se remueve bajo vacío, el residuo se basifica por medio de NaOH

a pH > 12, y se extrae con CHCl₃. La solución orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para dar la 2-bromo-5-clorobencenamina (2.33 g, 11.3 mmol).

5 **Etapas B.** Una solución de nitrito de sodio (0.63 g, 9.2 mmol) y H₂O (1.9 ml) se agrega por goteo a 0 °C a una solución de 2-bromo-5-clorobencenamina (1.6 g, 7.7 mmol) en HCl 12 N (18.2 ml) y TFA (2.31 ml). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h seguido por la adición por goteo de
10 una solución de cloruro de estaño (II) (3.1 g, 16.9 mmol) en HCl 12 N (4.6 ml) y H₂O (0.6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a 20 °C y se filtra y se colecta bajo vacío para dar el clorhidrato de 1-(2-bromo-5-clorofenil)hidrazina (2.0 g, 7.8 mmol).

15 **Etapas C.** Una solución del clorhidrato de 1-(2-bromo-5-clorofenil)hidrazina (0.10 g, 0.39 mmol) y clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (59.6 mg, 0.39 mmol) en EtOH (1.14 ml) se agita a 75 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría y se filtra para obtener el clorhidrato de
20 1-(2-bromo-5-clorofenil)-2-(piperidin-4-iliden)hidrazina, (73.3 mg, 0.22 mmol).

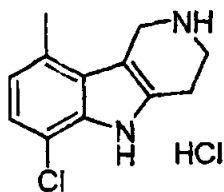
Etapas D. El HCl 12 N (0.05 ml, 0.65 mmol) se agrega a una solución del clorhidrato de 1-(2-bromo-5-clorofenil)-2-(piperidin-4-iliden)hidrazina (72.8 mg, 0.22
25 mmol) en EtOH (0.63 ml) y se hace reaccionar en un reactor de

microondas a 180 °C durante 2 minutos. La mezcla de reacción se enfría y se filtra para obtener el compuesto del título (13.1 mg, 0.04 mmol) como un sólido blanco: EM (ES) 286.89 (M+H).

5

Ejemplo 18**Clorhidrato de 6-cloro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

10



Etapa A. A una solución de 4-metil-2-nitrobenzenamina (1.2 g, 7.9 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agrega una solución de nitrito de terc-butilo (1.2 g, 11.8 mmol) y cloruro cúprico (II) (1.3 g, 9.5 mmol) en acetonitrilo (11 ml) por goteo a través de una bomba de jeringa a 20 °C durante un período de 1 h. La mezcla de reacción se agita a 65 °C durante 15 h, se lleva a 20 °C, se vierte sobre HCl 6 N (60 ml) y se extrae con éter dietílico. La solución orgánica combinada se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para dar el 1-cloro-4-metil-2-nitrobenzeno (1.35 g, 7.9 mmol).

Etapa B. Una solución a 50 °C de cloruro de estaño (II) (7.5 g, 39.5 mmol) en EtOH (12 ml) se agrega al 1-cloro-

25

4-metil-2-nitrobenceno (1.4 g, 7.9 mmol) seguido por la adición de HCl 12 N (11.9 ml, 142.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 70 minutos. La EtOH se remueve bajo vacío, el residuo se basifica por medio de NaOH 1 N a pH > 12, y se extrae con CHCl₃. La solución orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para dar la 2-cloro-5-metilbencenamina (0.95 g, 6.7 mmol).

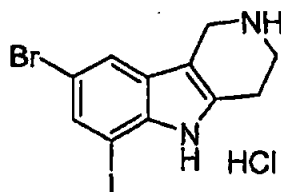
Etapas C. Una solución de nitrito de sodio (0.67 g, 9.94 mmol) y H₂O (2.06 g,) se agrega por goteo a 0 °C a una solución de 2-cloro-5-metilbencenamina (1.2 g, 8.29 mmol) en HCl 12 N (12.8 ml) y TFA (2.5 ml). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h seguido por la adición por goteo de una solución de cloruro de estaño (II) (3.5 g, 18.2 mmol) en HCl 12 N (4.9 ml) y H₂O (0.7 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a 20 °C y se filtra para dar el clorhidrato de 1-(2-cloro-5-metilfenil)hidrazina como un sólido blanco (0.84 g, 4.3 mmol).

Etapas D. Una solución del clorhidrato de 1-(2-cloro-5-metilfenil)hidrazina (0.1 g, 0.52 mmol) y clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (79.6 mg, 0.52 mmol) en EtOH (1.5 ml) se agita a 75 °C durante 15 h. Después de la adición de HCl 12 N (0.13 ml, 1.6 mmol), la reacción se filtra y se enjuaga con EtOH frío para dar el compuesto del título (65.2 mg, 0.24 mmol): EM (ES) 221.1 (M+H).

Ejemplo 19

Clorhidrato de 8-bromo-6-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
pirido[4,3-b]indol

5



Etapa A. A una mezcla de 4-bromoanilina (27.3 g, 159 mmol) y NaHCO_3 (12.6 g, 150 mmol) en H_2O se agrega I_2 pulverizado en porciones durante 10 minutos bajo agitación vigorosa a 20 °C. La mezcla de reacción se agita durante 2 h adicionales luego se filtra. El filtrado se extrae con Et_2O , las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran *in vacuo*. El residuo se somete a cromatografía (Hex:EtOAc 7:1) para dar la 4-bromo-2-yodoanilina (9.4 g, 31.5 mmol).

Etapa B. 1-(4-bromo-2-yodo-fenil)hidrazina (5.7 mg, 18.3 mmol) se prepara como un sólido anaranjado siguiendo los procedimientos de la etapa A del ejemplo 14 a partir de 4-bromo-2-yodoanilina (6.0 g, 20.1 mmol), nitrito de sodio (1.5 g, 22 mmol), SnCl_2 (7.7 g, 40.3 mmol), HCl 12 N (40 ml + 15 ml), y H_2O (5.0 ml), seguido por el trabajo básico acostumbrado.

Etapa C. A una suspensión de 1-(4-bromo-2-yodo-fenil)hidrazina (4.0 g, 12.8 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (1.96 g, 12.8 mmol) en IPA (30 ml) se burbujea HCl (gaseoso) durante 10

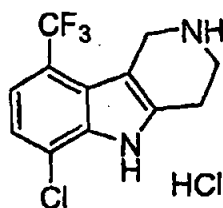
minutos. La mezcla de reacción se sella calentando entonces a 80 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfría a 20 °C, se filtra y se enjuaga con IPA frío para dar el compuesto del título (2.41 g, 5.8 mmol): EM (ES) 376.9 (M+H).

5

Ejemplo 20

Clorhidrato de 6-cloro-9-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

10



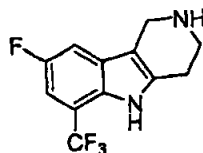
A una suspensión de 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)hidrazina (1.0 g, 4.7 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (730 mg, 4.7 mmol) en IPA (13 ml) se burbujea HCl (gaseoso) durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue sellada, luego se calienta a 75 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfría a 20 °C, se filtra y se enjuaga con IPA frío para dar el compuesto del título (250 mg, 0.80 mmol): EM (ES) 275.1 (M+H).

15

Ejemplo 21

8-fluoro-6-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

20



25

Etapa A. El clorhidrato de 1-(4-fluoro-2-

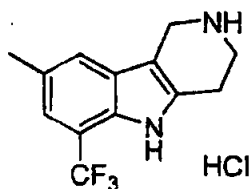
(trifluorometil)fenil)hidrazina fue preparado como un sólido blanco (230 mg, 1.0 mmol) siguiendo los procedimientos del ejemplo 14 Etapa A, a partir de la 4-fluoro-2-(trifluorometil)anilina (180 g, 1.0 mmol), nitrito de sodio (83 mg, 1.2 mmol), SnCl_2 (418 mg, 2.2 mmol) HCl 12 N (2.5 ml + 0.8 mmol), TFA (0.4 ml) y H_2O (0.5 ml).

Etapa B. En un tubo compatible para la aplicación de microondas, una solución de clorhidrato de 1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)hidrazina (100 mg, 0.43 mmol) y 4-piperidona (67 mg, 0.44 mmol) en IPA (1.5 ml) se satura con gas HCl y luego se sella. La mezcla de reacción se irradia en un horno de microondas a 140 °C durante 10 minutos. La reacción se enfría a 0 °C y se filtra. El sólido se lava con éter para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título (75 mg, 0.24 mmol) como un sólido de color blanco mate. Una solución de la sal (75 mg) en agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) se hace básico (pH 10) utilizando K_2CO_3 . La solución básica se extrae con CH_2Cl_2 (10 ml) y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se evapora. El residuo se tritura con hexanos para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 0.24 mmol) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , δ 7.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H); ^{19}F (^1H) RMN (282 MHz, CD_3OD , δ - 61.1, -125.4; MS (APCI) 259.1 (M+H).

Ejemplo 22

Clorhidrato del 8-metil-6-(trifluorometil)-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

5



Etapa A. El clorhidrato de 1-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)hidrazina se preparó como un sólido blanco (220 mg, 0.97 mmol) siguiendo el procedimiento de la etapa A del ejemplo 14 a partir de 4-metil-2-(trifluorometil)anilina (180 g, 1.0 mmol), nitrito de sodio (83 mg, 1.2 mmol), SnCl_2 (418 mg, 2.2 mmol), HCl 12 N (2.5 ml, + 0.8 ml), TFA (0.4 ml) y H_2O (0.5 ml).

Etapa B. Un tubo que se puede volver a sellar fue cargado con clorhidrato de 1-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)hidrazina (156 mg, 0.69 mmol), clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (110 mg, 0.73 mmol), e IPA (2 ml). La solución se satura con gas de HCl, luego se sella el tubo de reacción. La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El análisis del sólido por el análisis de CLAR de fase inversa, indicó la presencia del indol y el compuesto intermedio de hidrazona.

