

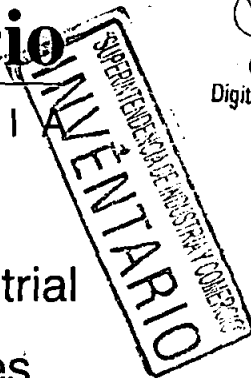


**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



Organización y  
Digitalización CSA Ltda

PCT

SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCION

08-127717

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO DERIVADOS DE BENZOXAZOL Y BENZOTIAZOL  
COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITR IPTAMINA-6"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUEVO JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ  
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C.,

## PETITORIO

nn001



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127717- -00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:15:45 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Evø: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

licación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE :

|                                                          |                                                        |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad |
| <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I.          | <input type="checkbox"/> Capítulo II.                  |

② SOLICITANTE (71)

|                                                                             |                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Nombre: WYETH                                                               | IDENTIFICACION                                              |
| Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>           |
| Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América           | C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/>  |
| Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América                  | C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> |
| Teléfono: Fax:                                                              | Cual _____                                                  |
| E-Mail                                                                      | Número _____                                                |

③ REPRESENTANTE O APODERADO

|                                       |                                                                       |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ         | IDENTIFICACION                                                        |
| Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6 | C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/> |
| Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211      | C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>           |
| E-Mail: office.bogota@bakernet.com    | Cual _____                                                            |
|                                       | Número 79.143.366 de Usaquén TP 20.281                                |

④ INVENTOR (ES) (72)

|                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nombre: LIU, Kevin; ROBICHAUD, Albert Jean y ELOKDAH, Hassan, Mahmoud                                                                                                                                                                        |
| Dirección: 7 Greenfield Drive North, West Windsor, NJ 08550, Estados Unidos de América; 3 Riverview Court, Ringoes, NJ 08551, Estados Unidos de América y 1319 Katie Lane, North Wales, PA 19454, Estados Unidos de América, respectivamente |
| Nacionalidad o Domicilio: Domiciliados en Estados Unidos                                                                                                                                                                                     |

⑤ PCT (85)

|                                               |                  |
|-----------------------------------------------|------------------|
| Solicitud Internacional No. PCT/US2007/012569 | Fecha 25.05.2007 |
| Publicación Internacional No. WO/2007/142904  | Fecha 13.12.2007 |

⑥ Título (54) DERIVADOS DE BENZOXAZOL Y BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITR IPTAMINA-6

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 263/58, A61K 31/423, A61K 31/428, C07D 277/82

|                                                                    |                     |            |                          |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|--------------------------|
| ⑧ Prioridad                                                        | (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | US                  | 01.06.2006 | 60/809,996               |

⑨ Comprobante de pago No. 08-82848 Fecha 20-OCT-08

10

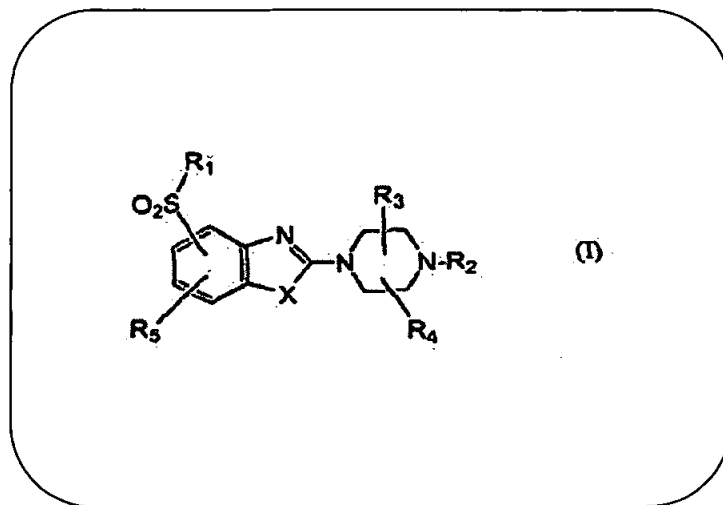
ANEXOS

nn002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, 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

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

C.O. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

2008, 019

nn003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127717- -00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:15:45 Dep. 2020 NUECREACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 82,848  
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 102249184 | 20/10/2008 | 55,994,500.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

-----  
EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.  
-----

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

(Fdo.) Michelle L. McGowan

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN  
Notario Público, Estado de Nueva Jersey  
No: 2108903  
Habilitada en el Condado de Morris  
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

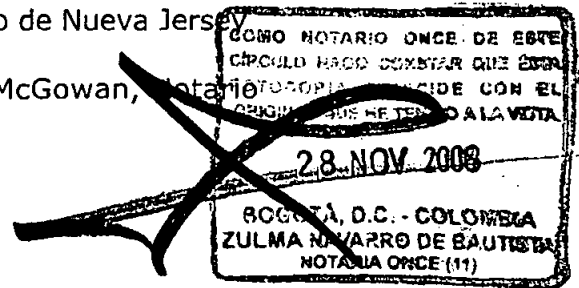
(Sello notarial  
en relieve)

-----

**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario



CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 28 de julio de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A334737
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado  
de Nueva Jersey)

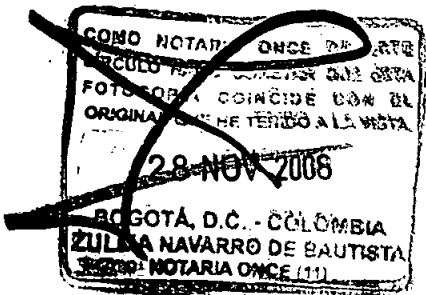
(Fdo.) R. David Rousseau

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE OCTUBRE DE 1998

*Maria Teresa Lara R.*  
María Teresa Lara R.  
c.c. 41.568.055 de Bogotá  
Traductora Oficial según  
Resolución No. 01016 del  
2 de octubre de 1998, del  
Ministerio de Justicia



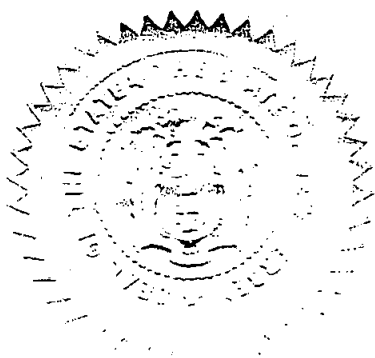
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

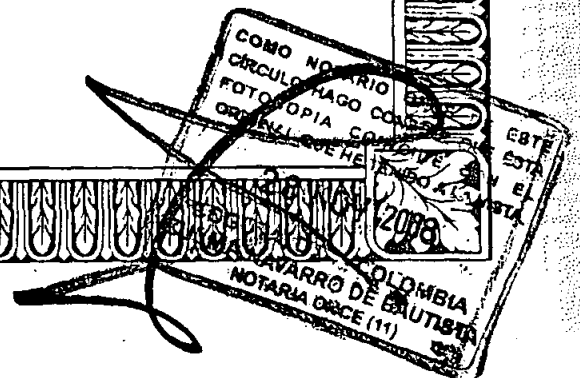
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A334737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*[Handwritten signature]*



**Colombia**

Baker & McKenzie Colombia S.A.  
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor  
Bogotá, Colombia  
NIT: 860.068.840-3  
Tel: +57 1 634 1500  
Fax: +57 1 376 2211  
www.bakernet.com

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned,

**WYETH**

with offices at

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

declares that it hereby grants to

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

all members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the protection of my (our) industrial property for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before administrative, and judicial authorities or persons, in all matters concerning the following: a) obtainment of patents, including filing of assignments, change of name or address, and at my (our) specific direction, voluntary cancellation, defending and filing of oppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in general the civil, criminal, and administrative processes relating to those rights.

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

Done and subscribed in

On the 25<sup>th</sup> day of July, 2008

**Gale F. Matthews  
Assistant Secretary**

Signature of the person issuing the Power

La abajo firmada,

**WYETH**

con oficinas en

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

declara por el presente que otorga a

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

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

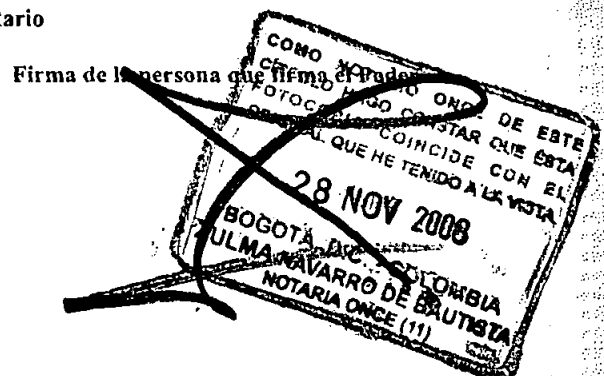
Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008

**Gale F. Matthews  
Subsecretario**

Firma de la persona que firma el poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25<sup>th</sup> day of July  
2008, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

1. That Gale F. Matthews

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

*Assistant Secretary*

of the judicial person **WYETH**

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

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

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

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

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

Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio  
de 2008, el suscrito Notario

**DA FE**

- 1 Que Gale F. Matthews

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

**Subsecretario**

de la persona jurídica **WYETH**

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

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

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

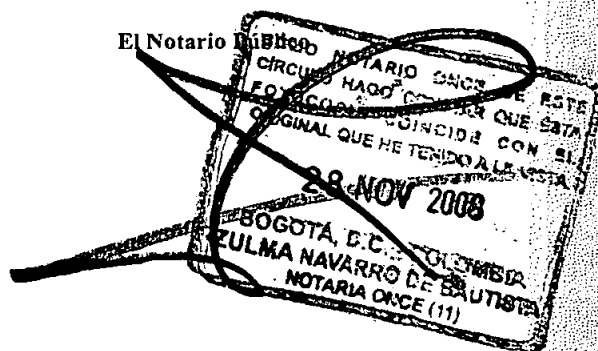
- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

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

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 24 de mayo de 2008.

*Michelle L. McGowan*  
Notary Public

**MICHELLE L. MCGOWAN**  
Notary Public, State of New Jersey  
No. 2108903  
Qualified in Morris County  
Commission Expires Feb. 9, 2011



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/142904 A2**

(51) International Patent Classification:

C07D 263/58 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)  
C07D 277/82 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/012569

(22) International Filing Date: 25 May 2007 (25.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/809,996 1 June 2006 (01.06.2006) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LIU, Kevin**  
[CN/US]; 7 Greenfield Drive North, West Windsor, NJ  
08550 (US). **ROBICHAUD, Albert Jean** [US/US]; 3  
Riverview Court, Ringoes, NJ 08551 (US). **ELOKDAH,**  
**Hassan, Mahmoud** [US/US]; 1319 Katie Lane, North  
Wales, PA 19454 (US).

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

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

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,  
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,  
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,  
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, 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):

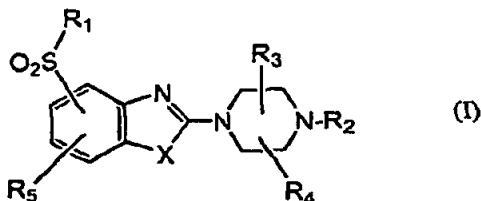
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ,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

Published:

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

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

(54) Title: BENZOXAZOLE AND BENZOTHAZOLE DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS



(57) Abstract: The present invention provides a compound of Formula I and the use thereof for the treatment of a central nervous system disorder related to or affected by the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

WO 2007/142904 A2

5                    **BENZOXAZOLE AND BENZOTHAZOLE DERIVATIVES AS**  
                          **5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS**

**FIELD OF THE INVENTION**

10                This invention relates to benzoxazole and benzothiazole derivatives as 5-hydroxytryptamine-6 ligands, to processes for preparing them, methods of using them and pharmaceutical compositions containing them.

15                    **BACKGROUND OF THE INVENTION**

                         Serotonin (5-hydroxytryptamine) (5-HT) receptors play a critical role in many physiological and behavioral functions in humans and animals. These functions are mediated through various 5-HT receptors distributed throughout the body. There are now approximately fifteen different human 5-HT receptor subtypes that have been

20                cloned, many with well-defined roles in humans. One of the most recently identified 5-HT receptor subtypes is the 5-HT6 receptor, first cloned from rat tissue in 1993 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W. *Molecular Pharmacology* 1993, 43, 320-327) and subsequently from human tissue (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R. *Journal of Neurochemistry* 1996, 66,

25                47-56). The receptor is a G-protein coupled receptor (GPCR) positively coupled to adenylyate cyclase (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. *Biochemical Biophysical Research Communications* 1993, 193, 268-276). The receptor is found almost exclusively in the central nervous

30                system (CNS) areas both in rat and in human. *In situ* hybridization studies of the 5-HT6 receptor in rat brain using mRNA indicate principal localization in the areas of 5-HT projection including striatum, nucleus accumbens, olfactory tubercle, and hippocampal formation (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M. *Neuroscience* 1995, 64, 1105-1111).

There are many potential therapeutic uses for 5-HT<sub>6</sub> ligands in humans based on direct effects and on indications from available scientific studies. These studies provided information including the localization of the receptor, the affinity of ligands with known *in vivo* activity, and results obtained from various animal studies conducted so far (Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders* 2004, 3(1), 59-79).

One therapeutic use of modulators of 5-HT<sub>6</sub> receptor function is in the enhancement of cognition and memory in human diseases such as Alzheimer's. The high levels of receptor found in important structures in the forebrain, including the caudate/putamen, hippocampus, nucleus accumbens, and cortex indicate a role for the receptor in memory and cognition since these areas are known to play a vital role in memory (Gerard, C.; Martres, M.-P.; Lefevre, K.; Miquel, M.C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S. *Brain Research*, 1997, 746, 207-219). The ability of known 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands to enhance cholinergic transmission also supported the cognition use (Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. *British Journal of Pharmacology*, 1999, 126(7), 1537-1542). Studies have demonstrated that a known 5-HT<sub>6</sub> selective antagonist significantly increased glutamate and aspartate levels in the frontal cortex without elevating levels of noradrenaline, dopamine, or 5-HT. This selective elevation of neurochemicals known to be involved in memory and cognition indicates the role 5-HT<sub>6</sub> ligands play in cognition (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130(1), 23-26). Animal studies of memory and learning with a known selective 5-HT<sub>6</sub> antagonist found positive effects (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstracts* 2000, 26, 680). More recent studies have supported this finding in several additional animal models of cognition and memory including in a novel object discrimination model (King, M. V.; Sleight, A. J.; Woolley, M. L.; Topham, I. A.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Neuropharmacology* 2004, 47(2), 195-204 and Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Sleight, A. J.; Fone, K. C. F. *Psychopharmacology*, 2003, 170(4), 358-367) and in a water maze model (Rogers, D. C.; Hagan, J. J. *Psychopharmacology*, 2001, 158(2), 114-119 and Foley, A. G.; Murphy, K. J.; Hirst, W. D.; Gallagher, H. C.; Hagan, J. J.; Upton, N.; Walsh, F. S.; Regan, C. M. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(1), 93-100).

A related therapeutic use for 5-HT<sub>6</sub> ligands is the treatment of attention deficit disorders (ADD, also known as Attention Deficit Hyperactivity Disorder or ADHD) in both children and adults. Because 5-HT<sub>6</sub> antagonists enhance the activity of the nigrostriatal dopamine pathway and because ADHD has been linked to abnormalities in the caudate (Ernst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. *Journal of Neuroscience* 1998, 18(15), 5901-5907), 5-HT<sub>6</sub> antagonists attenuate attention deficit disorders.

Early studies examining the affinity of various CNS ligands with known therapeutic utility or a strong structural resemblance to known drugs implicates 5-HT<sub>6</sub> ligands in the treatment of schizophrenia and depression. For example, clozapine (an effective clinical antipsychotic) has high affinity for the 5-HT<sub>6</sub> receptor subtype. Also, several clinical antidepressants have high affinity for the receptor as well and act as antagonists at this site (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology* 2000, 40, 319-334).

Further, recent *in vivo* studies in rats indicate that 5-HT<sub>6</sub> modulators are useful in the treatment of movement disorders including epilepsy (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127 Proc. Supplement 131P and Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. *British Journal of Pharmacology* 2000, 130(7), 1606-1612).

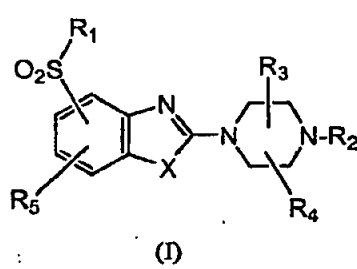
Therefore, it is an object of this invention to provide compounds which are useful as therapeutic agents in the treatment of a variety of central nervous system disorders related to or affected by the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

It is another object of this invention to provide therapeutic methods and pharmaceutical compositions useful for the treatment of central nervous system disorders related to or affected by the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

It is a feature of this invention that the compounds provided may also be used to further study and elucidate the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

### **SUMMARY OF THE INVENTION**

The present invention provides a benzoxazole or benzothiazole compound of formula I



wherein

X is O or SO<sub>n</sub>;

n is 0 or an integer of 1 or 2;

- 5        R<sub>1</sub> is an aryl or heteroaryl group each group optionally substituted or an optionally substituted 8- to 13-membered bicyclic or tricyclic ring system having a N atom at the bridgehead and optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms selected from N, O or S;
- R<sub>2</sub> is H or an alkyl, cycloalkyl or aryl group each group optionally substituted;
- 10       R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are each independently H or an optionally substituted alkyl group;
- R<sub>5</sub> is H, halogen, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or an alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl, group each group optionally substituted;
- R<sub>6</sub> is an alkyl or cycloalkyl group each group optionally substituted; and
- R<sub>7</sub> is H or an alkyl or cycloalkyl group each group optionally substituted; or
- 15       a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides methods and compositions useful for the therapeutic treatment of central nervous system disorders related to or affected by the 5-HT6 receptor.