La purificación de la mezcla por la cromatografía en columna

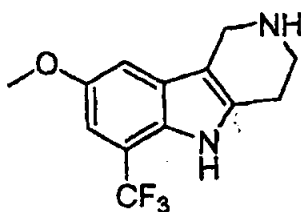
no mejora significativamente la pureza. Una porción de esta mezcla (68 mg) se calienta a reflujo en THF (5 ml) y HCl 2 N (1 ml) toda la noche. La suspensión se filtra, se lava con éter, luego se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto objetivo (38 mg, 0.13 mmol) como un sólido blanco: p.f. 338-342 °C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD + $\text{DMSO}-d_6$ δ 7.62 (s amp., 1H), 7.20 (s amp., 1H) 4.47-4.46 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H) 3.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); ^{19}F (^1H) RMN (282 MHz, CD_3OD + $\text{DMSO}-d_6$ δ -62.0; EM (ESI) 255.1 (M+H).

10

Ejemplo 23

8-metoxi-6-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

15



20

Etapa A. El clorhidrato de 1-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)hidrazina se prepara como un sólido de color rosa claro (427 mg, 1.76 mmol) siguiendo los procedimientos de la etapa A del ejemplo 14 a partir de la 4-metoxi-2-(trifluorometil)anilina (384 g, 1.0 mmol), nitrito de sodio (170 mg, 1.2 mmol), SnCl_2 (840 mg, 2.2 mmol), HCl 12 N (5.0 ml + 1.5 ml), TFA (0.8 ml) y H_2O (1.0 ml).

Etapa B. Un tubo que se puede sellar, compatible con microondas fue cargado con el clorhidrato de 1-(4-metoxi-2-

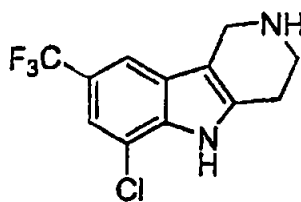
25

(trifluorometil)fenil)hidrazina (406 mg, 1.7 mmol),
 clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (268 mg, 1.7 mmol),
 e IPA (4 ml). La mezcla de reacción se satura con gas HCl y
 el tubo se sella. La mezcla de reacción se somete a
 5 irradiación de microondas a 120 °C durante 12 minutos. El
 sólido se filtra, se lava con éter y se trata con NaHCO₃
 saturado (10 ml). La solución básica se extrae con EtOAc (2 x
 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre
 Na₂SO₄, se filtran, y se concentran *in vacuo*. La purificación
 10 del residuo por cromatografía en columna [gel de sílice, 5-75
 % (80:18:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH concentrado/CH₂Cl₂) proporcionó el
 compuesto (192 mg, 0.71 mmol) como un sólido de color blanco
 mate: p.f. 140-144 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD..δ 7.10 (d, *J* =
 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.83 (s,
 15 3H), 3.16 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H); ¹⁹F
 {¹H} RMN (282 MHz, CD₃OD δ - 61.0; EM (ES) 271 (M+H).

Ejemplo 24

**6-cloro-8-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-
 b]indol**

20



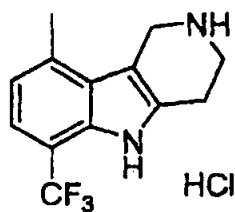
A una suspensión de la 1-(2-cloro-4-
 25 (trifluorometil)fenil)hidrazina (250 g, 1.1 mmol) y el

clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (183 mg, 1.1 mmol) en IPA (3.5 ml) se burbujea HCl (gas) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se sella luego se calienta a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfría a 20 °C, se filtra y se
5 enjuaga con IPA frío. El sólido se disuelve en H₂O, se basifica con NaOH 1 N a pH > 12 y se extrae con CHCl₃. La solución orgánica combinada se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el compuesto del título (42 mg, 0.15 mmol) como un sólido de color blanco mate. EM
10 (ES) 275.1 (M+H).

Ejemplo 25

Clorhidrato de 9-metil-6-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

15



Etapa A. El clorhidrato de 1-(5-metil-2-(trifluorometil)fenil)hidrazina se prepara como un sólido
20 blanco (3.0 g, 13.2 mmol) siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir del clorhidrato de 5-metil-2-(trifluorometil)anilina (2.8 g, 13.2 mmol), nitrito de sodio (1.1 g, 15.6 mmol), SnCl₂ (5.5 g, 29 mmol), HCl 12 N (30 ml + 8 ml), TFA (4.0 ml), y H₂O (4.2
25 ml).

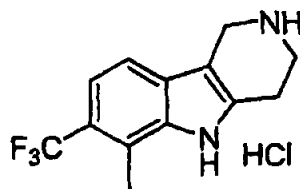
Etapa B. A una suspensión de 1-(5-metil-2-(trifluorometil)fenil)hidrazina (3.5 g, 15.4 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (2.4 g, 15.4 mmol) en IPA (40 ml) se burbujea HCl (gas) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se sella luego se calienta a 90 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se enfría a 20 °C, se filtra y se enjuaga con IPA frío para dar el compuesto del título (3.8 g, 13 mmol) como un sólido de color amarillo claro: EM (ES) 255.1 (M+H).

10

Ejemplo 26

Clorhidrato de 6-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

15



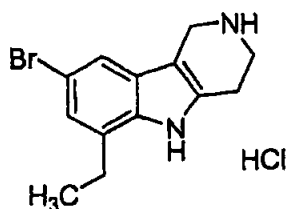
A una suspensión de 1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)hidrazina (520 mg, 2.3 mmol) y clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (353 mg, 2.3 mmol) en IPA (6.4 ml) se burbujea HCl (gas) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se sella luego se calienta a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfría a 20 °C, se filtra y se enjuaga con IPA frío para dar el compuesto del título (455 mg, 1.6 mmol) como un sólido de color blanco mate: EM (ES) 255.1 (M+H).

25

Ejemplo 27

Clorhidrato de 8-bromo-6-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
pirido[4,3-b]indol

5

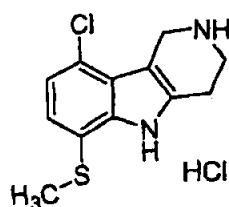


Etapa A. Una solución de nitrito de sodio (0.70 g, 10.2 mmol) y H₂O (2.1 ml) se agrega por goteo a 0 °C a una
10 solución del clorhidrato de 4-bromo-2-etilbencenamina (2.0 g, 8.45 mmol) en HCl 12 N (20.1 ml) y TFA (2.6 ml). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h seguido por la adición por goteo de una solución de cloruro de estaño (II) (3.53 g, 18.6 mmol) en HCl 12 N (5.0 ml) y H₂O (0.7 ml) a 0 °C. La
15 mezcla de reacción se agita durante 15 h a 20 °C y se filtra para dar el clorhidrato de 1-(4-bromo-2-etilfenil)hidrazina como un sólido de color blanco mate (2.9 g, 11.5 mmol).

Etapa B. Una solución del clorhidrato de 1-(4-bromo-2-etilfenil)hidrazina (0.25 g, 1.0 mmol), clorhidrato de 4-
20 piperidona monohidratado (0.15 g, 1.0 mmol), y HCl 12 N (0.25 ml, 3.0 mmol) en EtOH (3.0 ml) se agita a 85 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se filtra y se enjuaga con EtOH frío para obtener el compuesto del título (0.12 g, 0.37 mmol) como un sólido blanco: EM (ES) 279.0
25 (M+H).

Ejemplo 28**Clorhidrato de 9-cloro-6-metilsulfanil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

5



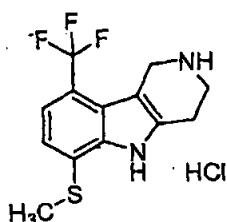
Etapa A. Una solución de nitrito de sodio (2.38 g, 34.6 mmol) y H₂O (2.28 ml) se agrega por goteo a 0 °C a una
10 solución de la 5-cloro-2-(metiltio)bencenamina (5.0 g, 28.8 mmol) en HCl 12 N (68.6 ml) y TFA (8.7 ml). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h seguido por la adición por goteo de una solución de cloruro de estaño (II) (12.0 g, 63.4 mmol) en HCl 12 N (17.2 ml) y
15 H₂O (2.3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a 20 °C y se filtra para dar el clorhidrato de 1-(5-cloro-2-(metiltio)fenil)hidrazina como un sólido blanco.

Etapa B. Una solución del clorhidrato de 1-(5-cloro-2-(metiltio)fenil)hidrazina (0.80 g, 3.55 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (0.55 g, 3.55 mmol) en EtOH (10 ml) se hace reaccionar en un reactor de microondas a 180 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra para obtener el compuesto del título (0.63 g, 2.18
25 mmol): EM (ES) 253.01 (M+H).

Ejemplo 29

Clorhidrato de 6-metilsulfanil-9-trifluorometil-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

5

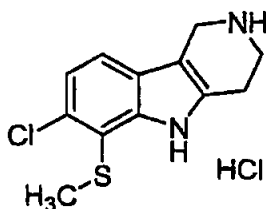


Etapas A. Una solución de nitrito de sodio (1.8 g, 25.9 mmol) y H₂O (5.4 ml) se agrega por goteo a 0 °C a una
10 solución de 2-cloro-5-metilbencenamina (4.5 g, 21.6 mmol) en HCl 12 N (51.4 ml) y TFA (6.5 ml). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h seguido por la adición por goteo de la solución de cloruro de estaño (II), (9.0 g, 47.5 mmol) en HCl 12 N (12.9 ml) y H₂O (1.7 ml) a 0 °C. La mezcla de
15 reacción se agita durante 15 h a 20 °C y se filtra para dar el clorhidrato de 1-(2-cloro-5-metilfenil)hidrazina como un sólido de color blanco mate (5.19 g, 20.0 mmol).

Etapas B. Una solución del clorhidrato de 1-(2-cloro-5-metilfenil)hidrazina (0.17 g, 0.67 mmol), clorhidrato de 4-
20 piperidona monohidratado (0.10 g, 0.67 mmol), y HCl 12 N (0.17 ml, 2.0 mmol) en EtOH (2.0 ml) se hace reaccionar en un reactor de microondas a 185 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra y se enjuaga con EtOH frío para obtener el compuesto del título (50.5 mg, 0.16 mmol): EM (ES) 287.14
25 (M+H).

Ejemplo 30

Clorhidrato de 7-cloro-6-metilsulfanil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
pirido[4,3-b]indol



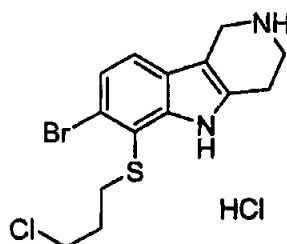
5 **Etapa A.** El clorhidrato de 1-(3-cloro-2-(metiltio)fenil)hidrazina se prepara como un sólido
10 blanco (15.1 g, 67 mmol) siguiendo los
procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir
de la 3-cloro-2-(metiltio)bencenamina (11.6 g, 67.1
mmol), nitrito de sodio (5.6 g, 67 mmol), SnCl₂
(25.4 g, 134 mmol), HCl 12 N (242 ml + 121 ml) y H₂O
15 (10 ml).

Etapa B. La mezcla de clorhidrato de 1-(3-
cloro-2-(metiltio)fenil)hidrazina (15.1 g, 67 mmol) y
el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (10.3
mg, 67 mmol) en CF₃CH₂OH (300 ml) se somete a reflujo
20 durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agrega
HCl 12 N (5 ml, 60 mmol). La mezcla de reacción se
somete a reflujo durante 15 h, se enfría a 20 °C, se
filtra y se lava con CF₃CH₂OH para dar el compuesto
del título (16.4 g, 58 mmol) como un sólido blanco:
25 EM (ES) 253.1 (M+H).

Ejemplo 31

Clorhidrato de 7-bromo-6-(3-cloropropiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

5



Etapa A. A una solución de 1-bromo-2-cloro-3-nitrobenceno (750 mg, 3.2 mmol) y 3-cloropropan-1-tiol (354 mg, 3.2 mmol) en THF (6.4 ml) se agrega KOH (270 mg, 4.8 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 45 °C durante 3 días y se enfría a 20 °C. La mezcla de reacción se somete a cromatografía sobre gel de sílice para dar el (2-bromo-6-nitrofenil)(3-cloropropil)sulfano (714 mg, 2.3 mmol).

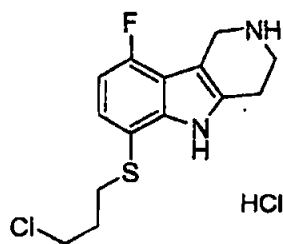
Etapa B. A una solución del (2-bromo-6-nitrofenil)(3-cloropropil)sulfano (714 mg, 2.3 mmol) en MeOH (10 ml) se agrega Pd(OH)₂ (20 %, 100 mg). La mezcla de reacción se agita durante 3 días bajo H₂ (3.518 kg/cm²) (50 psi) durante 3 días y luego se filtra. El filtrado se concentra *in vacuo*, y el residuo se disuelve en Et₂O. A la solución se agrega HCl en exceso (1 M en Et₂O) para formar un precipitado blanco. El sólido se filtra y se lava con Et₂O para dar la 3-bromo-2-(3-cloropropiltio)bencenamina (646 mg, 2.3 mmol).

Etapa C. El clorhidrato de 1-(3-bromo-2-(3-cloropropiltio)fenil)hidrazina (672 mg, 2.0 mmol) se preparó como un sólido blanco siguiendo los procedimientos de la etapa A del ejemplo 14 a partir de la 3-bromo-2-(3-cloropropiltio)bencenamina (646 mg, 2.3 mmol), nitrito de sodio (190 mg, 2.7 mmol), SnCl_2 (960 mg, 5.1 mmol), HCl 12 N (5.3 ml + 1.5 ml), y H_2O (0.8 ml).

Etapa D. La mezcla de clorhidrato de 1-(3-bromo-2-(3-cloropropiltio)fenil)hidrazina (500 mg, 1.5 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (230 mg, 1.5 mmol) en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (4 ml) se calienta a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agrega el HCl 12 N (0.3 ml). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 5 h, se enfría a 20 °C, se filtra y se lava con IPA para dar el compuesto del título (549 mg, 1.4 mmol) como un sólido blanco: EM (ES) 359.0 (M+H).

Ejemplo 32

Clorhidrato de 6-(3-cloropropiltio)-9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



20

25

Etapa A. El (3-cloropropil) (4-fluoro-2-

nitrofenil)sulfano (1.3 g, 5.2 mmol) se preparó siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 31 a partir del 1,4-difluoro-2-nitrobenceno (980 mg, 6.15 mmol), 3-cloropropan-1-tiol (680 mg, 6.15 mmol), KOH (517 mg, 9.2 mmol) y THF (13 5 ml).

Etapa B. El clorhidrato de 2-(3-cloropropiltio)-5-fluorobencenamina (1.26 g, 4.9 mmol) se preparó siguiendo los procedimientos de la Etapa B del ejemplo 31 a partir de (3-cloropropil)(4-fluoro-2-nitrofenil)sulfano (1.3 g, 5.2 mmol), 10 Pd(OH)₂ (20 %, 200 mg) y MeOH (20 ml).

Etapa C. El clorhidrato de 1-(2-(3-cloropropiltio)-5-fluorofenil)hidrazina (1.25 g, 4.6 mmol) se prepara como un sólido blanco siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir del clorhidrato de 2-(3-cloropropiltio)- 15 5-fluorobencenamina (1.26 g, 4.9 mmol), nitrito de sodio (380 mg, 5.5 mmol), SnCl₂ (1.92 g, 10.1 mmol), HCl 12 N (12 ml + 3.0 ml), y H₂O (1.6 ml).

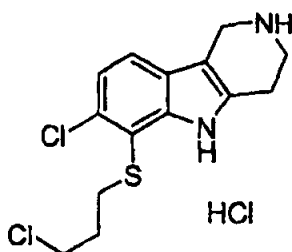
Etapa D. La mezcla del clorhidrato de 1-(2-(3-cloropropiltio)-5-fluorofenil)hidrazina (1.25 g, 4.6 mmol) y 20 el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (707 mg, 4.6 mmol) en CF₃CH₂OH (14 ml) se somete a reflujo durante 2 h. A la mezcla de reacción se agrega el HCl 12 N (0.8 ml, 9.6 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 15 h, se enfría a 20 °C, se filtra y se lava con CF₃CH₂OH para 25 dar el compuesto del título (1.07 g, 3.2 mmol) como un sólido

blanco: EM (ES) 299.1 (M+H).

Ejemplo 33

Clorhidrato de 7-cloro-6-(3-cloropropiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

5



10 **Etapa A.** El (2-cloro-6-nitrofenil)(3-cloropropil)sulfano (1.09 g, 4.1 mmol) se prepara siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 31 a partir de 1,2-dicloro-3-nitrobenceno (1.12 g, 5.9 mmol), 3-cloropropan-1-tiol (652 mg, 5.9 mmol), KOH (517 mg, 9.2 mmol) y THF (13
15 ml).

Etapa B. El clorhidrato de 3-cloro-2-(3-cloropropiltio)bencenamina (845 mg, 3.1 mmol) se preparó siguiendo los procedimientos de la Etapa B del ejemplo 31 a partir del (2-cloro-6-nitrofenil)(3-cloropropil)sulfano (1.09
20 g, 4.1 mmol) (20 %, 180 mg) y MeOH (18 ml).

Etapa C. El clorhidrato de 1-(3-cloro-2-(3-cloropropiltio)fenil)hidrazina (877 mg, 3.05 mmol) fue preparado como un sólido blanco siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir del clorhidrato de 3-cloro-2-(3-cloropropiltio)bencenamina (845 mg, 3.1 mmol),
25

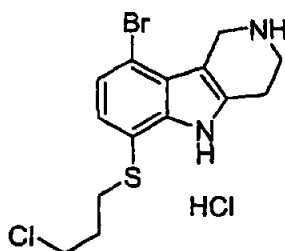
nitrito de sodio (255 mg, 3.7 mmol), SnCl_2 (1.29 g, 6.8 mmol),
HCl 12 N (8 ml + 2.0 ml), y H_2O (1.2 ml).

Etapa D. La mezcla del clorhidrato de 1-(3-cloro-2-(3-
cloropropiltio)fenil)hidrazina (877 mg, 3.05 mmol) y el clorhidrato de
5 4-piperidona monohidratado (469 mg, 3.05 mmol) en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (8 ml) se
somete a reflujo durante 2 h. A la mezcla de reacción se agrega HCl 12
N (0.8 ml, 9.6 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante
24 h, se enfría a 20 °C, se filtra y se lava con $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ para dar el
compuesto del título (879 mg, 2.5 mmol) como un sólido blanco: EM (ES)
10 315.0 (M+H).

Ejemplo 34

Clorhidrato de 9-bromo-6-(3-cloropropiltio)-2,3,4,5- tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

15



Etapa A. El (4-bromo-2-nitrofenil)(3-clorofenil)sulfano (1.5 g, 4.8
20 mmol) se prepara siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 31 a
partir de 1,4-dibromo-2-nitrobenceno (1.73 g, 6.15 mmol), 3-cloropropan-1-
tiol (680 mg, 6.15 mmol), KOH (517 mg, 9.2 mmol) y THF (13 ml).

Etapa B. El clorhidrato de 5-bromo-2-(3-
cloropropiltio)bencenamina (1.14 g, 3.6 mmol) se prepara siguiendo los
25 procedimientos de la Etapa B del ejemplo 31 a partir del (4-bromo-2-

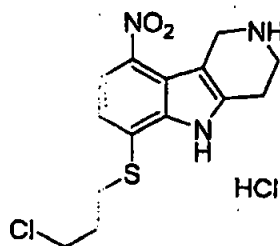
nitrofenil)(3-cloropropil)sulfano (1.4 g, 4.5 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 %, 200 mg) y MeOH (20 ml).