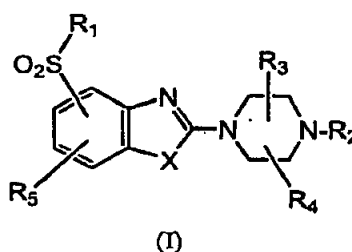
20                                **DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

The 5-hydroxytryptamine-6 (5-HT6) receptor has been identified by molecular cloning. Its ability to bind a wide range of therapeutic compounds used in psychiatry, coupled with its intriguing distribution in the brain has stimulated significant interest in new compounds which are capable of interacting with or affecting said receptor.

- 25       Significant efforts are being made to understand the role of the 5-HT6 receptor in psychiatry, cognitive dysfunction, motor function and control, memory, mood and the like. To that end, compounds which demonstrate a binding affinity for the 5-HT6 receptor are earnestly sought both as an aid in the study of the 5-HT6 receptor and

as potential therapeutic agents in the treatment of central nervous system disorders, for example see C. Reavill and D. C. Rogers, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd and Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders* 2004, 3(1), 59-79.

Surprisingly, it has now been found that benzoxazole and benzothiazole compounds of formula I demonstrate 5-HT<sub>6</sub> affinity along with significant sub-type selectivity. Advantageously, said formula I compounds are effective therapeutic agents for the treatment of central nervous system (CNS) disorders associated with or affected by the 5-HT<sub>6</sub> receptor. Accordingly, the present invention provides a benzoxazole or benzothiazole compound of formula I



wherein

- X is O or SO<sub>n</sub>;
- n is 0 or an integer of 1 or 2;
- R<sub>1</sub> is an aryl or heteroaryl group each group optionally substituted or an optionally substituted 8- to 13-membered bicyclic or tricyclic ring system having a N atom at the bridgehead and optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms selected from N, O or S;
- R<sub>2</sub> is H or an alkyl, cycloalkyl or aryl group each group optionally substituted;
- R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are each independently H or an optionally substituted alkyl group; and
- R<sub>5</sub> is H, halogen, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or an alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl, group each group optionally substituted;
- R<sub>6</sub> is an alkyl or cycloalkyl group each group optionally substituted; and
- R<sub>7</sub> is H or an alkyl or cycloalkyl group each group optionally substituted; or a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred compounds of the invention are those compounds of formula I wherein X is O. Another group of preferred compounds is those formula I compounds wherein R<sub>2</sub> is H or an optionally substituted alkyl group. Also preferred

are those formula I compounds wherein R<sub>1</sub> is an optionally substituted phenyl or naphthyl group. Preferred substituents include halo, alkyl, haloalkyl and alkoxy.

More preferred compounds of the invention are those compounds of formula I wherein X is O and the SO<sub>2</sub>-R<sub>1</sub> moiety is attached to the benzoxazole ring in the 4- or 7-position. Another group of more preferred compounds is those compounds of formula I wherein X is O and R<sub>2</sub> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl. A further group of more preferred compounds are those compounds of formula I wherein X is O; R<sub>1</sub> is an optionally substituted phenyl or naphthyl group; and R<sub>2</sub> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl.

Among the preferred compounds of the invention are:

- 4-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 7-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 5-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 5 6-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 6-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzothiazole
- 4-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzothiazole ;
- 7-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzothiazole
- 4-(2,5-dichlorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 10 7-(2,5-dichlorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 5-(2,5-dichlorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 15 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-7-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-5-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 20 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-5-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 4-(phenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 7-(phenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 5-(phenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 4-(3-fluorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 25 7-(3-fluorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;

- 4-(4-fluorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
 7-(4-fluorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
 4-(3-chlorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
 7-(3-chlorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
 5 4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
 7-(4-isopropylphenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
 2-(piperazin-1-yl)-4-{3-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl}-1,3-benzoxazole;  
 2-(piperazin-1-yl)-7-{3-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl}-1,3-benzoxazole;  
 4-(3-methoxyphenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
 10 7-(3-methoxyphenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
 4-(1-naphthylsulfonyl)-2-(4-propyl-piperazin-1-yl)-1,3-benzoxazole  
 2-(4-*n*-butylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;  
 2-(4-*t*-butylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;  
 2-(4-cyclobutylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;  
 15 2-(4-cyclobutylpiperazin-1-yl)-7-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;  
 a stereoisomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An optionally substituted moiety may be substituted with one or more substituents. The substituent groups, which are optionally present, may be one or more of those customarily employed in the development of pharmaceutical  
 20 compounds or the modification of such compounds to influence their structure/activity, persistence, absorption, stability or other beneficial property. Specific examples of such substituents include halogen atoms, nitro, cyano, thiocyanato, cyanato, hydroxyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, formyl, alkoxycarbonyl, carboxyl, alkanoyl, alkylthio,  
 25 alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, carbamoyl, alkylamido, phenyl, phenoxy, benzyl, benzyloxy, heterocyclyl or cycloalkyl groups, preferably halogen atoms or lower alkyl, or lowerhaloalkyl groups. Unless otherwise specified, typically, 1-3 substituents may be present. In certain embodiments, substituents may be for example halogen, CN, OH, phenyl, carbamoyl, carbonyl, alkoxy or aryloxy.

30 The term "halo" or "halogen", as used herein, whether used alone or as part of another group, designates fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

As used herein, the term "alkyl", includes both (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) straight chain and (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) branched-chain monovalent saturated hydrocarbon moiety. An example of

alkyl is lower alkyl, i.e., C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> straight-chain alkyl or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> branched-chain alkyl, for example C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> straight-chain alkyl or C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> branched-chain alkyl. Examples of saturated hydrocarbon alkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl; 5 higher homologs such as *n*-pentyl, *n*-hexyl, and the like. Specifically included within the definition of "alkyl" are those alkyl groups that are optionally substituted. Suitable alkyl substitutions include, but are not limited to, halogen, CN, OH, phenyl, carbamoyl, carbonyl, alkoxy or aryloxy.

The term "alkoxy" as used herein, whether used alone or as part of another 10 group, refers to the group R-O- where R is an alkyl group as defined herein. As used herein, the term "haloalkyl" designates a C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> group having from one to 2n+1 halogen atoms which may be the same or different. Examples of haloalkyl groups include CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>BrCl, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub>, or the like.

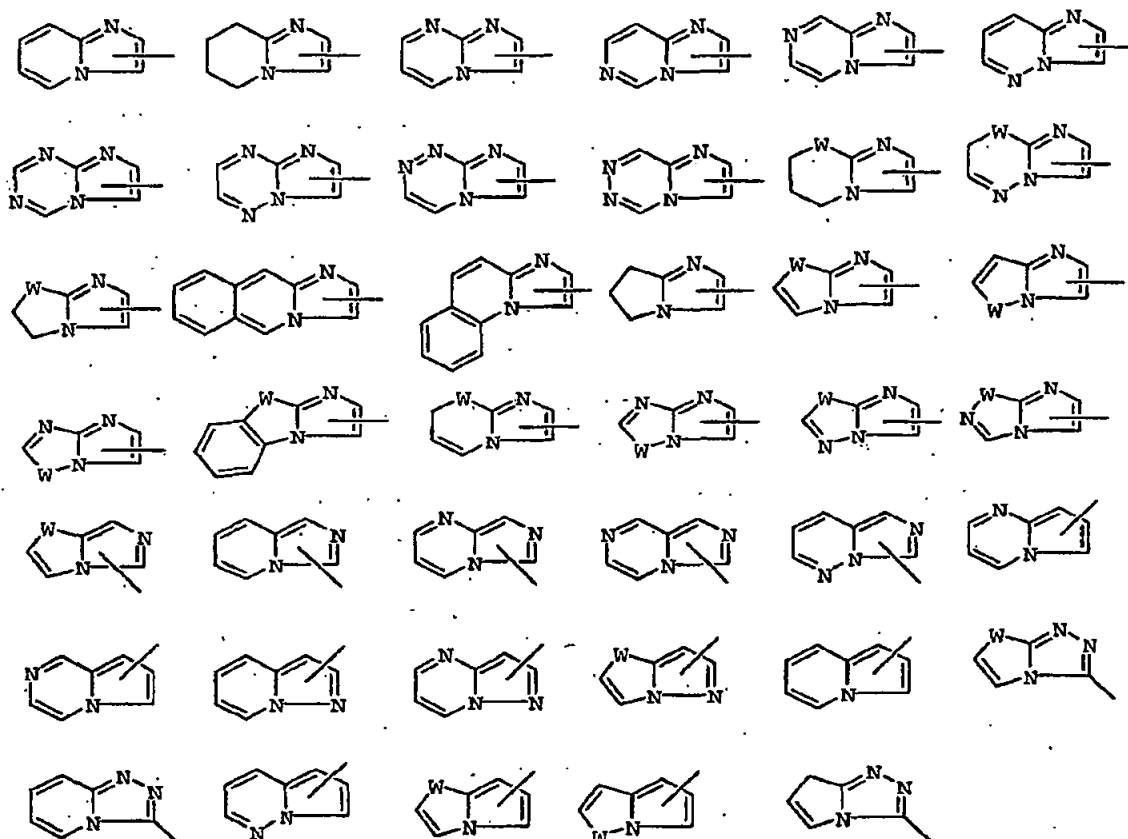
The term "alkenyl", as used herein, refers to either a (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) straight chain or 15 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) branched-chain monovalent hydrocarbon moiety containing at least one double bond. Such hydrocarbon alkenyl moieties may be mono or polyunsaturated, and may exist in the E or Z configurations. The compounds of this invention are meant to include all possible E and Z configurations. Examples of mono or polyunsaturated hydrocarbon alkenyl moieties include, but are not limited to, 20 chemical groups such as vinyl, 2-propenyl, isopropenyl, crotyl, 2-isopentenyl, butadienyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), or the like.

Similarly, the term "alkynyl", as used herein, refers to either a (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) straight chain or (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) branched-chain monovalent hydrocarbon moiety containing at least one triple bond. Such hydrocarbon alkenyl moieties may be mono or 25 polyunsaturated, and may exist in the E or Z configurations. The compounds of this invention are meant to include all possible E and Z configurations. Examples of mono or polyunsaturated hydrocarbon alkynyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as 2-propynyl, 3-pentynyl, or the like.

The term "cycloalkyl", as used herein, refers to a monocyclic, bicyclic, 30 tricyclic, fused, bridged, or spiro monovalent saturated hydrocarbon moiety of 3-10 carbon atoms. Examples of cycloalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, adamantyl, spiro[4.5]decanyl, or the like.

The term "aryl", as used herein, refers to an aromatic carbocyclic moiety of up to 20 carbon atoms, which may be a single ring (monocyclic) or multiple rings (bicyclic, up to three rings) fused together or linked covalently. Examples of aryl moieties include, but are not limited to, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, anthryl, phenanthryl, fluorenyl, indanyl, biphenylenyl, acenaphthenyl, acenaphthylenyl, and the like. A preferred aryl group is phenyl. Another preferred aryl group is naphthyl. The term "heteroaryl" as used herein designates an aromatic heterocyclic ring system, which may be a single ring (monocyclic) or multiple rings (bicyclic, up to three rings) fused together or linked covalently and having for example 5 to 20 ring members. Preferably, heteroaryl is a 5- to 6-membered ring. The rings may contain from one to four hetero atoms selected from N, O or S, wherein the nitrogen or sulfur atom is optionally oxidized, or the nitrogen atom is optionally quarternized. Preferred heteroaryl groups are mono- or bi- cyclic aromatic rings having 5 to 10 ring members and from 1 to 3 heteroatoms the same or different selected from N, O and S. Examples of heteroaryl moieties include, but are not limited to, furan, thiophene, pyrrole, pyrazole, imidazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, oxadiazole, triazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, benzimidazole, benzoxazole, benzisoxazole, benzothiazole, benzofuran, benzothiophene, thianthrene, dibenzofuran, dibenzothiophene, indole, indazole, quinoline, isoquinoline, quinazoline, quinoxaline, purine, or the like.

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



While shown without respect to stereochemistry, compounds of formula I include all stereochemical forms of the structure; i.e., the R and S configurations for each asymmetric center. Therefore, single stereochemical isomers as well as enantiomeric and diastereomeric mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. The compounds of this invention may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to optical isomers and diastereomers. The present invention includes such optical isomers and diastereomers; as well as the racemic and resolved, enantiomerically pure R and S stereoisomers; as well as other mixtures of the R and S stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof. Where a stereoisomer is preferred, it may in some embodiments be provided substantially free of the corresponding enantiomer. Thus, an enantiomer substantially free of the corresponding enantiomer refers to a compound that is isolated or separated via separation techniques or prepared free of the corresponding enantiomer. "Substantially free", as used herein, means that the

compound is made up of a significantly greater proportion of one stereoisomer, preferably less than about 50%, more preferably less than about 75%, and even more preferably less than about 90%.

Formula I structures depicted herein are also meant to include compounds which differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. For example, compounds having the present structure except for the replacement of a hydrogen by a deuterium or tritium, or the replacement of a carbon by a  $^{13}\text{C}$ - or  $^{14}\text{C}$ -enriched carbon are within the scope of this invention.

The compounds of the present invention may be converted to salts, in particular pharmaceutically acceptable salts using art recognized procedures. Suitable salts with bases are, for example, metal salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium or magnesium salts, or salts with ammonia or an organic amine, such as morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono-, di- or tri-lower alkylamine, for example ethyl-tert-butyl-, diethyl-, diisopropyl-, triethyl-, tributyl- or dimethylpropylamine, or a mono-, di-, or trihydroxy lower alkylamine, for example mono-, di- or triethanolamine. Internal salts may furthermore be formed. The term "pharmaceutically acceptable salt", as used herein, refers to salts derived from organic and inorganic acids such as, for example, acetic, propionic, lactic, citric, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, phthalic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, methanesulfonic, naphthalenesulfonic, benzenesulfonic, toluenesulfonic, camphorsulfonic, and similarly known acceptable acids when a compound of this invention contains a basic moiety.

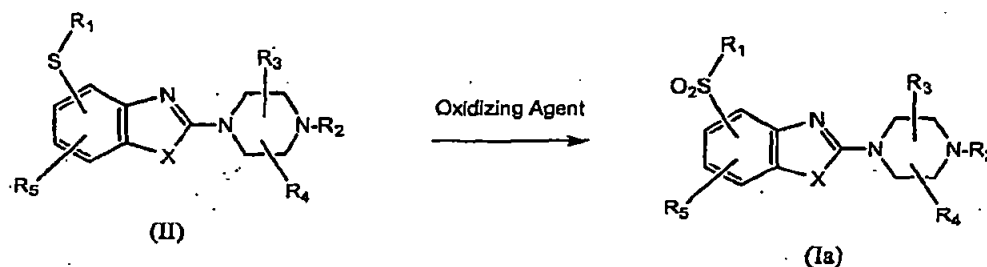
Compounds of the invention include esters, carbamates or other conventional prodrug forms, which in general, are functional derivatives of the compounds of the invention and which are readily converted to the inventive active moiety *in vivo*. Correspondingly, the method of the invention embraces the treatment of the various conditions described hereinabove with a compound of formula I or with a compound which is not specifically disclosed but which, upon administration, converts to a compound of formula I *in vivo*.

Advantageously, the present invention also provides a convenient and effective process for the preparation of a compound of formula I wherein  $\text{R}_2$  is other than H (Ia) which comprises reacting a compound of formula II with at least two molar

equivalents of an oxidizing agent, optionally in the presence of a solvent, to give the compound of formula Ia. The process is shown hereinbelow in flow diagram I wherein R<sub>2</sub> is other than H.

5

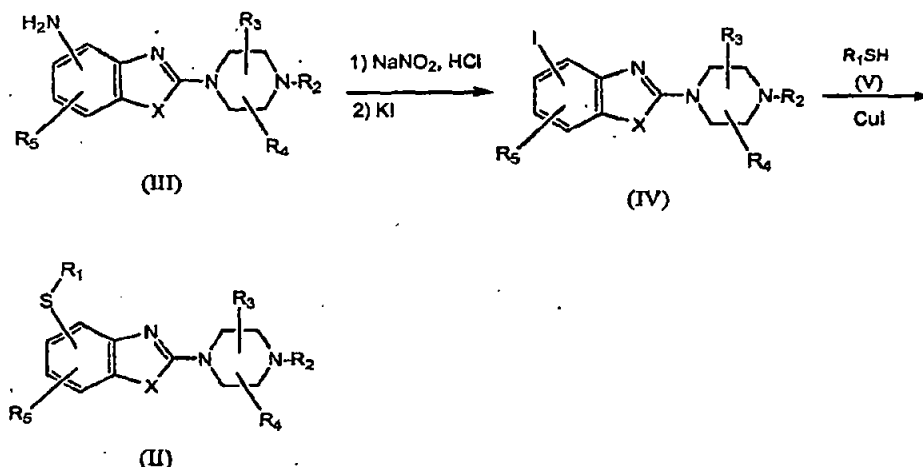
**FLOW DIAGRAM I**



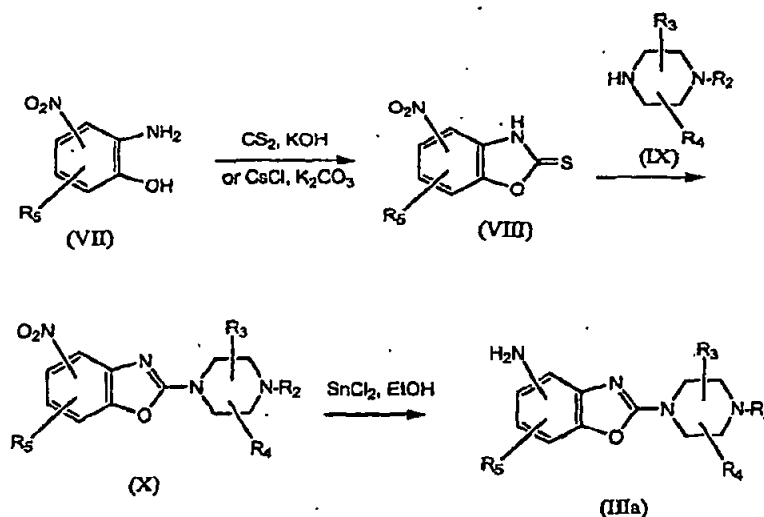
Oxidizing agents suitable for use in the process of the invention include potassium peroxymonosulfate, peracetic acid, *m*-chloroperbenzoic acid, chromium trioxide, *t*-butylperoxide, preferably *m*-chloroperbenzoic acid, or the like, or a mixture thereof.

Solvents suitable for use in the process of the invention include solvents such as alkanols, i.e., methanol, ethanol, propanol or the like, water, acetone, chloroform, methylene chloride or the like, or a mixture thereof, preferably chloroform or methylene chloride.

Compounds of formula II may be prepared using conventional synthetic methods and, if required, standard isolation or separation techniques. For example, compounds of formula II may be prepared by sequentially diazotizing an aminobenzoxazole or -benzothiazole of formula III with NaNO<sub>2</sub> and reacting the diazotized product with potassium iodide to give the iodo compound of formula IV; coupling the formula IV compound with a thiol of formula V in the presence of a coupling agent, such as CuI, to give the desired compound of formula II. The reaction is shown in flow diagram II.

**FLOW DIAGRAM II**

Compounds of formula III wherein X is O (IIIa) may be prepared by reacting a  
 5 2-aminophenol of formula VII with  $CS_2$  in the presence of a base, such as KOH, or  
 with  $CsCl_2$  in the presence of  $K_2CO_3$  to give the mercaptobenzoxazole or -benzo-  
 thiazole compound of formula VIII; reacting the formula VIII compound with a  
 piperazine of formula IX to give the compound of formula X; and reducing the formula  
 X compound to give the desired compound of formula IIIa. The reaction is shown in  
 10 flow diagram III.

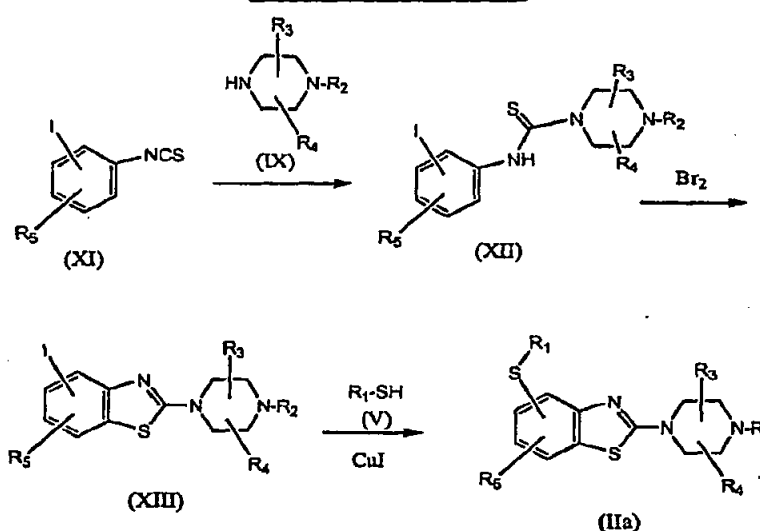
**FLOW DIAGRAM III**

Compounds of formula II wherein X is S (IIa) may be prepared by reacting an  
 isothiocyanate of formula XI with a piperazine of formula IX to give the thiourea of

formula XII; reacting the formula XII thiourea with bromine to give the iodobenzothiazole compound of formula XIII; and coupling said compound XIII with a thiol of formula V in the presence of a coupling agent, such as CuI, to give the desired compound of formula IIa. The reaction is shown in flow diagram IV.

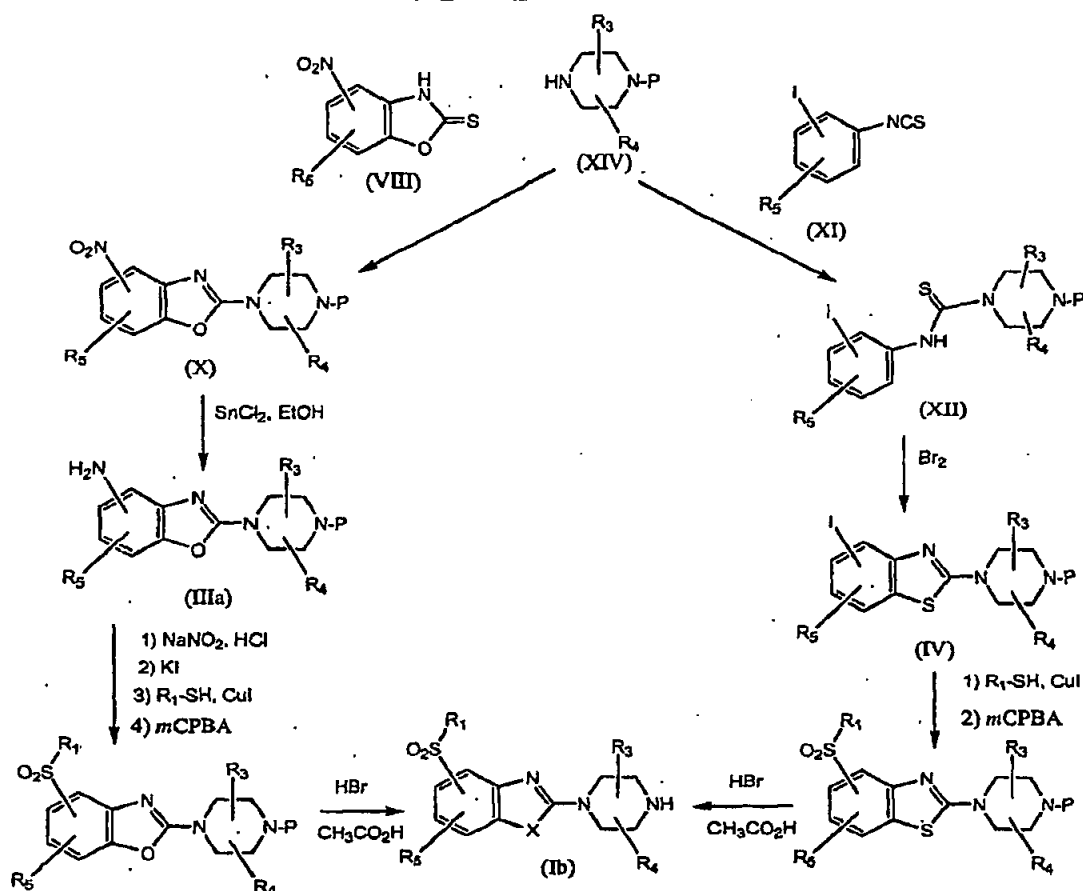
5

**FLOW DIAGRAM IV**

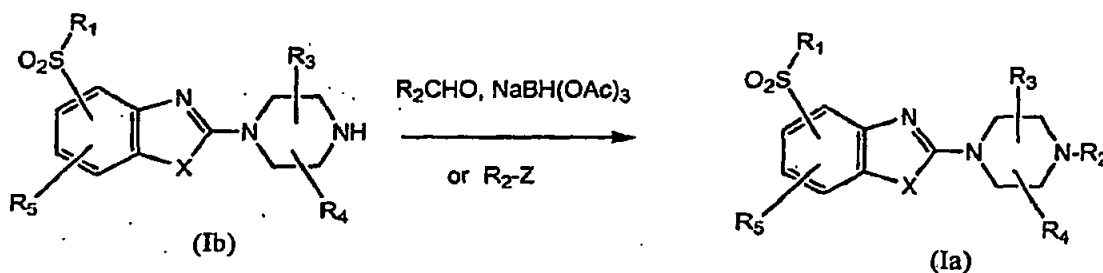


Compounds of formula I wherein R<sub>2</sub> is H (Ib) may be prepared by employing a protected piperazine compound of formula XIV in the reactions shown hereinabove in flow diagrams III or IV to give the protected formula II compound; oxidizing said formula II compound, as shown in flow diagram I; and deprotecting the oxidized compound using standard deprotection procedures, such as HBr and acetic acid, to give the desired compound of formula Ia. The reaction is shown in flow diagram V wherein P represents a protecting group such as benzyloxycarbonyl, *t*-butoxycarbonyl, benzyl, acetyl, or any conventional group known to protect a basic nitrogen in standard synthetic procedures (i. e. T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> ed, John Wiley & Sons, publisher).

20

**FLOW DIAGRAM V**

The compound of formula Ib may be alkylated using conventional alkylation techniques, such as reductive amination or simple alkylation with an alkylating agent, to give compounds of formula I wherein R<sub>2</sub> is other than H (Ia). The reaction is shown in flow diagram VI wherein Z represents Cl, Br or I and Ac represents acetyl.

**FLOW DIAGRAM VI**

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

The term "providing" as used herein with respect to providing a compound or substance embraced by the invention, designates either directly administering such a compound or substance, or administering a prodrug, derivative or analog which forms an equivalent amount of the compound or substance within the body.

The inventive method includes: a method for the treatment of schizophrenia; a method for the treatment of a disease associated with a deficit in memory, cognition, and/or learning or a cognitive disorder such as Alzheimer's disease or attention deficit disorder; a method for the treatment of developmental disorders such as schizophrenia; Down's syndrome, Fragile X syndrome, autism or the like; a method for the treatment of behavioral disorders, e.g., anxiety, depression, or obsessive compulsive disorder; a method for the treatment of motion or motor disorders such as Parkinson's disease or epilepsy; a method for the treatment of a neurodegenerative disorder such as stroke or head trauma or withdrawal from drug addiction including addiction to nicotine, alcohol, or other substances of abuse, or any other CNS disease or disorder associated with or related to the 5-HT6 receptor.

In one embodiment, the present invention provides a method for treating attention deficit disorders (ADD, also known as Attention Deficit Hyperactivity Disorder or ADHD) in both children and adults. Accordingly, in this embodiment, the

present invention provides a method for treating attention deficit disorders in a pediatric patient.

The present invention therefore provides a method for the treatment of each of the conditions listed above in a patient, preferably in a human, said method  
 5 comprises providing said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I as described hereinabove. The compounds may be provided by oral or parenteral administration or in any common manner known to be an effective administration of a therapeutic agent to a patient in need thereof.

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

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

In one embodiment, the invention relates to compositions comprising at least one compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents. Such  
 25 compositions include pharmaceutical compositions for treating or controlling disease states or conditions of the central nervous system. In certain embodiments, the compositions comprise mixtures of one or more compounds of formula I.

In certain embodiments, the invention relates to compositions comprising at least one compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents. Such  
 compositions are prepared in accordance with acceptable pharmaceutical procedures. Pharmaceutically acceptable carriers are those carriers that are

000027

compatible with the other ingredients in the formulation and are biologically acceptable.

The compounds of formula I may be administered orally or parenterally, neat, or in combination with conventional pharmaceutical carriers. Applicable solid carriers can include one or more substances that can also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders, tablet-disintegrating agents, or encapsulating materials. In powders, the carrier is a finely divided solid that is in admixture with the finely divided active ingredient. In tablets, the active ingredient is mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets preferably contain up to 99% of the active ingredient. Suitable solid carriers include, for example, calcium phosphate, magnesium stearate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, low melting waxes and ion exchange resins.

In certain embodiments, a compound of formula I is provided in a disintegrating tablet formulation suitable for pediatric administration.

Liquid carriers can be used in preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs. The active ingredient can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, a mixture of both, or a pharmaceutically acceptable oil or fat. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives such as, for example, solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers or osmo-regulators.

Suitable examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include water (particularly containing additives as above, e.g. cellulose derivatives, preferably sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols e.g. glycols) and their derivatives, and oils (e.g. fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration, the carrier can also be an oily ester such as ethyl oleate and isopropyl myristate. Sterile liquid carriers are used in sterile liquid form compositions for parenteral administration. The liquid carrier for pressurized compositions can be halogenated hydrocarbon or other pharmaceutically acceptable propellant.

In certain embodiments, a liquid pharmaceutical composition is provided wherein said composition is suitable for pediatric administration. In other embodiments, the liquid composition is a syrup or suspension.

Liquid pharmaceutical compositions that are sterile solutions or suspensions  
5 can be administered by, for example, intramuscular, intraperitoneal or subcutaneous injection. Sterile solutions can also be administered intravenously. Compositions for oral administration can be in either liquid or solid form.

The compounds of formula I may be administered rectally or vaginally in the form of a conventional suppository. For administration by intranasal or intrabronchial  
10 inhalation or insufflation, the compounds of formula I can be formulated into an aqueous or partially aqueous solution, which can then be utilized in the form of an aerosol. The compounds of formula I can also be administered transdermally through the use of a transdermal patch containing the active compound and a carrier that is inert to the active compound, is non-toxic to the skin, and allows delivery of the  
15 agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier can take any number of forms such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments can be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active ingredient can  
20 also be suitable. A variety of occlusive devices can be used to release the active ingredient into the blood stream such as a semipermeable membrane covering a reservoir containing the active ingredient with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient. Other occlusive devices are known in the literature.

Preferably the pharmaceutical composition is in unit dosage form, e.g. as  
25 tablets, capsules, powders, solutions, suspensions, emulsions, granules, or suppositories. In such form, the composition is sub-divided in unit dose containing appropriate quantities of the active ingredient; the unit dosage forms can be packaged compositions, for example, packeted powders, vials, ampoules, prefilled syringes or sachets containing liquids. The unit dosage form can be, for example, a  
30 capsule or tablet itself, or it can be the appropriate number of any such compositions in package form.

The therapeutically effective amount of a compound of formula I provided to a patient will vary depending upon what is being administered, the purpose of the

administration, such as prophylaxis or therapy, the state of the patient, the manner of administration, and the like. In therapeutic applications, compounds of formula I are provided to a patient suffering from a condition in an amount sufficient to treat or at least partially treat the symptoms of the condition and its complications. An amount  
 5 adequate to accomplish this is a "therapeutically effective amount" as described previously herein. The dosage to be used in the treatment of a specific case must be subjectively determined by the attending physician. The variables involved include the specific condition and the size, age, and response pattern of the patient. The treatment of substance abuse follows the same method of subjective drug  
 10 administration under the guidance of the attending physician. Generally, a starting dose is about 5 mg per day with gradual increase in the daily dose to about 150 mg per day, to provide the desired dosage level in the patient.

The present invention also provides the use of a compound of formula I as described herein in the manufacture of a medicament for treating a central nervous  
 15 system disorder related to or affected by the 5-HT<sub>6</sub> receptor including motor, mood, personality, behavioral, psychiatric, cognitive, neurodegenerative, or the like disorders, for example Alzheimer's disease, Parkinson's disease, attention deficit disorder, anxiety, epilepsy, depression, obsessive compulsive disorder, sleep disorders, neurodegenerative disorders (such as head trauma or stroke), feeding  
 20 disorders (such as anorexia or bulimia), schizophrenia, memory loss, disorders associated with withdrawal from drug or nicotine abuse, or the like or certain gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome.

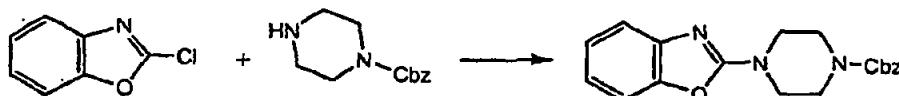
The inventive use includes: the use of a compound of formula I as described herein in the manufacture of a medicament for treating schizophrenia; a disease  
 25 associated with a deficit in memory, cognition, and/or learning or a cognitive disorder such as Alzheimer's disease or attention deficit disorder; a developmental disorder such as schizophrenia; Down's syndrome, Fragile X syndrome, autism or the like; a behavioral disorder, e.g., anxiety, depression, or obsessive compulsive disorder; a motion or motor disorder such as Parkinson's disease or epilepsy; a  
 30 neurodegenerative disorder such as stroke or head trauma or withdrawal from drug addiction including addiction to nicotine, alcohol, or other substances of abuse, or any other CNS disease or disorder associated with or related to the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

In one embodiment, the present invention provides the use of a compound of formula I as described herein in the manufacture of a medicament for treating attention deficit disorders (ADD, also known as Attention Deficit Hyperactivity Disorder or ADHD) in both children and adults.

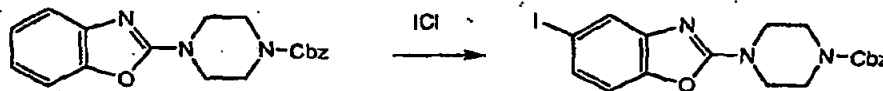
5 In certain embodiments, the present invention is directed to prodrugs of compounds of formula I. The term "prodrug," as used herein, means a compound that is convertible *in vivo* by metabolic means (e.g. by hydrolysis) to a compound of formula I. Various forms of prodrugs are known in the art such as those discussed in, for example, Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. 10 (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al.; Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, 15 American Chemical Society (1975).

For a more clear understanding, and in order to illustrate the invention more clearly, specific examples thereof are set forth hereinbelow. The following examples are merely illustrative and are not to be understood as limiting the scope and underlying principles of the invention in any way. The term HNMR designates proton 20 nuclear magnetic resonance. The term MS designates mass spectrum. The terms THF, EtOAc and DMSO designate tetrahydrofuran, ethyl acetate and dimethylsulfoxide, respectively. All chromatography is performed using SiO<sub>2</sub> as support. Unless otherwise noted, all parts are parts by weight. In the chemical drawings, the term Cbz represents benzyloxycarbonyl.