Etapa C. El clorhidrato de 1-(5-bromo-2-(3-cloropropiltio)fenil)hidrazina (1.19 g, 3.6 mmol) se prepara como un sólido blanco siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir del clorhidrato de 5-bromo-2-(3-cloropropiltio)bencenamina (1.14 g, 3.6 mmol), nitrito de sodio (298 mg, 4.3 mmol), SnCl_2 (1.33 g, 7.0 mmol) HCl 12 N (8.2 ml + 2.2 ml), y H_2O (1.2 ml).

Etapa D. La mezcla del clorhidrato 1-(5-bromo-2-(3-cloropropiltio)fenil)hidrazina (1.19 g, 3.6 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (553 mg, 3.6 mmol) en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (10 ml) se somete a reflujo durante 3 h. A la mezcla de reacción se agrega HCl 12 N (0.6 ml, 7.2 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 15 h, se enfría a 20 °C, se filtra y se lava con $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ para dar el compuesto del título (927 mg, 2.3 mmol) como un sólido blanco: EM (ES) 359.0 (M+H).

Ejemplo 35

Clorhidrato de 6-(3-cloropropiltio)-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



Etapa A. A una solución del 2-fluoro-5-

nitrobenzenamina (500 mg, 3.2 mmol) y 3-cloropropan-1-tiol (354 mg, 3.2 mmol) en DME (6.4 ml) se agrega KOH (270 mg, 4.8 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 45 °C durante 3 días y se enfría a 20 °C.

5 La mezcla de reacción se somete a cromatografía en gel de sílice (3 % de MeOH/CH₂Cl₂) para dar la 2-(3-cloropropiltio)-5-nitrobenzenamina (130 mg, 0.53 mmol).

Etapa B. El clorhidrato de 1-(2-(3-cloropropiltio)-5-nitrofenil)hidrazina (100 mg, 0.34 mmol) se prepara como un sólido blanco siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir de 2-(3-cloropropiltio)-5-nitrobenzenamina (100 mg, 0.44 mmol), nitrito de sodio (34 mg, 0.49 mmol), SnCl₂ (156 mg, 0.82 mmol), HCl 12 N (1.5 ml)

15 y H₂O (0.1 ml).

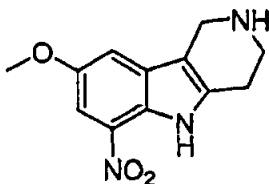
Etapa C. La mezcla de clorhidrato de 1-(2-(3-cloropropiltio)-5-nitrofenil)hidrazina (100 mg, 0.34 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (58 mg, 0.38 mmol) en CF₃CH₂OH (1 ml) se calienta a

20 87 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agrega HCl 12 N (3 ml). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 1 h, se enfría a 20 °C, se filtra y se lava con IPA para dar el compuesto del título (78 mg, 0.24 mmol) como un sólido blanco: EM (ES)

25 326.1 (M+H).

Ejemplo 36**8-metoxi-6-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

5

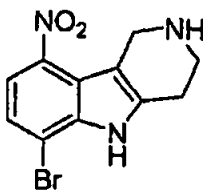


Etapa A. El clorhidrato de (4-metoxi-2-nitro-fenil)-hidrazina (560 mg, 2.55 mmol) se prepara como un sólido blanco siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir de la 4-metoxi-2-nitrobencenammina (525 mg, 3.1 mmol), nitrito de sodio (235 mg, 3.4 mmol), SnCl_2 (1.06 g, 5.6 mmol), HCl 12 N (6.5 ml) y H_2O (1.0 ml).

Etapa B. El compuesto del título (220 mg, 0.89 mmol) fue preparado como un sólido amarillo siguiendo los procedimientos de la Etapa C del ejemplo 34 seguido por el trabajo acostumbrado básico del clorhidrato de (4-metoxi-2-nitro-fenil)-hidrazina (560 mg, 2.55 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (400 mg, 2.6 mmol) en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (7 ml): EM (ES) 248.1 (M+H).

Ejemplo 37**6-bromo-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

20



25

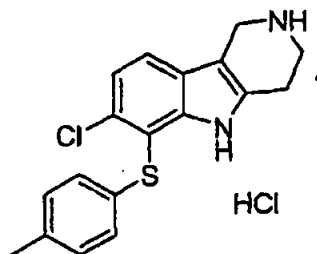
Etapa A. La 1-(2-bromo-5-nitrofenil)hidrazina (650

mg, 2.43 mmol) se prepara como un sólido blanco siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir de 2-bromo-5-nitrobenzenamina (651 mg, 3.0 mmol), nitrito de sodio (250 mg, 3.6 mmol), SnCl_2 (1.25 g, 6.6 mmol), HCl 12 N (7.5 ml) y H_2O (1.1 ml).

Etapa B. El compuesto del título (215 mg, 0.73 mmol) fue preparado como un sólido amarillo siguiendo los procedimientos de la Etapa C del ejemplo 34 seguido por el trabajo acostumbrado básico a partir de 1-(2-bromo-5-nitrofenil)hidrazina (650 mg, 2.43 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (373 mg, 2.43 mmol) en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (7 ml): EM (ES) 296.0 (M+H).

Ejemplo 38

Clorhidrato de 7-cloro-6-(p-toliltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



Etapa A. El clorhidrato de 1-(3-cloro-2-(p-toliltio)fenil)hidrazina (253 mg, 0.85 mmol) se prepara siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir de 3-cloro-2-(p-toliltio)benzenamina (250 mg, 1.0 mmol), nitrito de sodio (82 mg, 1.2 mmol), SnCl_2 (372 mg, 1.9

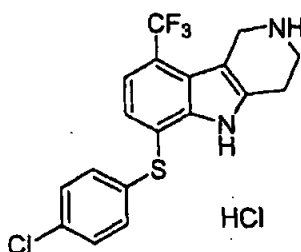
mmol), HCl 12 N (4.0 ml + 1.5 ml) y H₂O (0.4 ml).

Etapa B. La mezcla del clorhidrato de 1-(3-cloro-2-(p-toliltio)fenil)hidrazina (85 mg, 0.28 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (44 mg, 0.28 mmol) en CF₃CH₂OH (1.0 ml) se calienta a 80 °C durante 15 h, se enfría a 20 °C, se filtra y se lava con IPA para dar el compuesto del título (61 mg, 0.17 mmol) como un sólido de color canela claro: EM (ES) 329.1 (M+H).

Ejemplo 39

10 **Clorhidrato de 6-(4-clorofeniltio)-9-(trifluorometil)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

15



Etapa A. El clorhidrato de 1-(2-(4-clorofeniltio)-5-(trifluorometil)fenil)hidrazina (468 mg, 1.3 mmol) se prepara siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir de 2-(4-clorofeniltio)-5-(trifluorometil)bencenamina (500 mg, 1.7 mmol), nitrito de sodio (141 mg, 2.1 mmol), SnCl₂ (646 mg, 3.4 mmol), HCl 12 N (6.8 ml + 2.5 ml) y H₂O (0.7 ml).

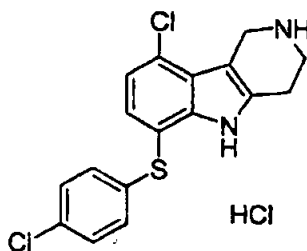
Etapa B. El compuesto del título (114 mg, 0.27 mmol) fue preparado siguiendo el procedimiento de la Etapa B del

ejemplo 38 a partir del clorhidrato de 1-(2-(4-clorofeniltio)-5-(trifluorometil)fenil)hidrazina (150 mg, 0.42 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (65 mg, 0.42 mmol) y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1.5 ml), como un sólido de color
5 anaranjado claro: EM (ES) 383.1 (M+H).

Ejemplo 40

Clorhidrato de 9-cloro-6-(4-clorofeniltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

10



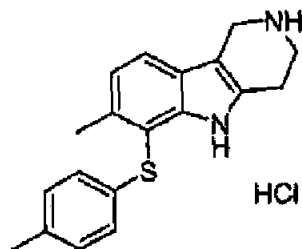
Etapa A. El clorhidrato de 1-(5-cloro-2-(4-clorofeniltio)fenil)hidrazina (452 mg, 1.4 mmol) fue
15 preparado siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir de 5-cloro-2-(4-clorofeniltio)bencenamina (400 mg, 1.5 mmol), nitrito de sodio (125 mg, 1.8 mmol), SnCl_2 (570 mg, 3.0 mmol), HCl 12 N (5.0 ml + 2.5 ml) y H_2O
20 (0.7 ml).

Etapa B. El compuesto del título (97 mg, 0.25 mmol) fue preparado siguiendo el procedimiento de la Etapa B del ejemplo 38 a partir del clorhidrato de 1-(5-cloro-2-(4-clorofeniltio)fenil)hidrazina (150 mg, 0.47 mmol),
25 clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (72 mg, 0.47 mmol)

y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1.0 ml) como un sólido de color canela claro: EM (ES) 349.0 (M+H).

Ejemplo 41

Clorhidrato de 7-metil-6-(p-toliltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



10

Etapa A. Una mezcla de 2-cloro-1-metil-3-nitrobenceno (2.75 g, 16.1 mmol), 4-metilbencenotiol (2.0 g, 16.1 mmol), NaH (968 mg (60 %), 24.2 mmol) en THF anhidro (30 ml) se agita durante 24 h a 20 °C. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar el (2-metil-6-nitrofenil)(p-tolil)sulfato sin refinar (3.8 g, 14.7 mmol) que fue utilizado directamente para la etapa subsiguiente.

Etapa B. El clorhidrato de 3-metil-2-(p-toliltio)bencenamina (380 mg, 1.43 mmol) se prepara siguiendo los procedimientos de la Etapa B del ejemplo 31 a partir del (2-metil-6-nitrofenil)(p-tolil)sulfano (518 mg, 2.0 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 %, 125 mg) y EtOH (100 ml).