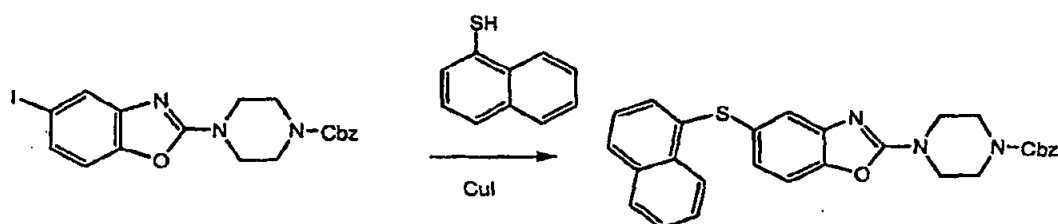
25

**EXAMPLE 1****Preparation of 4-Benzoxazol-2-yl-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester**

- 5        A mixture of 2-chlorobenzoxazole (1.00 g, 6.51 mmol), benzyl 1-piperazinecarboxylate (1.43 g, 6.51 mmol), and  $K_2CO_3$  (1.80 g, 13.0 mmol) in DMF (13 mL) was stirred at 100 °C overnight, cooled, diluted with water, and extracted with EtOAc. The extracts were combined, washed with water and brine, dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (1.70 g, 77%),
- 10        characterized by NMR and mass spectral analyses.

**EXAMPLE 2****Preparation of 4-(5-Iodobenzoxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester**

- 15        A mixture of 4-benzoxazol-2-yl-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (0.50 g, 1.48 mmol) and iodine monochloride (0.265 g, 1.63 mmol) in acetic acid (4.94 mL) was stirred at 60 °C overnight, cooled, and concentrated *in vacuo* to
- 20        provide the title compound, which was used without further purification, in Example 3.

**EXAMPLE 3****Preparation of 4-[5-(1-naphthylsulfanyl)benzoxazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester**

5

A mixture of 4-(5-iodobenzoxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester, prepared in Example 2 (1.48 mmol theory), 1-naphthalenethiol (0.237 g, 1.48 mmol), CuI (0.042 g, 0.22 mmol), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.409 g, 2.96 mmol) in isopropanol was heated at 90 °C overnight, diluted with 20% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and filtered through a pad of silica gel. The filtrate was concentrated to dryness. The resultant residue was purified by chromatography with 5% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to provide the title compound (230 mg, 31% overall yield from 4-benzoxazol-2-yl-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester), characterized by NMR and mass spectral analyses.

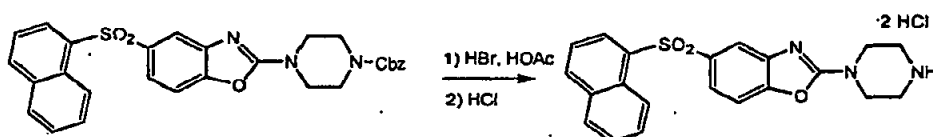
15

**EXAMPLE 4****Preparation of 4-[5-(1-Naphthylsulfonyl)benzoxazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester**

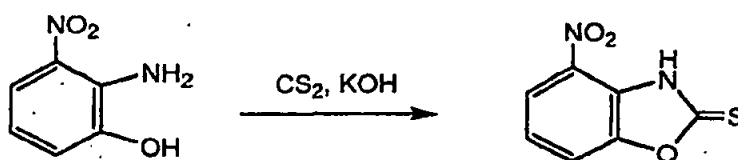
20

A mixture of 4-[5-(1-naphthylsulfanyl)benzoxazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (0.110 g, 0.22 mmol) and meta-chloroperbenzoic acid (mCPBA) (0.096 g, 0.55 mmol) in CHCl<sub>3</sub> was stirred at room temperature for 3 h and concentrated *in vacuo*. The resultant residue was purified by chromatography with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to provide the title compound (120 mg, 100%), characterized by NMR and mass spectral analyses.

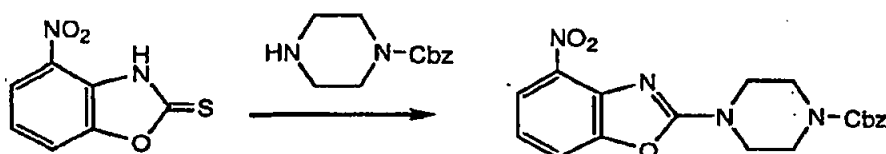
25

**EXAMPLE 5****Preparation of 5-(1-Naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzoxazole****5 Dihydrochloride**

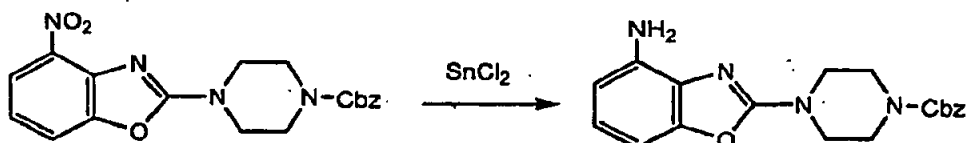
A solution of 4-[5-(1-naphthylsulfonyl)benzoxazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (0.110 g, 0.19 mmol) in 33 wt.% of HBr in HOAc (1.3 mL) was stirred at rt for 40 min and diluted with Et<sub>2</sub>O. The precipitate was filtered, washed with Et<sub>2</sub>O, and purified with Gilson reverse phase HPLC. The purified material was treated with a solution of HCl in ether, stirred at room temperature for 5 minutes and concentrated to dryness to give the title compound (60 mg, 68%), characterized by NMR and mass spectral analyses. MS (ES<sup>+</sup>) *m/e* 394 (MH<sup>+</sup>).

**EXAMPLE 6****Preparation of 4-Nitro-3H-benzoxazole-2-thione**

A solution of KOH (3.31 g, 59.0 mmol) in EtOH and water was treated with carbon disulfide (10.4 g, 136.3 mmol) followed by 2-amino-3-nitrophenol (7.00 g, 45.4 mmol). The mixture was heated at reflux temperature overnight, cooled, concentrated, acidified with 1M HCl and filtered. The filtercake was washed with water and dried *in vacuo* to provide the title compound (7.0 g, 79%), characterized by NMR and mass spectral analyses.

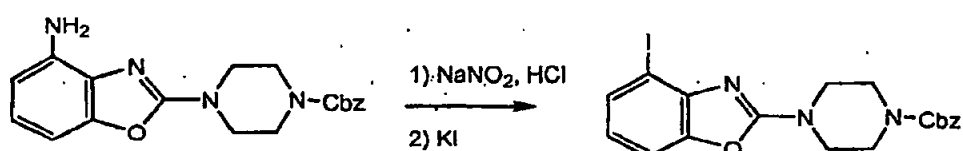
**EXAMPLE 7****Preparation of 4-(4-Nitrobenzoxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester**

A mixture of 4-nitro-3H-benzoxazole-2-thione (7.00 g, 35.7 mmol) and benzyl 1-piperazinecarboxylate (15.72 g, 71.36 mmol) in xylenes was heated at reflux temperature overnight, cooled and concentrated *in vacuo* to provide the title compound which was used, without further purification, in Example 8.

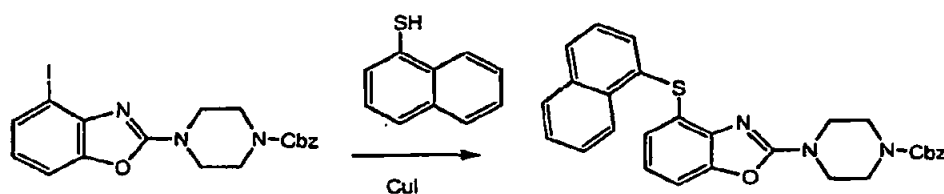
**EXAMPLE 8****Preparation of 4-(4-Aminobenzoxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester**

A mixture of 4-(4-nitrobenzoxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester, from Example 7 (35.7 mmol theory), SnCl<sub>2</sub> (40.25 g, 178.4 mmol), and concentrated HCl solution (4.46 mL) in EtOH was heated at 70 °C overnight, cooled, diluted with 20% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, neutralized with NaOH to pH 8-10 and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated, and purified by chromatography with 1-5% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to provide the title compound (3.0 g, 24% overall yield from 4-nitro-3H-benzoxazole-2-thione), characterized by NMR and mass spectral analyses.

00035

**EXAMPLE 9****Preparation of 4-(4-iodobenzoxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester**

A mixture of NaNO<sub>2</sub> (0.881 g, 12.8 mmol) in 1N HCl (31 mL) and MeOH (62 mL) at 0 °C was treated dropwise with a solution of 4-(4-aminobenzoxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (3.00 g, 8.51 mmol) in MeOH, stirred for 30 min, treated slowly with a solution of KI (3.53 g, 21.3 mmol) in water, stirred at room temperature for an additional 30 min, concentrated and extracted with EtOAc. The extracts were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated and purified by chromatography with 1-3% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to provide the title compound (2.05 g, 52%), characterized by NMR and mass spectral analyses.

**EXAMPLE 10****Preparation of 4-[4-(1-Naphthylsulfanyl)benzoxazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester**

A mixture of 4-(4-iodobenzoxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (0.80 g, 1.73 mmol), 1-naphthylthiol (0.276 g, 1.73 mmol), CuI (0.066 g, 0.35 mmol), ethylene glycol (0.214 g, 3.45 mmol), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.477 g, 3.45 mmol) in

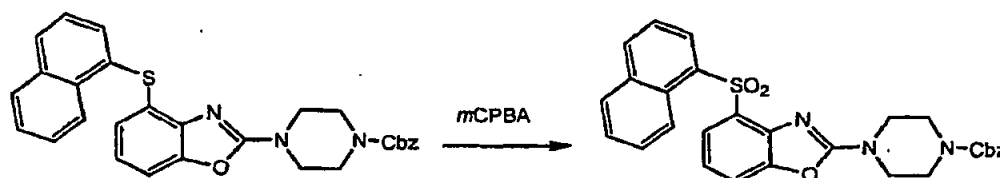
isopropanol was heated at 90 °C overnight, cooled, diluted with 20% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and filtered through a pad of silica gel. The filtrate was concentrated and purified by chromatography with 1-3% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to provide the title compound (0.856 g, 93%), characterized by NMR and mass spectral analyses.

5

### EXAMPLE 11

#### Preparation of 4-[4-(1-Naphthylsulfonyl)benzoxazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester

10



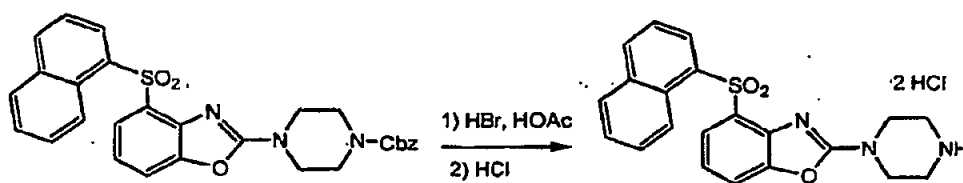
A mixture of 4-[4-(1-naphthylsulfonyl)benzoxazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (0.297 g, 0.60 mmol) and meta-chloroperoxybenzoic acid (mCPBA) (0.311 g, 1.80 mmol) in CHCl<sub>3</sub> was stirred at room temperature for 30 min and concentrated *in vacuo* to provide the title compound which was used, without further purification, in Example 12.

15

20

### EXAMPLE 12

#### Preparation of 4-(1-Naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzoxazole Dihydrochloride



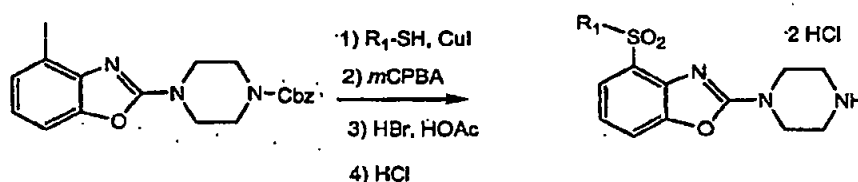
25

A solution of 4-[4-(1-naphthylsulfonyl)benzoxazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester obtained in Example 11 (0.60 mmol theory) in 33 wt.% of HBr in

HOAc (1.3 mL) was stirred at room temperature for 40 min, diluted with Et<sub>2</sub>O and filtered. The filtercake was washed with Et<sub>2</sub>O and purified by Gilson reverse phase HPLC. The purified material was treated with a solution of HCl in ether, stirred at room temperature for 5 minutes and concentrated to dryness to afford the title compound (58 mg, 21% overall yield from 4-[4-(1-naphthylsulfanyl)benzoxazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester), characterized by NMR and mass spectral analyses. MS (ES<sup>+</sup>) *m/e* 394 (MH<sup>+</sup>).

### EXAMPLES 13-21

#### Preparation of 4-(Arylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzoxazole Dihydrochloride Compounds

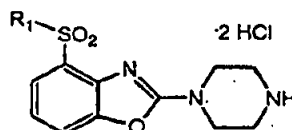


Using essentially the same procedures described in Examples 10, 11 and 12 and employing the desired thiol, R<sub>1</sub>SH, in step 1, the compounds shown in Table I were obtained and identified by HNMR and mass spectral analyses.

**Table I**

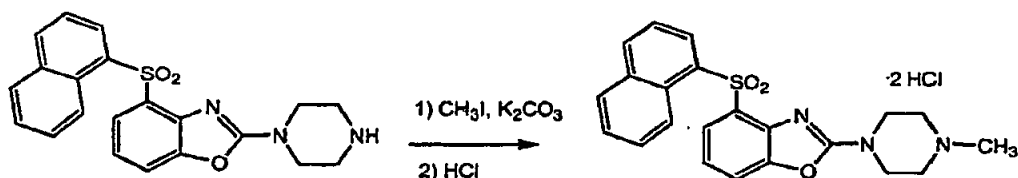
| Ex. No. | R1             | [M+H] <sup>+</sup><br><i>m/e</i> |
|---------|----------------|----------------------------------|
| 13      | phenyl         | 344                              |
| 14      | 3-fluorophenyl | 362                              |
| 15      | 4-fluorophenyl | 362                              |
| 16      | 3-chlorophenyl | 378                              |

Table 1, cont.



| Ex. No. | R1                        | [M+H] <sup>+</sup><br>m/e |
|---------|---------------------------|---------------------------|
| 17      | 4-isopropylphenyl         | 386                       |
| 18      | 3-(trifluoromethyl)phenyl | 412                       |
| 19      | 4-(trifluoromethyl)phenyl | 412                       |
| 20      | 3-methoxyphenyl           | 374                       |
| 21      | 2,5-dichlorophenyl        | 412                       |

5

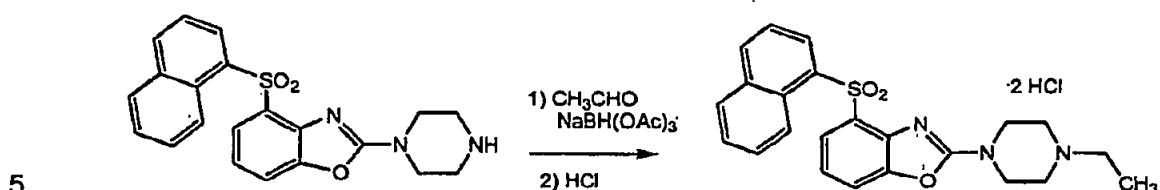
**EXAMPLE 22****Preparation of 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)benzoxazole Dihydrochloride**

10

A mixture of 4-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzoxazole (0.050 g, 0.127 mmol), methyl iodide (0.018 g, 0.127 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.017 g, 0.127 mmol) in DMF was stirred at room temperature overnight, concentrated and purified by Gilson reverse phase HPLC. The purified material was treated with a solution of HCl in ether, stirred at room temperature for 5 minutes and concentrated to dryness to afford the title compound (20 mg, 33%), characterized by NMR and mass spectral analyses. MS (ES<sup>+</sup>) *m/e* 408 (MH<sup>+</sup>).

15

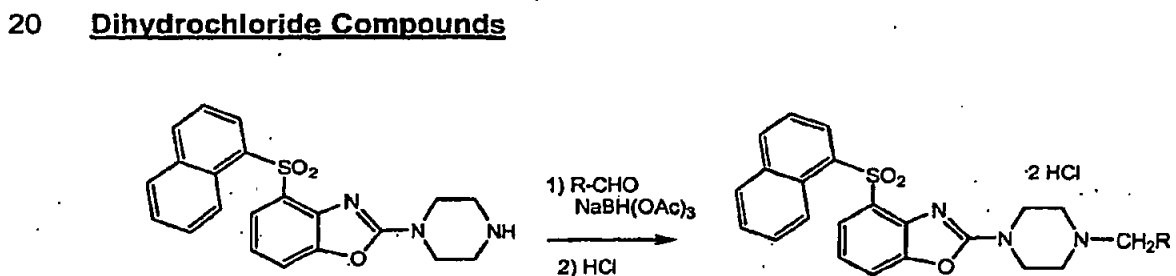
20

**EXAMPLE 23****Preparation of 2-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)benzoxazole Dihydrochloride**

A mixture of 4-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzoxazole (0.070 g, 0.18 mmol), acetaldehyde (0.016 g, 0.36 mmol), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.075 g, 0.36 mmol), and acetic acid (0.021 g, 0.36 mmol) in 1,2-dichloroethane was stirred at room temperature overnight, diluted with 20% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (with 0.5% NH<sub>4</sub>OH) and filtered through a pad of silica gel. The filtrate was concentrated and purified by Gilson reverse phase HPLC. The purified material was treated with a solution of HCl in ether, stirred at room temperature for 5 minutes and concentrated to dryness to give the title compound (17 mg, 19%), characterized by NMR and mass spectral analyses. MS (ES<sup>+</sup>) *m/e* 422 (MH<sup>+</sup>).

10

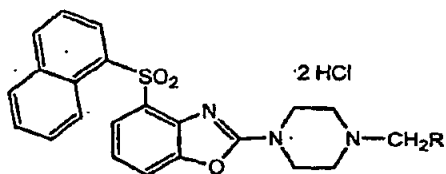
15

**EXAMPLES 24-31****Preparation of 2-(4-Alkylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)benzoxazole Dihydrochloride Compounds**

Using essentially the same procedure described in Example 23 and employing the appropriate aldehyde, R-CHO, or cycloalkyl ketone, the compounds shown in Table II were obtained and identified by NMR and mass spectral analyses.

25

**Table II**

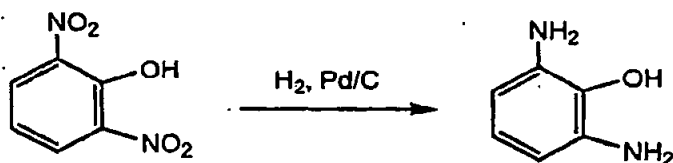


| Ex. No. | CH <sub>2</sub> R | [M+H] <sup>+</sup><br>m/e |
|---------|-------------------|---------------------------|
| 24      | propyl            | 436                       |
| 25      | isopropyl         | 436                       |
| 26      | butyl             | 450                       |
| 27      | isobutyl          | 450                       |
| 28      | phenylpropyl      | 512                       |
| 29      | cyclobutyl        | 448                       |
| 30      | cyclopentyl       | 462                       |
| 31      | cyclohexyl        | 476                       |

5

**EXAMPLE 32**

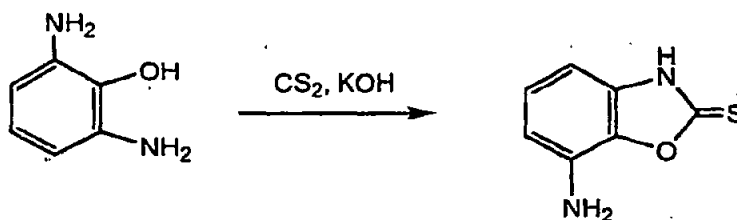
**Preparation of 2,6-Diaminophenol**



10

A mixture of 2,6-dinitrophenol (2.50 g, 13.6 mmol) and 10% Pd/C (300 mg) in MeOH was shaken under H<sub>2</sub> (40 psi) overnight and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the title compound (1.50 g, 89%), characterized by NMR and mass spectral analyses.

15

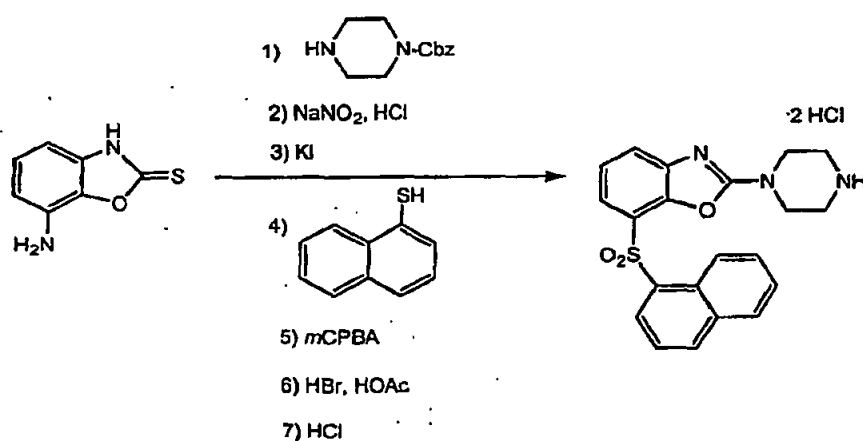
**EXAMPLE 33****Preparation of 7-Amino-3H-benzoxazole-2-thione**

5

A solution of KOH (0.875 g, 15.6 mmol) in EtOH (14.3 mL) and water (2.6 mL) was treated with carbon disulfide (0.828 g, 10.9 mmol), followed by of 2, 6-diaminophenol (1.50 g, 12.1 mmol). The mixture was heated at reflux temperature for 3 h, concentrated, neutralized with 1M HCl to pH 7, and extracted with EtOAc.

10 The extracts were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (0.90 g, 45%), characterized by NMR and mass spectral analyses.

15

**EXAMPLE 34****Preparation of 7-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzoxazole Dihydrochloride**

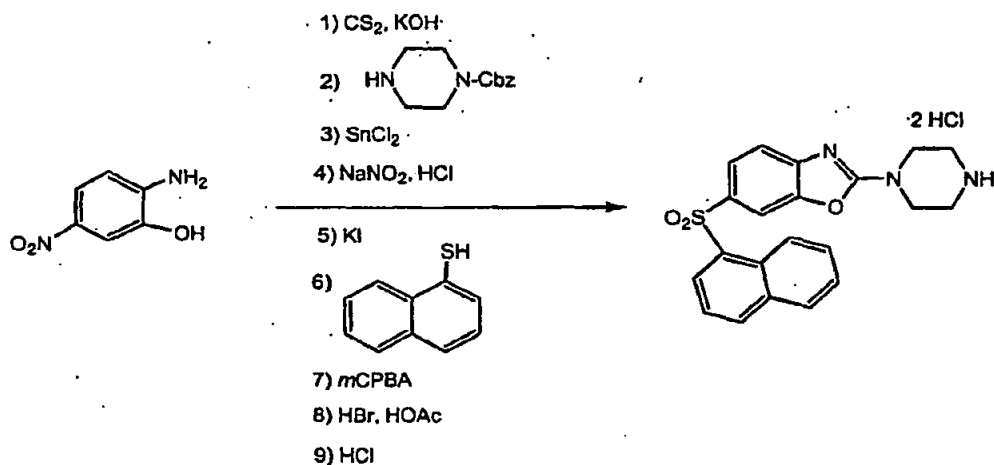
20

Using essentially the same procedures described in Examples 7, 9, 10, 11 and 12 and employing 7-amino-3H-benzoxazole-2-thione as starting material, the title compound was obtained and identified by HNMR and mass spectral analyses. MS (ES<sup>+</sup>) *m/e* 394 (MH<sup>+</sup>)

5

**EXAMPLE 35****Preparation of 6-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzoxazole Dihydrochloride**

10

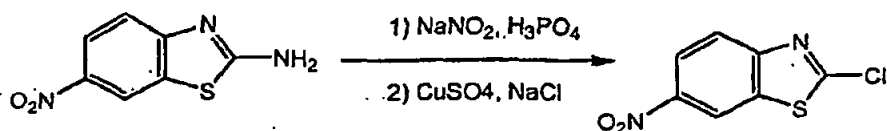


Using essentially the same procedures described in Examples 6, 7, 8, 9, 10, 11 and 12 and employing 2-amino-5-nitrophenol as starting material, the title compound was obtained and identified by HNMR and mass spectral analyses. MS (ES<sup>+</sup>) *m/e* 394 (MH<sup>+</sup>)

15

**EXAMPLE 36****Preparation of 2-Chloro-6-nitrobenzothiazole**

20

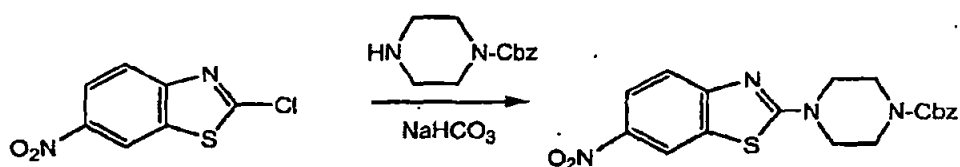


00043

A solution of  $\text{NaNO}_2$  (3.18 g, 46.1 mmol) in water was slowly added to a solution of 2-amino-6-nitro-benzothiazole (3.00 g, 15.4 mmol) in 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  over a period of 30 min at 0 °C. The reaction solution was stirred for 1 hour and was gradually added to a solution of  $\text{CuSO}_4$  (7.61 g, 76.8 mmol) and  $\text{NaCl}$  (13.5 g, 230 mmol) in water over a 30 min period at 0 °C. The resultant suspension was allowed to warm to room temperature, stirred until gas evolution ceased, diluted with water and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The extracts were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (3.15 g, 95%), characterized by NMR and mass spectral analyses.

#### EXAMPLE 37

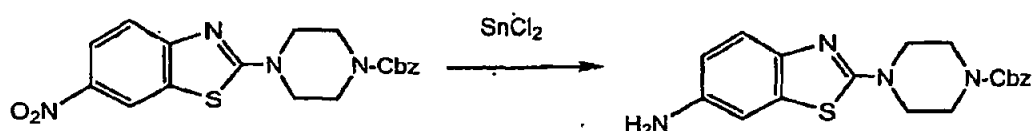
##### Preparation of 4-(6-Nitrobenzothiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester



A mixture of 2-chloro-6-nitrobenzothiazole (1.00g, 4.66 mmol), benzyl 1-piperazinecarboxylate (1.03g, 4.66 mmol), and  $\text{NaHCO}_3$  (0.783 g, 9.32 mmol) in EtOH was heated at reflux temperature for 2 h, concentrated, and extracted with EtOAc. The combined extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (1.13 g, 61%), characterized by NMR and mass spectral analyses.

#### EXAMPLE 38

##### Preparation of 4-(6-Aminobenzothiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester

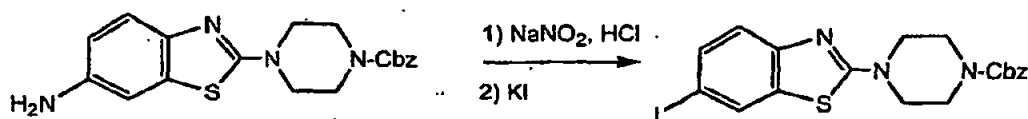


5 A mixture of 4-(6-nitrobenzothiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (1.13 g, 2.84 mmol),  $\text{SnCl}_2$  (2.56 g, 11.3 mmol), and conc. HCl (0.35 mL, 4.25 mmol) in EtOH was heated at 70 °C overnight, diluted with water, neutralized with 1 N NaOH to pH 10, and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined extracts were filtered through a pad of silica gel. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the title compound (0.80 g, 77%), characterized by NMR and mass spectral analyses.

10

#### EXAMPLE 39

##### Preparation of 4-(6-iodobenzothiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester



15

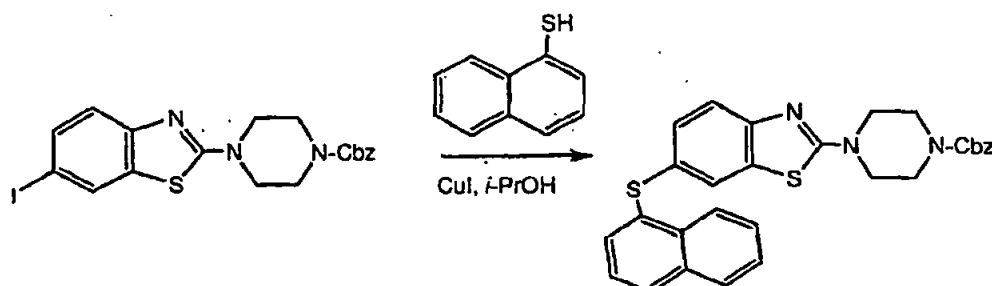
20 A solution of 1 N HCl (8 mL) and MeOH (16 mL) was treated with  $\text{NaNO}_2$  (0.224 g, 3.26 mmol) at 0 °C followed by slow addition of a solution of 4-(6-aminobenzothiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (8.00g, 2.17 mmol) in MeOH. The reaction mixture was stirred for 30 min, treated with a solution of KI (0.901 g, 5.43 mmol) in water, stirred for an additional 30 min, concentrated and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The extracts were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (0.74 g, 71%), characterized by NMR and mass spectral analyses.

25

#### EXAMPLE 40

##### Preparation of 4-[6-(1-naphthylsulfanyl)benzothiazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester

30

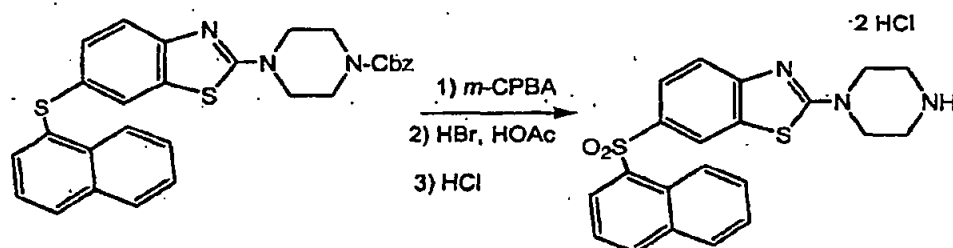


A mixture of 4-(6-iodobenzothiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (0.370 g, 0.77 mmol), 1-naphthalenethiol (0.124 g, 0.77 mmol), CuI (0.015 g, 0.08 mmol), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.213 g, 0.77 mmol) in isopropanol was heated at 90 °C overnight, cooled to 25° C, diluted with 20% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and filtered through a pad of silica gel. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the title compound which used in Example 41 without further purification.

10

#### EXAMPLE 41

##### Preparation of 6-(1-Naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzothiazole Dihydrochloride



15

A mixture of 4-[6-(1-naphthylsulfonyl)benzothiazol-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester obtained in Example 40 (0.77 mmol theory) and meta-chloroperbenzoic acid (*m*CPBA) (0.399 g, 2.31 mmol) in CHCl<sub>3</sub> was stirred at room temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. The resultant residue was dissolved in 33 wt.% of HBr in HOAc (3.9 mL), stirred at room temperature for 40 min, diluted with Et<sub>2</sub>O and filtered. The filtercake was washed with Et<sub>2</sub>O and purified with Gilson reverse phase HPLC. The purified material was treated with a solution of HCl in

20

ether, stirred for 5 minutes and concentrated to dryness to afford the title compound (315 mg, 85% overall yield from 4-(6-iodobenzothiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester), characterized by NMR and mass spectral analyses. MS (ES<sup>+</sup>) *m/e* 410 (MH<sup>+</sup>).

5

#### Example 42

##### Evaluation of 5-HT<sub>6</sub> Binding Affinity of Test Compounds

The affinity of test compounds for the serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor was evaluated in the following manner. Cultured Hela cells expressing human cloned 5-HT<sub>6</sub> receptors were harvested and centrifuged at low speed (1,000 x g) for 10.0 minutes to remove the culture media. The harvested cells were suspended in half volume of fresh physiological phosphate buffered saline solution and recentrifuged at the same speed. This operation was repeated. The collected cells were then homogenized in ten volumes of 50 mM Tris.HCl (pH 7.4) and 0.5 mM EDTA. The homogenate was centrifuged at 40,000 x g for 30.0 min and the precipitate was collected. The obtained pellet was resuspended in 10 volumes of Tris.HCl buffer and recentrifuged at the same speed. The final pellet was suspended in a small volume of Tris.HCl buffer and the tissue protein content was determined in aliquots of 10-25  $\mu$ l volumes. Bovine Serum Albumin was used as the standard in the protein determination according to the method described in Lowry et al., J. Biol. Chem., 193: 265 (1951). The volume of the suspended cell membranes was adjusted to give a tissue protein concentration of 1.0 mg/ml of suspension. The prepared membrane suspension (10 times concentrated) was aliquoted in 1.0 ml volumes and stored at -70° C until used in subsequent binding experiments.

Binding experiments were performed in a 96 well microtiter plate format, in a total volume of 200  $\mu$ l. To each well was added the following mixture: 80.0  $\mu$ l of incubation buffer made in 50 mM Tris.HCl buffer (pH 7.4) containing 10.0 mM MgCl<sub>2</sub> and 0.5 mM EDTA and 20  $\mu$ l of [<sup>3</sup>H]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, available from Amersham Life Science), 3.0 nM. The dissociation constant, K<sub>D</sub> of the [<sup>3</sup>H]LSD at the human serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor was 2.9 nM, as determined by saturation binding with increasing concentrations of [<sup>3</sup>H]LSD. The reaction was initiated by the final addition of 100.0  $\mu$ l of tissue suspension. Nonspecific binding was measured in the

presence of 10.0 μM methiothepin. The test compounds were added in 20.0 μl volume.

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

Specific binding to the 5-HT<sub>6</sub> receptor was defined as the total radioactivity bound less the amount bound in the presence of 10.0μM unlabeled methiothepin. Binding in the presence of varying concentrations of test compound was expressed as a percentage of specific binding in the absence of test compound. The results were plotted as log % bound versus log concentration of test compound. Nonlinear regression analysis of data points with a computer assisted program Prism® yielded both the IC<sub>50</sub> and the K<sub>i</sub> values of test compounds with 95% confidence limits. A linear regression line of data points was plotted, from which the IC<sub>50</sub> value is determined and the K<sub>i</sub> value is determined based upon the following equation:

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

where L was the concentration of the radioactive ligand used and K<sub>D</sub> is the dissociation constant of the ligand for the receptor, both expressed in nM.

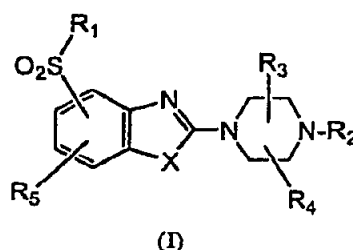
Using this assay, the following Ki values were determined. The data are shown in Table III, below.

TABLE III

| Test Compound<br>(Example No.) | 5-HT <sub>6</sub> Binding Ki<br>(nM) |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 5                              | 52                                   |
| 12                             | 3.1                                  |
| 13                             | 67                                   |
| 14                             | 54                                   |
| 15                             | 64                                   |

What is claimed is:

1. A compound of formula I



wherein

X is O or SO<sub>n</sub>;

n is 0 or an integer of 1 or 2;

R<sub>1</sub> is an aryl or heteroaryl group each group optionally substituted or an optionally substituted 8- to 13-membered bicyclic or tricyclic ring system having a N atom at the bridgehead and optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms selected from N, O or S;

R<sub>2</sub> is H or an alkyl, cycloalkyl or aryl group each group optionally substituted;

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are each independently H or an optionally substituted alkyl group; and

R<sub>5</sub> is H, halogen, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or an alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl, group each group optionally substituted;

R<sub>6</sub> is an alkyl or cycloalkyl group each group optionally substituted; and

R<sub>7</sub> is H or an alkyl or cycloalkyl group each group optionally substituted; or

a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein X is O.

3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 wherein R<sub>2</sub> is H or an optionally substituted alkyl group.

4. A compound as claimed in any one of claims 1-3 wherein R<sub>1</sub> is an optionally substituted phenyl or naphthyl group.

5. A compound as claimed in any one of claims 2-4 wherein the SO<sub>2</sub>-R<sub>1</sub> moiety is attached to the benzoxazole ring in the 4- or 7-position.