Etapa C. El clorhidrato de 1-(3-metil-2-(p-toliltio)fenil)hidrazina (308 mg, 1.1 mmol) se prepara como

un sólido blanco siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 14 a partir del clorhidrato de 3-metil-2-(p-toliltio)bencenamina (380 mg, 1.43 mmol), nitrito de sodio (148 mg, 2.2 mmol), SnCl_2 (545 mg, 2.9 mmol), HCl 12 N (5.0 ml + 2.5 ml), y H_2O (0.7 ml).

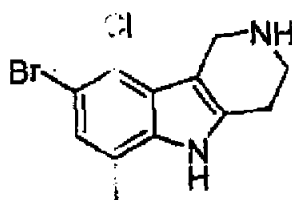
Etapa D. La mezcla del clorhidrato de 1-(3-metil-2-(p-toliltio)fenil)hidrazina (308 mg, 1.1 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (169 mg, 1.1 mmol) en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (4 ml) se somete a reflujo durante 1 h. A la
10 mezcla de reacción se agrega HCl 12 N (1.5 ml, 18 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 15 h, se enfría a 20 °C, se filtra y se lava con Et_2O para dar el compuesto del título (152 mg, 0.44 mmol) como un sólido color blanco mate: EM (ES) 309.1 (M+H).

15

Ejemplo 42

8-bromo-9-cloro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

20



Etapa A. A una solución de 9-cloro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (0.47 g, 1.8 mmol) en THF (7.3 ml) se agrega Et_3SiH (1.1 g, 9.1 mmol) a 20 °C y se
25 agita durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra in

vacuo y se lava con hexanos para obtener el *cis*-9-cloro-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (1.1 g, 3.3 mmol).

Etapla B. A una solución del *cis*-9-cloro-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (1.1 g, 3.2 mmol) y el dicarbonato de di-*terc*-butilo (0.76 g, 3.5 mmol) en 1,4-dioxano (30.0 ml) se agrega NaOH 1 N (9.4 ml, 9.4 mmol) a 20 °C y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*, el residuo se disuelve en éter dietílico, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el éster *terc*-butilico del ácido *cis*-9-cloro-6-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico.

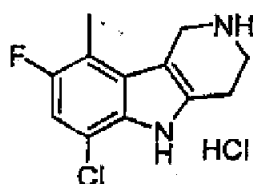
Etapla C. A una solución del éster *terc*-butilico del ácido *cis*-9-cloro-6-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.2 g, 0.62 mmol) en DMF (1 ml) se agrega una solución de NBS (0.08 g, 0.50 mmol) en DMF (0.6 ml) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 0 °C, luego se apaga con H₂O y se extrae con éter dietílico. La solución orgánica combinada se lava con NaOH 1 N, salmuera, y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice (Hex/EtOAc 70 %) para obtener el éster *terc*-butilico del ácido *cis*-8-bromo-9-cloro-6-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico

(0.16 g, 0.4 mmol).

Etapla D. A una solución desgasificada del éster terc-butilico del ácido *cis*-8-bromo-9-cloro-6-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico
5 (48.3, 0.12 mmol) y carbonato de potasio (49.8 mg, 0.36 mmol) en DMF (2.4 ml) se agregó dietil zinc (0.22 ml, 0.24 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (4.9 mg, 6.0 μ mol). La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 15 h por dilución con éter dietílico y extracción con H₂O. La
10 solución orgánica combinada con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener una mezcla de la materia prima recuperada y el producto de oxidación. A esta mezcla obtenida (44.2 mg, 0.11 mmol) a 20 °C se agrega 20 % de TFA/CH₂Cl₂ (0.93 ml) y se agita durante 30 minutos,
15 se concentra *in vacuo* hasta un aceite ambarino (62.4 mg, 0.21 mmol), que fue purificado por medio de CLAR (MeOH/H₂O) para obtener el compuesto del título (4.9 mg, 0.02 mmol): EM (ES) 299.1 (M+H).

Ejemplo 43

20 **Clorhidrato de 6-cloro-8-fluoro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**



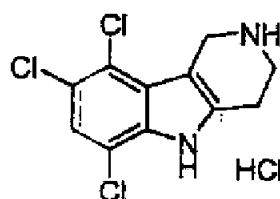
25 **Etapla A.** Una solución de nitrito de sodio (1.1 g, 15.9 mmol) y H₂O

(3.3 ml) se agrega por goteo a 0 °C a una solución de 2-cloro-4-fluoro-5-metilbencenamina (2.1 g, 13.2 mmol) en HCl 12 N (31.4 ml) y TFA (4.0 ml). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h seguido por la adición por goteo de una solución de cloruro de estaño (II) (5.5 g, 29.1 mmol) en HCl 12 N (7.9 ml) y H₂O (1.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a 20 °C y se filtra para dar el clorhidrato de 1-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)hidrazina (2.7 g, 12.8 mmol).

Etapa B. Una solución de 1-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)hidrazina (0.49 g, 2.8 mmol) y clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (0.43 g, 2.8 mmol) en TFE (1.14 ml) se agita a 65 °C durante 15 h para formar el clorhidrato de 1-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-(piperidin-4-iliden)hidrazina, observado por LCMS: EM (ES) 256.22 (M+H). La mezcla de reacción continua agitándose a 65 °C durante 15 h adicionales, después de la adición de HCl 12 N (0.7 ml, 8.4 mmol). La mezcla de reacción se enfría y se filtra para obtener el compuesto del título como un sólido beige (0.49 g, 1.8 mmol): EM (ES) 239.2 (M+H).

Ejemplo 44

Clorhidrato de 6,8,9-tricloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



Etapa A. Una solución de nitrito de sodio (0.91 g,

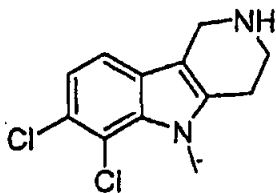
13.2 mmol) y H₂O (2.7 ml) se agrega por goteo a 0 °C a una solución de 2,4,5-triclorobencenamina (2.2 g, 11.0 mmol) en HCl 12 N (26.3 ml) y TFA (3.3 ml). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h seguido por la adición por goteo de una solución de cloruro de estaño (II) (4.6 g, 24.3 mmol) en HCl 12 N (6.6 ml) y H₂O (0.9 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a 20 °C y se filtra para dar el clorhidrato de 1-(2,4,5-triclorofenil)hidrazina (2.4 g, 9.7 mmol).

10 **Etapa B.** Una solución de 1-(2,4,5-triclorofenil)hidrazina (1.0 g, 4.0 mmol) y el clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (0.62 g, 4.0 mmol) en EtOH (11.9 ml) se agita a 75 °C durante 3.5 h, se enfría a 20 °C y se filtra para dar el
15 clorhidrato de 1-(piperidin-4-iliden)-2-(2,4,5-triclorofenil)hidrazina como un sólido de color blanco mate (0.74 g, 2.3 mmol).

Etapa C. El HCl 12 N (0.2 ml, 2.3 mmol) se agrega a una solución de clorhidrato de 1-(piperidin-4-iliden)-2-(2,4,5-triclorofenil)hidrazina (0.25 g, 0.76 mmol) en TFE (2.2 ml) y se hace reaccionar en un reactor de microondas a 170 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría y se filtra para obtener el compuesto del título (97.3 mg, 0.31 mmol) como un sólido de color canela: EM (ES) 275.08
25 (M+H).

Ejemplo 45**6,7-dicloro-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

5



Etapa A. A una solución de hidrotri-fluoroacetato de 6,7-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (180 mg, 0.53 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (128 mg, 0.59 mmol) en 1,4-dioxano (5.0 ml) se agrega NaOH 1 N (1.6 ml, 1.6 mmol) 20°C y se agita durante 5 h. La mezcla de reacción se reconcentra *in vacuo*, y el residuo se extrae con Et₂O. La capa orgánica combinada se lava sucesivamente con H₂O, HCl 1 N, H₂O, una solución acuosa de NaHCO₃ saturada y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el éster terc-butílico del ácido 6,7-dicloro-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (183 mg, 0.53 mmol) como un sólido de color blanco mate.

Etapa B. A una solución del éster terc-butílico del ácido 6,7-dicloro-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (183 mg, 0.53 mmol) en DME (3.0 ml) se agrega KOH triturado (150 mg, 2.7 mmol) y MeI (753 mg, 5.3 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a 95 °C durante 3 h, se enfría, se diluye con H₂O, y se extrae con éter dietílico. La solución orgánica combinada se lava con H₂O y salmuera, se

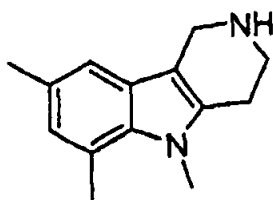
seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo fue sometido a cromatografía en un gel de sílice (Hex/EtOAc 9/1) para obtener el éster terc-butílico del ácido 6,7-dicloro-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (133 mg, 0.37 mmol) como un sólido amarillo claro.

Etapas C. A una solución del éster terc-butílico del ácido 6,7-dicloro-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (130 mg, 0.37 mmol) en CH_2Cl_2 (2.0 ml) se agrega TFA (0.4 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a 20 °C, luego se concentra *in vacuo*. El residuo se disuelve en H_2O y se basifica con NaOH 1 N a pH > 12, y se extrae con CHCl_3 . La solución orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el compuesto del título (82 mg, 0.32 mmol) como un sólido de color canela claro: EM (ES) 255.1 (M+H).

Ejemplo 46

5,6,8-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

20



Etapas A. A una solución del clorhidrato de 6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (0.39 g, 1.6 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0.39 g, 1.8 mmol) en

1,4-dioxano (15.6 ml) se agrega NaOH 1 N (4.9 ml, 4.9 mmol) a 20 °C y se agita durante 5 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*, el residuo se solubiliza en EtOAc, Et₂O, y H₂O, se lava la fase orgánica con H₂O, HCl 1 N, H₂O, una
5 solución acuosa de NaHCO₃ saturada, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el éster terc-butílico del ácido 6,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico como un sólido amarillo (0.40 g, 1.34 mmol).