6. A compound as claimed in any one of claims 2-5 wherein R<sub>2</sub> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl.

7. A compound as claimed in any one of claims 1-6 wherein R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are H.

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

- 4-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 7-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 5-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 6-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 6-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzothiazole
- 4-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzothiazole ;
- 7-(1-naphthylsulfonyl)-2-piperazin-1-ylbenzothiazole
- 4-(2,5-dichlorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 7-(2,5-dichlorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 5-(2,5-dichlorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-7-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-5-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-5-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;
- 4-(phenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 7-(phenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;
- 5-(phenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;

4-(3-fluorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
7-(3-fluorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
4-(4-fluorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
7-(4-fluorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
4-(3-chlorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
7-(3-chlorophenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
7-(4-isopropylphenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
2-(piperazin-1-yl)-4-{3-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl}-1,3-benzoxazole;  
2-(piperazin-1-yl)-7-{3-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl}-1,3-benzoxazole;  
4-(3-methoxyphenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
7-(3-methoxyphenylsulfonyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-benzoxazole;  
4-(1-naphthylsulfonyl)-2-(4-propyl-piperazin-1-yl)-1,3-benzoxazole  
2-(4-*n*-butylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;  
2-(4-*t*-butylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;  
2-(4-cyclobutylpiperazin-1-yl)-4-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;  
2-(4-cyclobutylpiperazin-1-yl)-7-(1-naphthylsulfonyl)-1,3-benzoxazole;  
a stereoisomer thereof; and  
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method for the treatment of a central nervous system disorder related to or affected by the 5-HT<sub>6</sub> receptor in a patient in need thereof which comprises providing to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I as described in any one of claims 1-8.

10. A method as claimed in claim 9 wherein said disorder is a cognitive disorder, a developmental disorder or a neurodegenerative disorder.

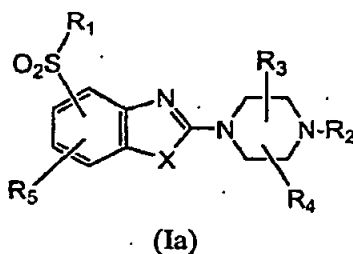
11. A method as claimed in claim 10 wherein said disorder is a cognitive disorder.

12. A method as claimed in claim 10 wherein said disorder is selected from the group consisting of: a learning disorder; attention deficit disorder; Down's syndrome; Fragile X-syndrome; and autism.

13. A method as claimed in claim 10 wherein said disorder is stroke or head trauma.

14. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of formula I as described in any one of claims 1-8.

15. A process for the preparation of a compound of formula Ia



wherein

X is O or SO<sub>n</sub>;

n is 0 or an integer of 1 or 2;

R<sub>1</sub> is an aryl or heteroaryl group each group optionally substituted or an optionally substituted 8- to 13-membered bicyclic or tricyclic ring system having a N atom at the bridgehead and optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms selected from N, O or S;

R<sub>2</sub> is H or an alkyl, cycloalkyl or aryl group each group optionally substituted;

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are each independently H or an optionally substituted alkyl group; and

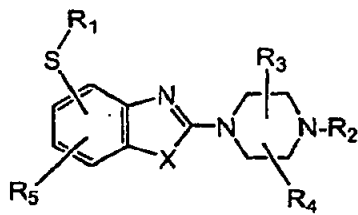
R<sub>5</sub> is H; halogen, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or an alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl, group each group optionally substituted;

R<sub>6</sub> is an alkyl or cycloalkyl group each group optionally substituted; and

R<sub>7</sub> is H or an alkyl or cycloalkyl group each group optionally substituted

which process comprises reacting a compound of formula II

00053



(II)

wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are as described for formula I with at least two molar equivalents of an oxidizing agent optionally in the presence of a solvent.

16. The use of a compound of formula I as described in any one of claims 1-8 in the manufacture of a medicament for treating a central nervous system disorder related to or affected by the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

00054

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2007/012569

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LENCES, Barbara, L.  
Wyeth  
Patent Law Department  
Five Giralda Farms  
Madison, NJ 07940  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                      |                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>20 August 2007 (20.08.2007)      |                                                                        |
| Applicant's or agent's file reference<br>AM102083                    | IMPORTANT NOTIFICATION                                                 |
| International application No.<br>PCT/US2007/012569                   | International filing date (day/month/year)<br>25 May 2007 (25.05.2007) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published | Priority date (day/month/year)<br>01 June 2006 (01.06.2006)            |
| Applicant<br>WYETH et al                                             |                                                                        |

- 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).
- (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.
- (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<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 01 June 2006 (01.06.2006) | 60/809,996               | US                                                    | 08 August 2007 (08.08.2007)             |

|                                                                                                                                     |                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br><br>Facsimile No. +41 22 338 82 70 | Authorized officer<br><br>Nora Lindner<br><br>Facsimile No. +41 22 338 82 70<br>Telephone No. +41 22 338 74 02 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

DERIVADOS DE BENZOXAZOL Y BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DE5-HIDROXITR IPTAMINA-6CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con derivados de benzoxazol y benzotiazol como ligandos de 5-hidroxitriptamina-6, con los procesos para prepararlos, métodos para usarlos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) (5-HT) juegan un papel crítico en muchas funciones fisiológicas y de comportamiento en humanos y animales. Estas funciones se miden a través de diversos receptores de 5-HT distribuidos a través del cuerpo. Existen ahora aproximadamente quince diferentes tipos de receptores 5-HT humanos que se han clonado, muchos con papeles bien definidos en los humanos. Uno de los subtipos de receptor de 5-HT más recientemente identificado es el receptor 5-HT<sub>6</sub>, clonado inicialmente de un tejido de rata en 1993 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W. *Molecular Pharmacology* 1993, 43, 320-327) y subsecuentemente de tejido humano (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R. *Journal of Neurochemistry* 1996, 66, 47-56). El receptor es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) acoplado positivamente a adenilato ciclasa (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. *Biochemical Biophysical Research Communications* 1993, 193, 268-

276). El receptor se encuentra casi exclusivamente en las áreas del sistema nervioso central (SNC) tanto en las ratas como en humanos. Estudios de hibridación *in situ* del receptor 5-HT<sub>6</sub> en cerebro de rata que utilizan mARN indica la localización principal en las áreas de proyección 5-HT que incluyen el cuerpo estriado, el nucleus accumbens, el tubérculo olfatorio, y la formación hipocámpica (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M. *Neuroscience* 1995, 64, 1105-1111).

Existen diferentes usos terapéuticos potenciales para los ligandos de 5-HT<sub>6</sub> en humanos con base en efectos directos y sobre indicaciones de estudios científicos disponibles. Estos estudios suministran información que incluye la localización del receptor, la afinidad de los ligandos con actividad *in vivo* conocida, y resultados obtenidos de diversos estudios en animales conducidos hasta ahora (Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders* 2004, 3(1), 59-79).

Un uso terapéutico de los moduladores de la función receptora de 5-HT<sub>6</sub> está en el mejoramiento de la cognición y la memoria en enfermedades humanas tales como Alzheimer. Los altos niveles del receptor encontrados en estructuras importantes del prosencéfalo, que incluye el caudado/putamen, hippocampus, nucleus accumbens, y corteza indican un papel para el receptor en la memoria y la cognición ya que se sabe que estas áreas juegan un papel vital en la memoria (Gerard, C.; Martres, M.-P.; Lefevre, K.; Miquel, M.C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.;

Hamon, M.; El Mestikawy, S. *Brain Research*, 1997, 746, 207-219). La capacidad de los ligandos del receptor 5-HT<sub>6</sub> conocidos para mejorar la transmisión colinérgica también soportan el uso de la cognición (Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. *British Journal of Pharmacology*, 1999, 126(7), 1537-1542). Los estudios han demostrado que un antagonista selectivo de 5-HT<sub>6</sub> conocido incrementa significativamente los niveles de glutamato y aspartato en la corteza frontal sin elevar los niveles de noradrenalina, dopamina, o 5-HT. Esta elevación selectiva de neuroquímicos conocidos por estar involucrados en la memoria y la cognición indican el papel que juegan los ligandos 5-HT<sub>6</sub> en la cognición (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130(1), 23-26). Los estudios en animales de memoria y aprendizaje con un antagonista 5-HT<sub>6</sub> selectivo conocido encuentran efectos positivos (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstracts* 2000, 26, 680). Estudios más recientes han soportado estos hallazgos en diversos modelos de animales adicionales en cuanto a cognición y memoria que incluyen un modelo de discriminación objetiva novedoso (King, M. V.; Sleight, A. J.; Wooley, M. L.; Topham, I. A.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Neuropharmacology* 2004, 47(2), 195-204 y Wooley, M. L.; Marsden, C. A.; Sleight, A. J.; Fone, K. C. F. *Psychopharmacology*, 2003, 170(4), 358-367) y en un modelo de laberinto de agua (Rogers, D. C.; Hagan, J. J. *Psychopharmacology*, 2001, 158(2), 114-119 y Foley, A. G.; Murphy, K. J.; Hirst, W. D.; Gallagher, H. C.; Hagan, J. J.; Upton, N.; Walsh, F. S.; Regan, C. M. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(1), 93-100).

Un uso terapéutico relacionado con los ligandos 5-HT<sub>6</sub> es el tratamiento de los trastornos de déficit de atención (ADD, también conocido como trastorno de hiperactividad por déficit de atención o ADHD) tanto en niños como en adultos. Debido a que los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> mejoran la actividad de la ruta de la dopamina nigrostriatal y debido a que el ADHD se ha ligado a anormalidades en el caudado (Ernst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. *Journal of Neuroscience* 1998, 18(15), 5901-5907), los antagonistas 5-HT<sub>6</sub> atenúan los trastornos de déficit de atención.

Estudios anteriores que examinan la afinidad de diversos ligandos del SNC con utilidad terapéutica conocida o una similitud estructural fuerte a drogas conocidas implica los ligandos 5-HT<sub>6</sub> en el tratamiento de la esquizofrenia y la depresión. Por ejemplo, la clozapina (un antipsicótico clínico efectivo) tiene una alta afinidad para el subtipo del receptor 5-HT<sub>6</sub>. También, diversos antidepresivos clínicos tienen alta afinidad con el receptor y actúan como antagonistas en este sitio (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology* 2000, 40, 319-334).

Adicionalmente, estudios *in vivo* recientes en ratas indican que los moduladores 5-HT<sub>6</sub> son útiles en el tratamiento de los trastornos del movimiento que incluye epilepsia (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127 Proc. Supplement 131P and Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.;

Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. *British Journal of Pharmacology* 2000, 130(7), 1606-1612).

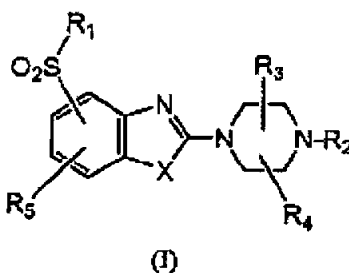
Por lo tanto, es un objeto de esta invención suministrar compuestos que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de una variedad de trastornos del sistema nervioso central relacionados con o afectados por el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

Es otro objetivo de esta invención suministrar métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central relacionados con o afectados por el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

Es una característica de esta invención que los compuestos suministrados también se pueden utilizar para estudios adicionales y elucidar el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención suministra un compuesto benzoxazol o benzotiazol de fórmula I



en donde

X es O o SO<sub>n</sub>;

n es 0 o un entero de 1 o 2;

$R_1$  es un grupo arilo o heteroarilo cada grupo opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13-miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo N en la cabeza de puente y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

$R_2$  es H o un grupo alquilo, cicloalquilo, o arilo cada grupo opcionalmente sustituido;

$R_3$  y  $R_4$  son cada uno independientemente H, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

$R_5$  es H, halógeno,  $NR_6R_7$  o un grupo alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, cada grupo opcionalmente sustituido;

$R_6$  es un grupo alquilo o cicloalquilo cada grupo opcionalmente sustituido; y

$R_7$  es H o un grupo alquilo o cicloalquilo cada grupo opcionalmente sustituido; o

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

La presente invención también suministra métodos y composiciones útiles para el tratamiento terapéutico de

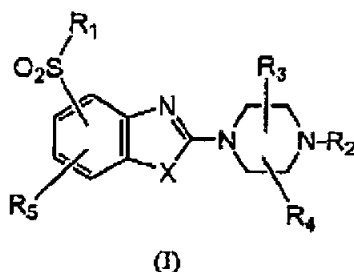
trastornos del sistema nervioso central relacionados con o afectados por el receptor 5-HT6.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El receptor de 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT6) ha sido identificado por clonación molecular. Su capacidad para unir un amplio rango de compuestos terapéuticos utilizados en psiquiatría, acoplados con su distribución misteriosa en el cerebro ha estimulado el interés significativo en nuevos compuestos que son capaces de interactuar con o ser afectados por dicho receptor. Se hacen esfuerzos significativos para entender el papel del receptor 5-HT6 en psiquiatría, disfunción cognitiva, función motora y control motor, memoria, estado de ánimo y similares. Con ese fin, los compuestos que demuestran una afinidad de unión con el receptor 5-HT6 se buscan intensamente como una ayuda en el estudio del receptor 5-HT6 y como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo ver C. Reavill y D. C. Rogers, *Current Opinión in Investigacional Drugs*, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd y Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders* 2004, 3(1), 59-79.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los compuestos de benzoxazol o benzotiazol de fórmula I demuestran afinidad 5-HT6 junto con selectividad significativa del subtipo. Ventajosamente, dichos compuestos de fórmula I son agentes terapéuticos efectivos para el tratamiento de los trastornos del

sistema nervioso central (SNC) asociados con o afectados por el receptor 5-HT<sub>6</sub>. De acuerdo a lo anterior, la presente invención suministra un compuesto de benzoxazol o benzotiazol de fórmula I



en donde

X es O o SO<sub>n</sub>;

n es 0 o un entero de 1 o 2;

R<sub>1</sub> es un grupo arilo o heteroarilo cada grupo opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13-miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo N en la cabeza de puente y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R<sub>2</sub> es H o un grupo alquilo, cicloalquilo, o arilo cada grupo opcionalmente sustituido;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido; y

R<sub>5</sub> es H, halógeno, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> o un grupo alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, cada grupo opcionalmente sustituido;

R<sub>6</sub> es un grupo alquilo o cicloalquilo cada grupo opcionalmente sustituido; y

R<sub>7</sub> es H o un grupo alquilo o cicloalquilo cada grupo opcionalmente sustituido; o

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

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I en donde X es O. Otro grupo de compuestos preferidos es aquellos de fórmula I en donde R<sub>2</sub> es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido. También compuestos preferidos son aquellos de fórmula I en donde R<sub>1</sub> es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes preferidos incluyen halo, alquilo, haloalquilo y alcoxi.

Los compuestos más preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I en donde X es O, y la porción SO<sub>2</sub>-R<sub>1</sub> está adherida al anillo benzoxazol en la posición 4- o 7-. Otro grupo de compuestos más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I en donde X es O y R<sub>2</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Un grupo adicional de compuestos más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I en donde X es O; R<sub>1</sub> es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido; y R<sub>2</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Entre los compuestos preferidos de la invención están:

4-(1-naftilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

7-(1-naftilsulfonil}-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
5-(1-naftilsulfonil}-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
6-(1-naftilsulfonil}-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
6-(1-naftilsulfonil}-2-piperazin-1-ilbenzotiazol  
4-(1-naftilsulfonil}-2-piperazin-1-ilbenzotiazol;  
7-(1-naftilsulfonil}-2-piperazin-1-ilbenzotiazol  
4-(2,5-diclorofenilsulfonil}-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
7-(2,5-diclorofenilsulfonil}-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
5-(2,5-diclorofenilsulfonil}-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
2-(4-isopropilpiperazin-1-il}-4-(1-naftilsulfonil}-1,3-  
benzoxazol;  
2-(4-metilpiperazin-1-il}-4-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;  
2-(4-etilpiperazin-1-il}-4-(1-naftilsulfonil}-1,3-benzoxazol;  
2-(4-isopropilpiperazin-1-il}-7-(1-naftilsulfonil}-1,3-  
benzoxazol;  
2-(4-metilpiperazin-1-il}-7-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;  
2-(4-etilpiperazin-1-il}-7-(1-naftilsulfonil}-1,3-benzoxazol;  
2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-(1-naftilsulfonil)-1,3-  
benzoxazol;  
2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(1-naftilsulfonil}-1,3-benzoxazol;  
2-(4-etilpiperazin-1-il}-5-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;  
4-(fenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
7-(fenilsulfonil}-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
5-(fenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
4-(3-fluorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
7-(3-fluorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
4-(4-fluorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
7-(4-fluorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
4-(3-clorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

7-(3-clorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
4-(4-isopropilfenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
7-(4-isopropilfenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
2-(piperazin-1-il)-4-{3-(trifluorometil)fenilsulfonil}-1,3-benzoxazol;  
2-(piperazin-1-il)-7-{3-(trifluorometil)fenilsulfonil}-1,3-benzoxazol;  
4-(3-metoxifenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
7-(3-metoxifenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
4-(1-naftilsulfonil)-2-(4-propil-piperazin-1-il)-1,3-benzoxazol  
2-(4-n-butilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;  
2-(4-t-butilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;  
2-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;  
2-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-7-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;

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

Una porción opcionalmente sustituida puede ser sustituida con uno o más sustituyentes. Los grupos sustituyentes, que están presentes opcionalmente, pueden ser uno o más de aquellos empleados de forma habitual en el desarrollo de compuestos farmacéuticos o en la modificación de tales compuestos para influenciar su estructura/actividad, persistencia, absorción, estabilidad u otras propiedades benéficas. Ejemplos específicos de tales sustituyentes incluyen átomos de halógeno, nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi,

haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, formilo, alcoxycarbonilo, carboxilo, alcanilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, heterociclico o grupos cicloalquilo, preferiblemente átomos de halógeno o grupos alquilo inferiores o haloalquilo inferiores. A menos que se especifique de otra manera, típicamente, 1-3 sustituyentes pueden estar presentes. En ciertas modalidades, los sustituyentes pueden ser por ejemplo halógeno, CN, OH, fenilo, carbamoilo, carbonilo, alcoxi o ariloxi.