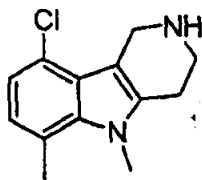
10 **Etapa B.** A una solución de éster terc-butílico del ácido 6,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.37 g, 1.2 mmol) en DME (6.9 ml) se agrega KOH triturado (0.34 g, 6.1 mmol) y MeI (1.7 g, 12.2 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 30
15 minutos, se enfría, se diluye, con H₂O, y se extrae con éter dietílico. La solución orgánica combinada se lava con H₂O y salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se somete a cromatografía en una columna con gel de sílice (gradiente de Hex/EtOAc 95-90 %) para
20 obtener el éster terc-butílico del ácido 5,6,8-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.29 g, 0.76 mmol), como un sólido blanco.

Etapa C. Al éster terc-butílico del ácido 5,6,8-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico
25 (0.29 g, 0.75 mmol) a 0 °C se agrega 20 % de TFA/CH₂Cl₂ (7.9

ml) y se agita durante 80 minutos. Se agita durante 1 h adicional a 20 °C, se concentra *in vacuo* hasta un sólido café (0.4 g, 1.0 mmol), 175.0 mg del cual fueron purificados por CLAR (MeOH/H₂O) para obtener el compuesto del título (108.7 mg, 0.3 mmol): EM (ES) 215.2 (M+H).

Ejemplo 47

9-cloro-5,6-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



10

Etapa A. A una solución de 9-cloro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (0.2 mg, 0.78 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0.19 g, 0.9 mmol) en 1,4-dioxano (7.4 ml) se agrega NaOH 1 N (2.3 ml, 2.3 mmol) a 20 °C y se agita durante 3.5 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*, el residuo se solubiliza en EtOAc, Et₂O, y H₂O, se lava la fase orgánica con H₂O, HCl 1 N, una solución acuosa de NaHCO₃ saturada, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el éster terc-butílico del ácido 9-cloro-6-metil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]-indol-2-carboxílico como un sólido amarillo (0.24 g, 0.76 mmol).

Etapa B. A una solución del éster terc-butílico del ácido 9-cloro-6-metil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]-indol-

25

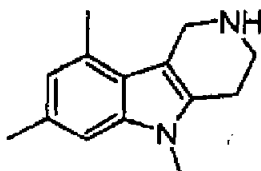
226

2-carboxílico (0.24 g, 0.76 mmol) en DME (4.3 ml) se agrega KOH triturado (0.21 g, 3.8 mmol) y MeI (1.1 g, 7.6 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 4 h, se enfría, se diluye con H₂O, y se extrae con Et₂O. La solución orgánica combinada fue lavada con H₂O y salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el éster terc-butílico del ácido 9-cloro-5,6-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico como un sólido de color amarillo claro (0.25 g, 0.73 mmol).

10 **Etapas C.** Al éster terc-butílico del ácido 9-cloro-5,6-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.25 g, 0.73 mmol) a 0 °C se agrega 20 % de TFA/CH₂Cl₂ (7.7 ml) y se agita durante 10 minutos. Se agita durante unos 50 minutos adicionales a 20 °C, se concentra *in vacuo* hasta un sólido café (0.34 g, 0.98 mmol), 154.0 mg del cual fueron purificados por medio de CLAR (CH₃CN/H₂O) para obtener el compuesto del título (68.7 mg, 0.20 mmol): EM (ES) 235.2 (M+H).

Ejemplo 48

20 **5,7,9-trimetil-2,3,4,5,-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**



25 **Etapas A.** A una solución del 7,9-dimetil-2,3,4,5-

tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (0.2 g, 0.85 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0.20 g, 0.93 mmol) en 1,4-dioxano (8.1 ml) se agrega NaOH 1 N (2.5 ml, 2.5 mmol) a 20 °C y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*, el residuo se solubiliza en EtOAc, Et₂O, y H₂O, se lava la fase orgánica con H₂O, HCl 1 N, H₂O, una solución acuosa de NaHCO₃ saturada, H₂O, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el éster *terc*-butilico del ácido 7,9-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.24 g, 0.76 mmol) como un sólido blanco.

Etapa B. A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 7,9-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.23 g, 0.75 mmol) en DME (4.3 ml) se agrega KOH triturado (0.21 g, 3.8 mmol) y MeI (1.1 g, 7.6 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 4.5 h, se enfría, se diluye con H₂O, y se extrae con Et₂O. La solución orgánica combinada se lava con H₂O y salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el éster *terc*-butilico del ácido 5,7,9-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.24 g, 0.75 mmol) como un sólido de color amarillo claro.

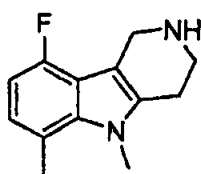
Etapa C. Al éster *terc*-butilico del ácido 5,7,9-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.24 g, 0.75 mmol) a 0 °C se agrega 20 % de TFA/CH₂Cl₂ (7.9

ml) y se agita durante 10 minutos. Se agita durante unos 50 minutos adicionales a 20 °C, se concentra *in vacuo* hasta un sólido café (0.41 g, 1.2 mmol), 217.0 mg del cual fueron purificados por medio de CLAR (CH₃CN/H₂O) para obtener el
5 compuesto del título (91.7 mg, 0.28 mmol): EM (ES) 215.3 (M+H).

Ejemplo 49

9-fluoro-5,6-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

10



Etapa A. A una solución del clorhidrato de 9-fluoro-6-metil-2,3,4,5,-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (0.2 g, 0.7
15 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0.17 g, 0.8 mmol) en 1,4-dioxano (6.9 ml) se agrega NaOH 1 N (2.2 ml, 2.2 mmol) a 20 °C y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*, el residuo se solubiliza en EtOAc, Et₂O, y H₂O, se lava la fase orgánica con H₂O, HCl 1 N, H₂O, una
20 solución acuosa de NaHCO₃ saturada, H₂O, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el éster terc-butílico del ácido 9-fluoro-6-metil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico como un sólido anaranjado (0.23 g, 0.7 mmol).

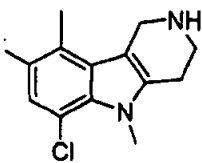
25 **Etapa B.** A una solución del éster terc-butílico del

ácido 9-fluoro-6-metil-1,3,4,5-tetrahydro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.23 g, 0.7 mmol) en DME (3.9 ml) se agrega KOH triturado (0.19 g, 3.5 mmol) y MeI (0.98 g, 6.9 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 6 h, se
5 enfria, se diluye con H₂O, y se extrae con Et₂O. La solución orgánica combinada se lava con H₂O y salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para obtener el éster terc-butílico del ácido 9-fluoro-5,6-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico como un aceite
10 amarillo (0.21 g, 0.6 mmol).

Etapas C. Al éster terc-butílico del ácido 9-fluoro-5,6-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.21 g, 0.6 mmol) a 0 °C se agrega 20 % de TFA/CH₂Cl₂ (6.3 ml) y se agita durante 10 minutos. Se agita a 20 °C durante 1 h adicional, se concentra *in vacuo* hasta un
15 sólido de color café-verduzco (0.26 g, 0.7 mmol), 260.0 mg de los cuales se purificaron por CLAR (MeOH/H₂O) para obtener el compuesto del título (56.7 mg, 0.2 mmol): EM (ES) 252.98 (M+H).

Ejemplo 50

6-cloro-8-fluoro-5,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
20 **pirido[4,3-]indol**



25 **Etapas A.** A una solución del clorhidrato de 6-cloro-

8-fluoro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol
(0.2 g, 0.7 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0.17 g,
0.8 mmol) en 1,4-dioxano (6.9 ml) se agrega NaOH 1 N (2.2 ml,
2.2 mmol) a 20 °C y se agita durante 1 h. La mezcla de
5 reacción se concentra *in vacuo*, el residuo se solubiliza en
EtOAc, Et₂O, y H₂O, se lava la fase orgánica con H₂O, HCl 1 N,
H₂O, una solución acuosa de NaHCO₃ saturada, H₂O, y salmuera.
La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se
concentra *in vacuo* para obtener el éster terc-butílico del
10 ácido 6-cloro-8-fluoro-9-metil-1,3,4,5-tetrahidro-
pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico como un sólido anaranjado
(0.23 g, 0.7 mmol).

Etapas B. A una solución del éster terc-butílico del
ácido 6-cloro-8-fluoro-9-metil-1,3,4,5-tetrahidro-
15 pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.23 g, 0.7 mmol) en DME
(3.9 ml) se agrega KOH triturado (0.19 g, 3.5 mmol) y MeI
(0.98 g, 6.9 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a
85 °C durante 6 h, se enfría, se diluye con H₂O, y se extrae
con Et₂O. La solución orgánica combinada se lava con
20 H₂O y salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y
concentra *in vacuo* para obtener el éster terc-butílico del
ácido 6-cloro-8-fluoro-5,9-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-
pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico como un aceite amarillo
(0.21 g, 0.6 mmol).

25 **Etapas C.** Al éster terc-butílico del ácido 6-cloro-8-

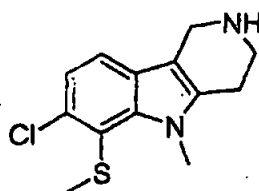
fluoro-5,9-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0.21 g, 0.6 mmol) a 0 °C se agrega 20 % de TFA/CH₂Cl₂ (6.3 ml) y se agita durante 10 minutos. Se agita durante 1 h adicional a 20 °C, se concentra in vacuo hasta un sólido café-verduzco (0.26 g, 0.7 mmol), 260.0 mg de los cuales son purificados por medio de CLAR (MeOH/H₂O) para obtener el compuesto del título (56.7 mg, 0.2 mmol): EM (ES) 252.98 (M+H).