El término "halo" o "halógeno" como se utiliza aquí, si se utiliza solo o como parte de otro grupo designa flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se utiliza aquí el término "alquilo" incluye tanto porciones de hidrocarburo saturadas monovalentes de cadena recta ( $C_1$ - $C_{10}$ ) y de cadena ramificada ( $C_3$ - $C_{12}$ ). Un ejemplo de alquilo es alquilo inferior, es decir, alquilo de cadena recta  $C_1$ - $C_6$  o alquilo de cadena ramificada  $C_3$ - $C_4$ . Ejemplos de porciones de alquilo hidrocarburo saturadas incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos mayores tales como n-pentilo, n-hexilo, y similares. Están específicamente incluidos dentro de la definición de "alquilo" son aquellos grupos alquilo opcionalmente sustituidos. Sustituciones de alquilo adecuadas incluyen, pero no se limitan a, halógeno, CN, OH, fenilo, carbamoilo, carbonilo, alcoxi o ariloxi.

El término "alcoxi" como se utiliza aquí, si se usa solo o como parte de otro grupo, se refiere al grupo R-O en donde R es un grupo alquilo como se define aquí. Como se utiliza aquí el término "haloalquilo" designa un grupo  $C_nH_{2n+1}$  que tiene desde 1 a  $2n+1$  átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen  $CF_3$ ,  $CH_2Cl$ ,  $C_2H_3BrCl$ ,  $C_3H_5F_2$ , o similares.

El término "alquenilo", como se utiliza aquí, se refiere a una porción de hidrocarburo monovalente de cadena recta ( $C_2-C_8$ ) o de cadena ramificada ( $C_3-C_{10}$ ) que contiene al menos un doble enlace. Tales porciones de alquenilo hidrocarburo pueden ser mono o poliinsaturadas, y pueden existir en las configuraciones E o Z. Los compuestos de esta invención significan que incluyen todas las posibles configuraciones E y Z. Ejemplos de porciones de alquenilo hidrocarburo mono o poliinsaturadas incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como vinilo, 2-propenilo, isopropenilo, crotilo, 2-isopentenilo, butadienilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), o similares.

Similarmente, el término "alquinilo", como se utiliza aquí, se refiere a una porción de hidrocarburo monovalente de cadena recta ( $C_2-C_8$ ) o de cadena ramificada ( $C_3-C_{10}$ ) que contiene al menos un triple enlace. Tales porciones de alquenilo hidrocarburo pueden ser mono o poliinsaturadas, y pueden existir en las configuraciones E o Z. Los compuestos de esta invención significan que incluyen todas las posibles configuraciones E y Z.

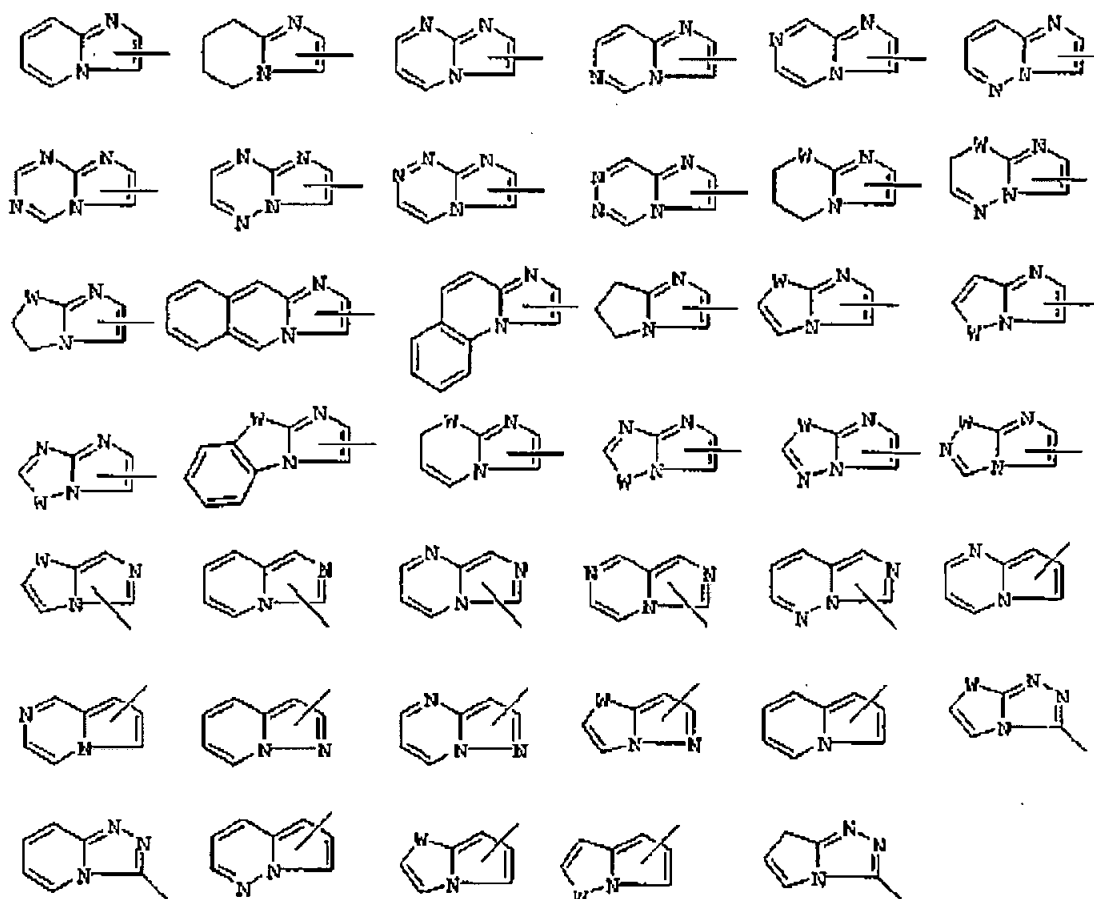
Ejemplos de porciones de alquínilo hidrocarburo mono o poliinsaturadas incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como 2-propínilo, 3-pentínilo o similares.

El término "cicloalquilo" como se utiliza aquí, se refiere a una porción de hidrocarburo saturado monovalente monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, puenteado o espiro de 3-10 átomos de carbono. Ejemplo de porciones cicloalquilo incluyen, pero no están limitadas a, grupos químicos tales como ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, espiro[4.5]decanilo, o similares.

El término "arilo", como se utiliza aquí, se refiere a una porción carbocíclica aromática de hasta 20 átomos de carbono, que puede ser un anillo único (monocíclica) o de anillos múltiples (bicíclicla, hasta tres anillos) fusionados juntos o ligados covalentemente. Ejemplos de porciones arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, antrilo, fenantrilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo, acenaftenilo, acenaftilenilo, y similares. Un grupo arilo preferido es fenilo. Otro grupo arilo preferido es naftilo. El término "heteroarilo" como se utiliza aquí designa un sistema de anillo heterocíclico aromático, que puede ser un anillo único (monocíclico) o anillos múltiples (bicíclico, hasta tres anillos) fusionados juntos o ligados covalentemente y que tienen por ejemplo anillo de 5 a 20 miembros. Preferiblemente, el heteroarilo es un anillo con 5- a 6-miembros. Los anillos pueden contener entre uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, o S, en donde el átomo de

nitrógeno o azufre opcionalmente se oxida, o el átomo de nitrógeno opcionalmente se cuaterniza. Grupos heteroarilo preferidos son anillos aromáticos mono- o bi-cíclicos que tienen anillo de 5 a 10 miembros y de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de N, O y S. Ejemplos de porciones heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, triazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, bencimidazol, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotiofeno, tiantreno, dibenzofurano, dibenzotiofeno, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, purina, o similares.

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



Mientras se muestra con respecto a la estequiometría, los compuestos de fórmula I incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así ocasionar isómeros ópticos y diastereómeros. La presente invención incluye tales isómeros ópticos y diastereómeros; así como también los estereoisómeros R y S enantioméricamente puros, racémicos y redisueltos; así como también otras mezclas de los estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En donde un estereoisómero se prefiere, este puede en algunas modalidades suministrarse

000071

sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Así, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se aísla o se separa por vías de técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre" como se utiliza aquí, significa que el compuesto se hace de una proporción significativamente mayor de un estereoisómero, preferiblemente menos del 50%, más preferiblemente menos del 75% y aún más preferiblemente menos del 90%.

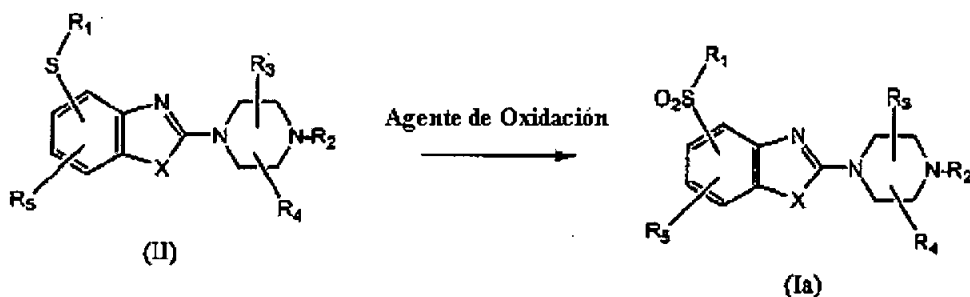
Las estructuras de fórmula I descritas aquí también significan que incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto para el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio, tritio o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$ - o  $^{14}\text{C}$ - están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden convertir a sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables que utilizan procedimientos reconocidos en la técnica. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metal, tales como metal álcali o sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de sodio potasio o magnesio o sales con amoniaco o una amina orgánica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquilamina por ejemplo etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono-, di- o trietanolamina. Adicionalmente

se pueden formar sales internas. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza aquí, se refiere a sales derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, canforsulfónico y similarmente ácidos conocidos aceptables cuando un compuesto de esta invención contiene una porción básica.

Los compuestos de la invención incluyen ésteres, carbamatos u otras formas de prodroga convencionales, que en general, son derivados funcionales de los compuestos de la invención y que son convertidos fácilmente a la porción activa inventiva *in vivo*. De manera correspondiente, el método de la invención comprende el tratamiento de diversas condiciones descritas aquí anteriormente con un compuesto de fórmula I o con un compuesto que no se ha descrito específicamente pero que, luego de la administración, se convierte a un compuesto de fórmula I *in vivo*.

Ventajosamente, la presente invención también suministra un proceso efectivo y conveniente para la preparación de un compuesto de fórmula I en donde  $R_2$  es diferente de H (Ia) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con al menos dos equivalentes molares de un agente de oxidación, opcionalmente en la presencia de un disolvente; para dar el compuesto de fórmula Ia. El proceso se muestra aquí adelante en el diagrama de flujo\_I en donde  $R_2$  es diferente de H.

DIAGRAMA DE FLUJO I

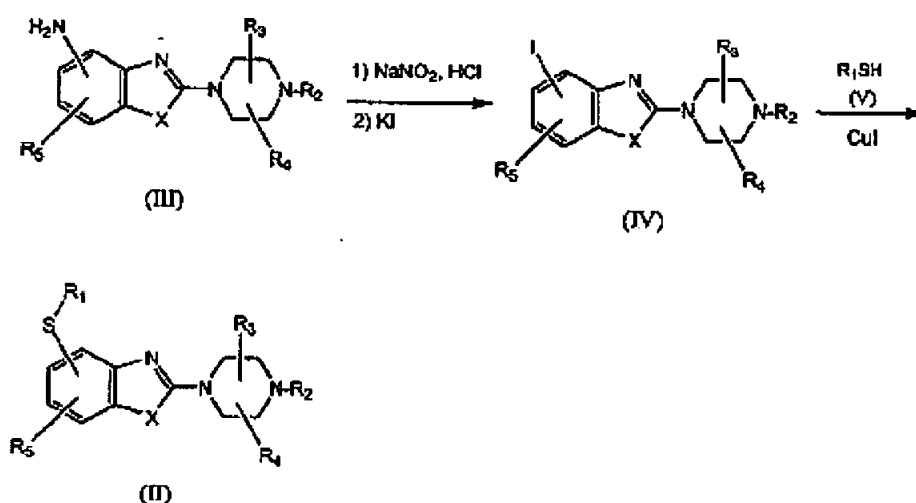
Agentes de oxidación adecuados para uso en el proceso de la invención incluyen peroximonosulfato de potasio, ácido peracético, ácido *m*-cloroperbenzoico trióxido de cromo, *t*-butilperóxido, preferiblemente ácido *m*-cloroperbenzoico, o similares o una mezcla de estos.

Los disolventes adecuados para uso en el proceso de la invención incluyen disolventes tales como alcanoles, es decir metanol, etanol, propanol y similares, agua, acetona, cloroformo, cloruro de metileno o similares, o una mezcla de estos, preferiblemente cloroformo o cloruro de metileno.

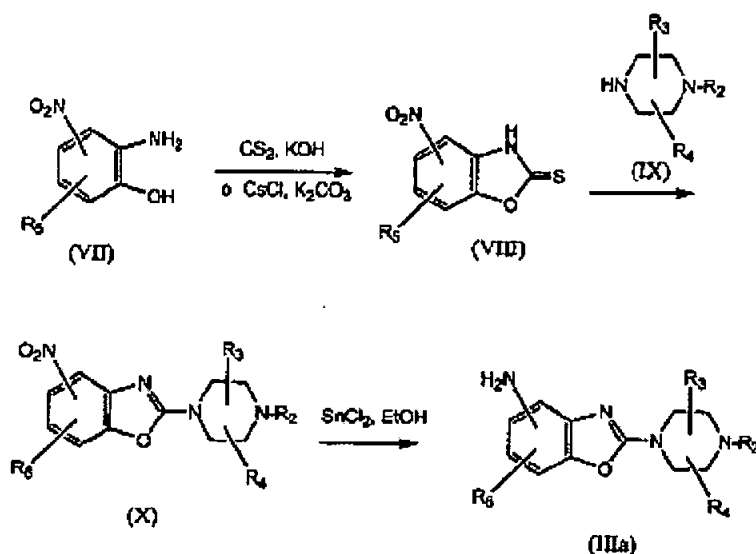
Los compuestos de fórmula II se pueden preparar utilizando métodos sintéticos convencionales y, si se requiere, técnicas de aislamiento o separación estándar. Por ejemplo, los compuestos de fórmula II se pueden preparar por diazotización secuencial de un aminobenzoxazol o -benzotiazol de fórmula III con  $\text{NaNO}_2$  y hacer reaccionar el producto diazotizado con yoduro de potasio para dar el compuesto de yodo de fórmula IV; acoplar el compuesto de fórmula IV con un tiol de fórmula V en la presencia de un agente

de acoplamiento, tal como CuI, para dar el compuesto deseado de fórmula II. La reacción se muestra en el diagrama II.

DIAGRAMA DE FLUJO II

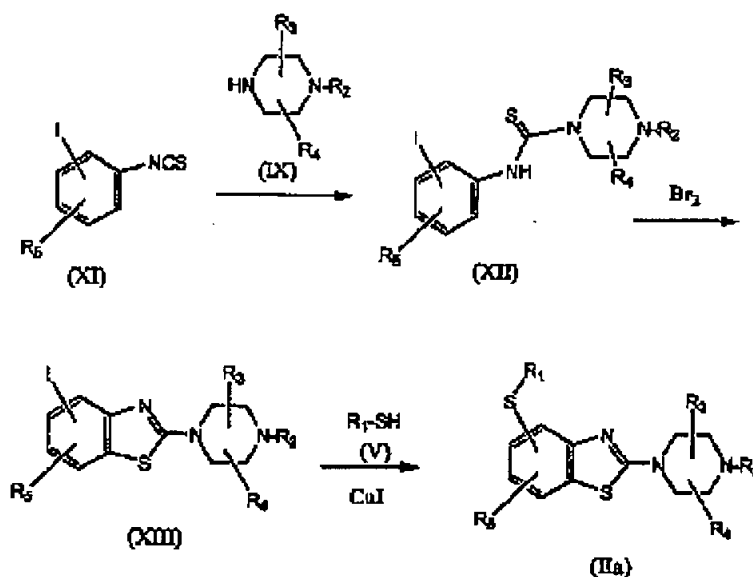


Los compuestos de fórmula III en donde X es O (IIIa) se pueden preparar al hacer reaccionar un 2-aminofenol de fórmula VII con CS<sub>2</sub> en la presencia de una base, tal como KOH, o con CsCl<sub>2</sub> en la presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para dar el compuesto mercaptobenzoxazol o -benzotiazol de fórmula VIII; hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con una piperazina de fórmula IX para dar el compuesto de fórmula X; y reducir el compuesto de fórmula X para dar el compuesto de fórmula IIIa deseado. La reacción se muestra en el diagrama de flujo III.