10

Ejemplo 51

7-cloro-5-metil-6-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

15



20

25

Etapla A. El éster terc-butílico del ácido 7-cloro-6-metilsulfanil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (388 mg, 1.1 mmol) se prepara siguiendo los procedimientos de la Etapa A del ejemplo 49 a partir del clorhidrato de 7-cloro-6-metilsulfanil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (ejemplo 30, 333 mg, 1.15 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (280 mg, 1.27 mmol), NaOH 1 N (3.5 ml, 3.5 mmol) y el 1,4-dioxano (11 ml).

Etapla B. El éster terc-butílico del ácido 7-cloro-5-metil-6-metilsulfanil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (330 mg, 0.9 mmol) se prepara siguiendo los procedimientos de la Etapa B del ejemplo 49 a partir del
5 éster terc-butílico del ácido 7-cloro-6-metilsulfanil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (370 mg, 1.05 mmol), MeI (1.55 g, 10.5 mmol), KOH (294 mg, 5.25 mmol) y DME (6.0 ml).

Etapla C. El compuesto del título (213 mg, 0.8 mmol)
10 se prepara siguiendo los procedimientos de la Etapa C del ejemplo 49 a partir del éster terc-butílico del ácido 7-cloro-5-metil-6-metilsulfanil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (330 mg, 0.9 mmol) y 20 % de TFA/CH₂Cl₂ (8.0 ml) como un sólido amarillo: EM (ES) 267.1
15 (M+H).

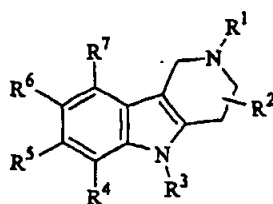
Aunque es evidente que las modalidades de la solicitud descritas aquí son muy adecuadas para satisfacer los objetivos establecidos anteriormente, se apreciará que numerosas modificaciones y otras modalidades pueden ser
20 implementadas por aquellos expertos en el arte, y está propuesto que las reivindicaciones anexas cubran la totalidad de tales modificaciones y modalidades que están consideradas dentro del espíritu y alcance verdadero de la presente solicitud.

25 Un número de referencias han sido citadas y las

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco o un solvato o un estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptables, de conformidad con la fórmula I

10



I

caracterizado porque

- 15 R^1 es seleccionado del grupo que consiste de H, cicloalquilo de C_{3-7} , alquilo de C_{1-4} sustituido con 0-3 R^9 , alquenilo de C_{2-4} sustituido con 0-2 R^9 , alquinilo de C_{2-4} sustituido con 0-2 R^9 ,

- 20 R^2 y R^3 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de H y alquilo de C_1-C_4 sustituido con 0-3 R^9 ,

- 25 R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{14}C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}S(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{15}$,

-NR¹²C(O)OR¹⁵, -NR¹²C(O)NHR¹⁵, alquilo de C₁₋₆ substituido con 0-2 R⁸, alquenilo de C₂₋₆ substituido con 0-2 R⁸, alquinilo de C₂₋₆ substituido con 0-2 R⁸, cicloalquilo de C₃₋₆ substituido con 0-2 R⁸ y carbociclilo de C₃₋₁₀ substituido con 0-3 R³³, en
5 donde al menos dos de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ no son H,

opcionalmente uno de R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶ o R⁶ y R⁷ pueden ser tomados juntos para formar un carbociclo de 5-10 elementos, un heterociclilo de 5-10 elementos, un arilo de 5-7 elementos o un anillo de heteroarilo de 5-7 elementos;

10 R⁸ es seleccionado del grupo que consiste de halo, -CF₃, -OCF₃, -OH, -CN, -NO₂, -CF₂CF₃, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, OR¹², -SR¹², -NR¹²R¹³, -C(O)H, -C(O)R¹², -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -S(O)R¹², -S(O)NR¹²R¹³,
15 -S(O)₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴S(O)R¹², -NR¹⁴S(O)₂R¹², -NR¹²C(O)R¹⁵, -NR¹²C(O)OR¹⁵, -NR¹²S(O)₂R¹⁵, -NR¹²C(O)NHR¹⁵, fenilo substituido con 0-5 R³³, carbociclilo de C₃₋₁₀ substituido con 0-3 R³³, y un sistema de anillo heterociclico de 5-10 elementos que contiene desde 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que
20 consiste de N, O, y S substituido con 0-3 R³³;

R⁹ es seleccionado del grupo que consiste de halo, haloalquilo de C₁₋₃, hidróxilo, alcoxi de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, alquinilo de C₂₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆,

R¹² es seleccionado del grupo que consiste de H,
25 alquilo de C₁₋₆ substituido con 0-2 R^{12a}, alquenilo de C₂₋₆

substituido con 0-2 R^{12a} , alquínilo de C_{2-6} substituido con 0-2 R^{12a} , cicloalquilo de C_{3-6} substituido con 0-3 R^{33} , arilo substituido con 0-5 R^{33} , carbociclilo de C_{3-10} substituido con 0-3 R^{33} y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 elementos
5 que contiene desde 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S substituidos con 0-3 R^{33} ;

R^{12a} es seleccionado del grupo que consiste de H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂H, -SO₂R⁴⁵, -SOR⁴⁵, -SR⁴⁵, -NR⁴⁶SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶COR⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, -SO₂NR⁴⁶R⁴⁶, -CONR⁴⁶R⁴⁶, -OR⁴⁵, =O, alquilo
10 de C_{1-4} , alquénilo de C_{1-6} , alquínilo de C_{2-6} , fenilo substituido con 0-5 R^{33} , carbociclilo de C_{3-10} substituido con 0-3 R^{33} , y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 elementos que contiene desde 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S substituido con 0-3 R^{33} ;

15 R^{13} es seleccionado del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4} , alquénilo de C_{2-4} , y alquínilo de C_{2-4} ;

opcionalmente, R^{12} y R^{13} pueden ser tomados juntos para formar un anillo de 5-6 elementos substituido opcionalmente con -O- o -N(R¹⁴)- u opcionalmente R^{12} y R^{13}
20 pueden ser tomados juntos para formar un sistema de anillo heterocíclico, bicíclico de 9-10 elementos, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S en donde el sistema de anillo heterocíclico, bicíclico, puede ser saturado, parcialmente saturado o insaturado y el sistema
25 de anillo heterocíclico, bicíclico, está substituido con 0-3

R^{16} ;

R^{14} es seleccionado del grupo que consiste de H y alquilo de C_{1-4} ;

R^{15} es seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , y alquinilo de C_{2-4} ;

R^{16} , cada que se presenta, es seleccionado independientemente de H, OH, halo, CN, NO_2 , CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , alquinilo de C_{2-4} , haloalquilo de C_{1-4} , haloalquil-oxi de C_{1-3} , y alquiloxi de C_{1-3} ;

R^{33} es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SO_2R^{45}$, $-S(=O)R^{45}$, $-SR^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $-NHC(=O)R^{45}$, $-C(=O)NR^{46}R^{46}$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^{45}$, $-C(=O)OR^{45}$, $-OC(=O)R^{45}$, $-OR^{45}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , haloalquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , haloalquiloxi de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, arilo substituido con 0-2 R^{34} , alquilo de C_{1-6} substituido con 0-2 R^{34} y alquenilo de C_{2-6} substituido con 0-2 R^{34} ;

R^{34} , cada que se presenta, es seleccionado independientemente de OH, alcoxi de C_{1-4} , $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{46}C(=O)-$, y (alquilo de C_{1-4}) CO_2- ;

R^{45} es alquilo de C_{1-4} ;

R^{46} , cada que se presenta, es seleccionado independientemente de H y alquilo de C_{1-4} ;

R^{47} , cada que se presenta, es seleccionado

independientemente de H, alquilo de C₁₋₄, -C(=O)NH(alquilo de C₁₋₄), -SO₂(alquilo de C₁₋₄), -C(=O)O(alquilo de C₁₋₄), -C(=O)(alquilo de C₁₋₄) y -C(=O)H.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, halo, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OCH₃, -SCH₃, -SCF₃, -CF₂CF₃, -OR¹², -SR¹², -NR¹²R¹³, -C(O)R¹², alquilo de C₁₋₆ substituido con 0-2 R⁸ y cicloalquilo de C₃₋₆ substituido con 0-2 R⁸, en donde al menos dos de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ no son H,

opcionalmente uno de R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶ o R⁶ y R⁷ pueden ser tomados juntos para formar un carbociclilo de 5-10 elementos, un arilo de 5-7 elementos o un anillo heteroarilo de 5-7 elementos.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R² es H.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R¹ es H.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque R³ es H.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es el: clorhidrato de 6,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol;
clorhidrato de 6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-

- b]indol; clorhidrato de 6,7-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 6,9-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 6,7-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 6,8-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 7,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 8,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 7,9-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 9-fluoro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 9-cloro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 8-metoxi-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 7-cloro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 7-cloro-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 6-bromo-9-fluoro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 6-bromo-9-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 6-cloro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 8-bromo-6-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 6-cloro-9-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 8-fluoro-6-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 8-metil-6-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 8-metoxi-6-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 6-

cloro-8-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 9-metil-6-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 6-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol;

5 clorhidrato de 8-bromo-6-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 9-cloro-6-metilsulfanil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 6-metilsulfanil-9-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 7-cloro-6-metilsulfanil-

10 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 7-bromo-6-(3-cloropropiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 6-(3-cloropropiltio)-9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 7-cloro-6-(3-cloropropiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-

15 b]indol; clorhidrato de 9-bromo-6-(3-cloropropiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 6-(3-cloropropiltio)-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 8-metoxi-6-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 6-bromo-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-

20 b]indol; clorhidrato de 7-cloro-6-(p-toliltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 6-(4-clorofeniltio)-9-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 9-cloro-6-(4-clorofeniltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol;

25 clorhidrato de 7-metil-6-(p-toliltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

pirido[4,3-b]indol; 8-bromo-9-cloro-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 6-cloro-8-fluoro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; clorhidrato de 6,8,9-tricloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 6,7-dicloro-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 5,6,8-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 9-cloro-5,6-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 5,7,9-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 9-fluoro-5,6-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; 6-cloro-8-fluoro-5,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; y 7-cloro-5-metil-6-(metiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol.

7. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende:

al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, y

al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque además comprende:

al menos un agente terapéutico adicional.

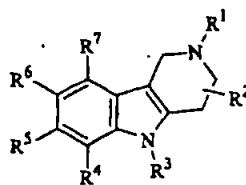
9. Un método de tratamiento de varias enfermedades, afecciones y trastornos tales como, por ejemplo, enfermedades metabólicas, que incluyen pero no están limitadas a obesidad, diabetes, complicaciones diabéticas, aterosclerosis,

tolerancia alterada a la glucosa y dislipidemia; trastornos de la alimentación; enfermedades del sistema nervioso central que incluyen pero no están limitadas a, ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, 5 psicosis, esquizofrenia, trastorno del sueño, trastorno sexual y fobias sociales; dolor cefálico; migraña; y trastornos gastrointestinales, por la administración a un mamífero que tenga la necesidad del tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto novedoso de 10 conformidad con la reivindicación 1.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado por que la enfermedad, afección o trastorno es la obesidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención describe compuestos, incluyendo todas las sales, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos, farmacéuticamente aceptables, de conformidad con la fórmula (I), composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto de conformidad con la fórmula (I) y opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional y métodos de tratamiento de varias enfermedades, afecciones o trastornos asociados con la modulación de los receptores de serotonina tales como, por ejemplo, enfermedades metabólicas, que incluyen pero no están limitadas a la obesidad, diabetes, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, tolerancia alterada a la glucosa y dislipidemia; enfermedades del sistema nervioso central que incluyen pero no están limitadas a, la ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales y fobias sociales; dolor cefálico; migraña; y trastornos gastrointestinales, utilizando los compuestos de conformidad con la fórmula (I).



I

244

From the INTERNATIONAL BUREAU

10619-WO-PCT

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

DUNCAN, Sammy, G., Ph.D.
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 02 February 2007 (02.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference 10619-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/029436	International filing date (day/month/year) 27 July 2006 (27.07.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 28 July 2005 (28.07.2005)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

28 July 2005 (28.07.2005)

60/703,091

US

25 September 2006 (25.09.2006)

FEB 12 2007

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Due Date Nora Lindner Facsimile No. +41 22 338 90 84 Telephone No. +41 22 338 97 20
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/C415QRS70

PCT

245

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10619-PCT	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.
International application No. PCT/US2006/029436	International filing date (day/month/year) 27/07/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/07/2005
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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

This international search report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

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

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/029436

246

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P3/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 666 260 A1 (SYNTHELABO [FR]) <i>not cited</i> 9 August 1995 (1995-08-09) example 1	1-5,7-10
X	EP 0 499 337 A (BROCADES PHARMA BV [NL]) <i>not cited</i> 19 August 1992 (1992-08-19) compound I	1-5,7-10
X	WO 00/37466 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; KENNIS LUDO EDMOND JOSEPHINE [BE]; MERT) 29 June 2000 (2000-06-29) examples 1,4-9,12,17,27,28	1-5,7-10
Y	WO 03/014118 A (UPJOHN CO [US]; ENNIS MICHAEL D [US]; FRANK KRISTINE E [US]; HOFFMAN R) 20 February 2003 (2003-02-20) examples	1-10
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

5 January 2007

Date of mailing of the international search report

12/01/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, Fotini

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/029436

247

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/056324 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; LEE TAEKYU [US]; CHEN WENTING [US]; DENG) 8 July 2004 (2004-07-08) <i>noted</i> examples 1-206; tables 1,2	1-10
Y	WO 97/00871 A (NOVONORDISK AS [DK]; HANSEN JOHN BONDO [DK]) <i>noted</i> 9 January 1997 (1997-01-09) examples	1-10
Y	WO 02/059129 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 1 August 2002 (2002-08-01) <i>noted</i> examples	1-10

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/029436

248

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 9,10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/029436

249

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0666260	A1	09-08-1995	AT 182887 T 15-08-1999
			AU 687134 B2 19-02-1998
			AU 1154595 A 10-08-1995
			CA 2141728 A1 04-08-1995
			CN 1109880 A 11-10-1995
			CZ 9500270 A3 13-09-1995
			DE 69511127 D1 09-09-1999
			FI 950457 A 04-08-1995
			HU 71238 A2 28-11-1995
			IL 112528 A 11-04-1999
			JP 7278123 A 24-10-1995
			NO 950378 A 04-08-1995
			NZ 270444 A 27-02-1996
			PL 307040 A1 07-08-1995
			RU 2136670 C1 10-09-1999
			SK 12895 A3 09-08-1995
			US 5550125 A 27-08-1996
			ZA 9500834 A 12-02-1996
EP 0499337	A	19-08-1992	AU 1351192 A 15-09-1992
			CA 2101750 A1 15-08-1992
			IE 920483 A1 12-08-1992
			JP 6505255 T 16-06-1994
			WO 9214461 A1 03-09-1992
			ZA 9201101 A 05-04-1993
WO 0037466	A	29-06-2000	AT 251622 T 15-10-2003
			AU 765751 B2 25-09-2003
			AU 2432700 A 12-07-2000
			BG 105521 A 31-12-2001
			BR 9916427 A 04-09-2001
			CA 2355716 A1 29-06-2000
			CN 1331692 A 16-01-2002
			CZ 20012120 A3 17-10-2001
			DE 69911995 D1 13-11-2003
			DE 69911995 T2 02-09-2004
			EA 3606 B1 26-06-2003
			EE 200100329 A 15-08-2002
			ES 2209553 T3 16-06-2004
			HK 1045686 A1 01-04-2005
			HR 20010444 A2 30-06-2002
			HU 0104812 A2 29-04-2002
			ID 28967 A 19-07-2001
			JP 2002533341 T 08-10-2002
			NO 20012783 A 06-06-2001
			NZ 511411 A 20-12-2002
			PL 348421 A1 20-05-2002
			SK 8582001 A3 03-12-2001
			TR 200101813 T2 21-12-2001
			TW 229673 B 21-03-2005
			UA 71938 C2 15-10-2001
			US 6576640 B1 10-06-2003
			ZA 200105067 A 20-06-2002
WO 03014118	A	20-02-2003	AT 306486 T 15-10-2005
			BR PI0211608 A 04-04-2006
			CA 2453537 A1 20-02-2003
			DE 60206636 T2 22-06-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/029436

250

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03014118 A		EP 1414819 A1	06-05-2004
		ES 2250689 T3	16-04-2006
		JP 2005526691 T	08-09-2005
		MX PA04001203 A	20-05-2004
WO 2004056324 A2	08-07-2004	AU 2003303210 A1	14-07-2004
		EP 1581221 A2	05-10-2005
		JP 2006511568 T	06-04-2006
WO 9700871 A	09-01-1997	AU 6298196 A	22-01-1997
WO 02059129 A2	01-08-2002	BG 107865 A	30-07-2004
		BR PI0116429 A	09-05-2006
		CA 2432185 A1	01-08-2002
		EE 200300296 A	15-12-2003
		EP 1343791 A2	17-09-2003
		HU 0303432 A2	28-01-2004
		JP 2005506281 T	03-03-2005
		MX PA03005438 A	05-05-2004
		NO 20032797 A	19-08-2003
		PL 366233 A1	24-01-2005
		SK 7042003 A3	07-07-2004
		ZA 200304305 A	02-09-2004

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado: 10619-PCT	PARA UNA ACCION ADICIONAL	Véase Forma PCT/ISA/220) así como, en donde sea aplicable, el punto 5 posterior.
No. de solicitud internacional: PCT/US2006/029436	Fecha de presentación internacional (día/mes/año: 27/07/2006	Fecha de prioridad (día/ mes/ año): 28/07/2005
Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

1. Bases del reporte

- a. ☒ Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó la misma, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.
- ☐ La búsqueda del reporte internacional se llevó a cabo con base en una traducción de la solicitud internacional provista a esta autoridad (Regla 23.1(b)).
- b. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, véase Bloque No. I.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones se encontró que no son investigables (Véase el Recuadro II).

3. ☐ Está faltando la unidad de la invención (véase el Recuadro III).

4. Con respecto al título ☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:

5. Con respecto al resumen, ☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo a la Regla 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el bloque III. El solicitante puede, en el término de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos

- a. la figura de las figuras que va ser publicada con el resumen es: Figura No.
- ☐ Como se sugiere por el solicitante.
- ☐ debido a que el solicitante fracaso en sugerir una Figura.
- ☐ debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.
- b. ☐ ninguna de las figuras va a ser publicada con el resumen.

252

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		No. de solicitud internacional PCT/US2006/029436
A. CLASIFICACION DEL TEMA INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P3/00		
De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.		
B FIELDS SEARCHED		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación): C07D		
Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados:		
Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados): EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES		
	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	EP 0 666 260 A1 (SYNTHELABO [FR]) 9 agosto 1995 (09-08-1995) ejemplo I	1-5, 7-10
X	EP 0 499 337 A (BROCADES PHARMA BV [NL]) 19 agosto 1992 (19-08-1992) compuesto I	1-5, 7-10
X	W0 00/37466 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; KENNIS LUDO EDMOND JOSEPHINE [BE]; MERT) 29 junio 2000 (29-06-2000) ejemplos 1,4-9,12,17,27,28	1-5, 7-10
Y	W0 03/014118 A (UPJOHN CO [US]; ENNIS MICHAEL D [US]; FRANK KRISTINE E [US]; HOFFMAN R) 20 febrero 2003 (20-02-2003) ejemplos	1-10
-/-		
☒ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☒ Véase familia de patentes anexa.		
* Categorías especiales de los documentos citados "A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia. "E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional. "L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica) "O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada. "T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención. "X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada. "Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica. "&" documento miembro de la misma familia de patentes.		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 5 enero 2007		Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 12/01/2007
Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario Autorizado Menegaki, Fotini