DIAGRAMA DE FLUJO III

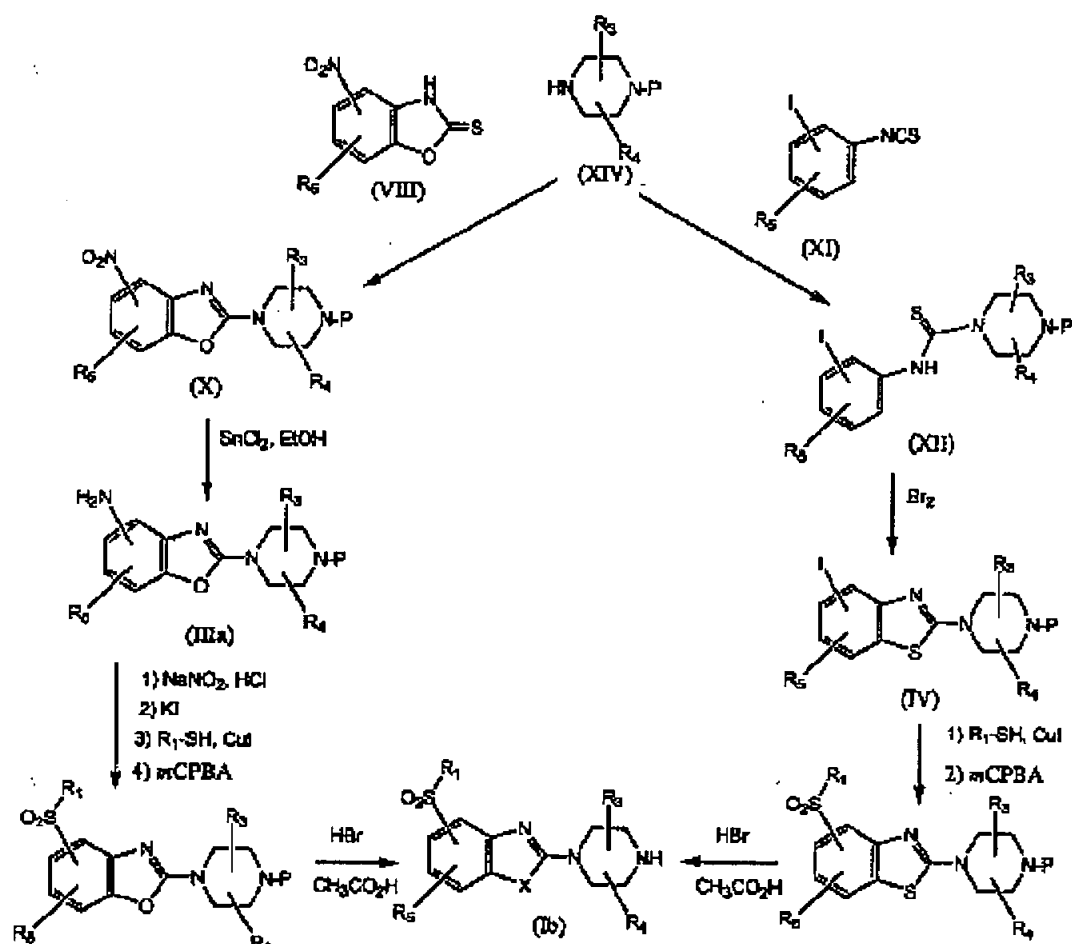
Los compuestos de fórmula II en donde X es S (IIa) se pueden preparar al hacer reaccionar un isotiocianato de fórmula XI con una piperazina de fórmula IX para dar la tiourea de fórmula XII; hacer reaccionar la tiourea de fórmula XII con bromo para dar el compuesto yodobenzotiazol de fórmula XIII; y acoplar dicho compuesto XIII con un tiol de fórmula V en la presencia de un agente de acoplamiento, tal como  $\text{CuI}$ , para dar el compuesto deseado de fórmula IIa. La reacción se muestra en el diagrama de flujo IV.

DIAGRAMA DE FLUJO IV



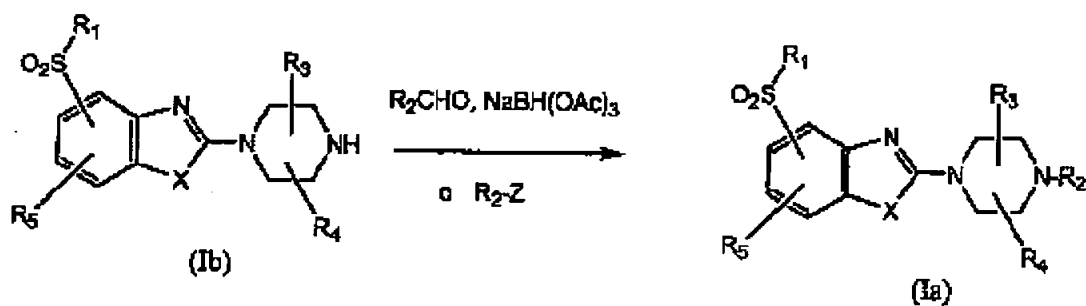
Los compuestos de fórmula I en donde  $R_2$  es H (Ib) se pueden preparar al emplear un compuesto piperazina protegido de fórmula XIV en las reacciones mostradas anteriormente en los diagramas de flujo III o IV para dar el compuesto de fórmula II protegido; oxidar dicho compuesto utilizando procedimientos de desprotección estándar, tales como HBr y ácido acético, para dar el compuesto de fórmula Ia deseado. La reacción se muestra en el diagrama de flujo V en donde P representa un grupo protector tal como benciloxycarbonilo, bencilo, acetilo, o cualquier grupo convencional conocido para proteger un nitrógeno básico en procedimientos sintéticos estándar (es decir T.W. Greene and P.M.G. Wutus, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed, John Wiley & Sons, Publisher).

#### DIAGRAMA DE FLUJO V



El compuesto de fórmula Ib se puede alquilar utilizando técnicas de alquilación convencional, tal como aminación reductiva o alquilación sencilla con un agente alquilante, para dar los compuestos de fórmula I en donde  $R_2$  es diferente de H (Ia). La reacción se muestra en el diagrama de flujo VI en donde Z representa Cl, Br o I y Ac representa acetilo.

#### DIAGRAMA DE FLUJO VI



Ventajosamente, los compuestos de fórmula I de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos de SNC relacionados con o afectados por el receptor 5-HT<sub>6</sub> que incluye trastornos motrices, de estado de ánimo, de personalidad, de comportamiento, psiquiátricos, cognitivos, neurodegenerativos o similares, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, trastorno de déficit de atención, ansiedad, epilepsia, depresión, trastorno compulsivo obsesivo, trastornos del sueño, trastornos neurodegenerativos (tales como trauma craneal o apoplejía), trastornos de alimentación (tales como anorexia o bulimia), esquizofrenia, pérdida de memoria, trastornos asociados con la abstinencia de drogas o abuso de nicotina, o similares o ciertos trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable. De acuerdo a lo anterior, la presente invención suministra un método para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor 5-HT<sub>6</sub> en un paciente en necesidad de este que comprende suministrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió aquí anteriormente. Los compuestos pueden ser suministrados por administración oral o parenteral o en cualquier forma común conocida de administración efectiva de un agente terapéutico a un paciente en necesidad de este.

El término "suministrar" como se utiliza aquí con respecto a suministrar un compuesto o sustancia comprendida por la invención, designa administrar directamente tal un compuesto o sustancia, o administrar una prodroga, derivado o análogo que

forma una cantidad equivalente del compuesto o sustancia dentro del cuerpo.

El método de la invención incluye: un método para el tratamiento de la esquizofrenia; un método para el tratamiento de una enfermedad asociada con un déficit en la memoria, cognición, y/o aprendizaje o un trastorno cognitivo tal como la enfermedad de Alzheimer o un trastorno de déficit de atención; un método para el tratamiento de trastornos de desarrollo tal como esquizofrenia; el síndrome de Down, el síndrome de cromosoma X Frágil, autismo o similares; un método para el tratamiento de trastornos de comportamiento, por ejemplo, ansiedad depresión o trastorno compulsivo obsesivo; un método para el tratamiento de trastornos de movimiento o motrices tales como enfermedad de Parkinson o epilepsia; un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como una apoplejía o un trauma craneal o abstinencia a drogas, adicción que incluye adicción a nicotina, alcohol, u otras sustancias de abuso, o cualquier otra enfermedad o trastorno del SNC asociado con o relacionado al receptor 5-HT6.

En una modalidad, la presente invención suministra un método para tratar los trastornos de déficit de atención (ADD, también conocidos como Trastornos de Hiperactividad por Déficit de Atención o ADHD) tanto en niños como en adultos. De acuerdo a lo anterior, en esta modalidad, la presente invención suministra un método para tratar trastornos de déficit de atención en un paciente pediátrico.

La presente invención por lo tanto suministra un método para el tratamiento de cada una de las condiciones listadas anteriormente en un paciente, preferiblemente en un humano, dicho método comprende suministrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente. Los compuestos se pueden suministrar por administración oral o parenteral o de cualquier forma comúnmente conocida por ser una administración efectiva de un agente terapéutico a un paciente en necesidad de este.

La cantidad terapéuticamente efectiva suministrada en el tratamiento de un trastorno del SNC específico puede variar de acuerdo con las condiciones específicas a ser tratadas, el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente, la severidad del trastorno, el juicio del médico asistente y similares. En general, las cantidades efectivas para una administración oral diaria pueden estar entre aproximadamente 0.01 a 1.000 mg/kg, preferiblemente aproximadamente de 0.5 a 500 mg/kg y cantidades efectivas para la administración parenteral pueden estar entre aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg preferiblemente aproximadamente de 0.5 a 50 mg/kg.

En la práctica real, los compuestos de la invención se suministran al administrar el compuesto o un precursor de este en una forma sólida o líquida, sea puro o en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticos. De acuerdo a lo anterior, la presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente

aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente.

En una modalidad, la invención se relaciona con composiciones que comprenden al menos un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores, excipientes, o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones incluyen composiciones farmacéuticas para tratar o controlar estados o condiciones de enfermedad del sistema nervioso central. En ciertas modalidades, las composiciones comprenden mezclas de uno o más compuestos de fórmula I.

En ciertas modalidades, la invención se relaciona con composiciones que comprenden al menos un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores, excipientes, o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones se preparan de acuerdo con los procedimientos farmacéuticos aceptables. Los portadores farmacéuticamente aceptables con aquellos portadores que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y son biológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar oral o parenteralmente, puros, o en combinación con portadores convencionales farmacéuticos. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, llenadores, deslizantes, auxiliares de compresión,

aglomerantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o materiales de encapsulación. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos, el ingrediente activo es mezclado con un portador que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactada en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen hasta un 99% del ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de baja fusión y resinas de intercambio iónico.

En ciertas modalidades, un compuesto de fórmula I se suministra en una formulación de comprimido desintegrante adecuada para administración pediátrica.

Los portadores líquidos se pueden utilizar para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires. El ingrediente activo se puede disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como, por ejemplo, solubilizadores, emulsificadores, amortiguadores, preservativos, endulzantes, agentes de sabor, agentes suspensión, agentes de espesamiento, colores, reguladores de viscosidad, estabilizadores u osmoreguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para

administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contiene aditivos como los anteriores, por ejemplo derivados de celulosa preferiblemente una disolución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos por ejemplo glicoles) sus derivados, y aceites (por ejemplo aceite de coco fraccionado o aceite de araquis). Para la administración parenteral, el portador puede también ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles se utilizan en composiciones de forma líquida estéril para administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburo halogenado u otro propulsor farmacéuticamente aceptable.

En ciertas modalidades, se suministra una composición líquida farmacéutica en donde dicha composición es adecuada para administración pediátrica. En otras modalidades, la composición líquida es un jarabe o suspensión.

Las composiciones líquidas farmacéuticas que son soluciones o suspensiones estériles se pueden administrar por, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar intravenosamente. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma líquida o sólida.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar rectal o vaginalmente en la forma de un supositorio convencional. Para la administración por inhalación o insuflación intranasal o

intrabonquial, los compuestos de fórmula I se pueden formular en una solución acuosa o parcialmente acuosa, la cual luego se puede utilizar en la forma de un aerosol. Los compuestos de fórmula I también se pueden administrar transdérmicamente por medio del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, que no es tóxico para la piel, y que permita el suministro del agente por absorción sistémica dentro de la corriente sanguínea a través de la piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones viscosas líquidas o semisólidas de aceite en agua o agua en aceite. Las pastas que comprenden polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrofílico que contienen el ingrediente activo pueden también ser adecuadas. Una variedad de dispositivos oclusivos se pueden utilizar para liberar el ingrediente activo dentro de la corriente sanguínea tal como una membrana semipermeable que cubre un reservorio que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos son conocidos en la literatura.

Preferiblemente la composición farmacéutica está en una forma de dosis unitaria, por ejemplo como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En tal forma la composición es subdividida en cantidades apropiadas que contienen dosis unitarias del ingrediente activo, las formas de dosis unitaria pueden ser composiciones empaquetadas, por ejemplo, polvos envasados, frascos, ampollas, jeringas prellenadas o sachets que contienen

líquidos. La forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido en si mismo, o esta puede ser un número apropiado de cualquiera de tales composiciones en una forma de empaque.

La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I se suministrada a un paciente variará dependiendo de lo que se administre, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, los compuestos de fórmula I se suministran a un paciente que sufre de una condición en una cantidad suficiente para tratar o al menos parcialmente tratar los síntomas de la condición y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para llevar a cabo esto es una "cantidad terapéuticamente efectiva" como se describió previamente aquí. La dosificación a ser utilizada en el tratamiento de un caso específico debe ser determinada subjetivamente por el médico asistente. Las variables involucradas incluyen la condición específica y el tamaño, edad, y patrón de respuesta del paciente. El tratamiento de abuso de sustancias sigue el mismo método de administración subjetiva de droga bajo la guía del médico asistente. Generalmente, una dosis de partida es de cerca de 5 mg por día con incremento gradual en la dosis diaria hasta cerca de 150 mg por día, para suministrar el nivel de dosificación deseada en el paciente.

La presente invención también suministra el uso de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno del

sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor 5-HT<sub>6</sub> receptor que incluye trastornos motrices, de estado de ánimo, de personalidad, de comportamiento, psiquiátricos, cognitivos, neurodegenerativos o similares, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno de déficit de atención, ansiedad, epilepsia, depresión, trastorno compulsivo obsesivo, trastornos del sueño, trastornos neurodegenerativos (tales como trauma craneal o apoplejía), trastornos de alimentación (tales como anorexia o bulimia), esquizofrenia, pérdida de memoria, trastornos asociados con la abstinencia del abuso de drogas o de nicotina, o similares o ciertos trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable

El uso de la invención incluye: el uso de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente en la fabricación de un medicamento para tratar esquizofrenia; una enfermedad asociada con un déficit en la memoria, cognición, y/o aprendizaje o un trastorno cognitivo tal como la enfermedad de Alzheimer o un trastorno de déficit de atención; un trastorno de desarrollo tal como esquizofrenia; el síndrome de Down, el síndrome de cromosoma X Frágil, autismo o similares; un trastorno de comportamiento, por ejemplo, ansiedad depresión o trastorno compulsivo obsesivo; un trastorno de movimiento o motor tal como enfermedad de Parkinson o epilepsia; un trastorno neurodegenerativo tal como una apoplejía o un trauma craneal o abstinencia de adicción a drogas que incluye adicción a nicotina, alcohol, u otras sustancias de abuso, o cualquier otra enfermedad o trastorno del SNC asociado con o relacionado al receptor 5-HT<sub>6</sub>.

En una modalidad, la presente invención también suministra el uso de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos de déficit de atención (ADD, también conocido como Trastorno de Hiperactividad por Déficit de Atención o ADHD) tanto en niños como en adultos

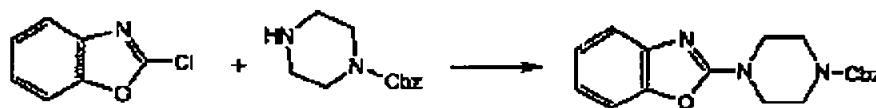
En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a prodrogas de los compuestos de formula I. El término "prodroga", como se utiliza aquí, significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis) en un compuesto de formula I. Diversas formas de prodrogas son conocidas en la técnica tales como aquellas discutidas en, por ejemplo, Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

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

ninguna manera. El término RMNH designa resonancia magnética nuclear de protón. El término MS designa espectro de masa. Los términos THF, EtOAc y DMSO designan tetrahidrofurano, acetato de etilo y dimetilsulfóxido, respectivamente. Toda la cromatografía se desarrolla utilizando  $\text{SiO}_2$  como soporte. A menos que anote de otra manera, todas las partes son partes en peso. En las fórmulas químicas, el CBz representa benciloxycarbonilo.

#### EJEMPLO 1

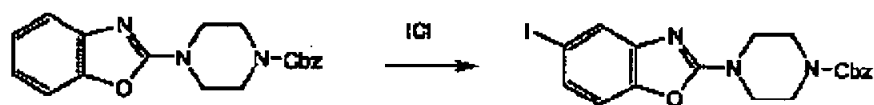
##### Preparación de éster de bencilo de ácido 4-Benzoxazol-2-il-piperazina-1-carboxílico



Una mezcla de 2-clorobenzoxazol (1.00 g, 6.51 mmol), 1-piperazinacarboxilato de bencilo (1.43 g, 6.51 mmol), y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.80 g, 13.0 mmol) en DMF (13 mL) se agita a  $100^\circ\text{C}$  durante la noche, se enfría, se diluye con agua, y se extrae con EtOAc. Se combinan los extractos, se lavan con agua y salina, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra *in vacuo* para suministrar el compuesto del título (1.70 g, 77%), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

#### EJEMPLO 2

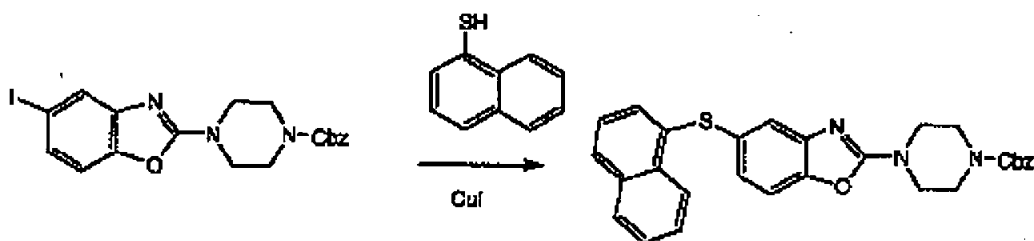
##### Preparación de éster de bencilo de ácido 4-(5-yodobenzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxílico



Una mezcla de éster de bencilo de ácido 4-benzoxazol-2-il-piperazina-1-carboxílico (0.50 g, 1.48 mmol) y monocloruro de yodo (0.265 g, 1.63 mmol) en ácido acético (4.94 mL) se agita a 60° C durante la noche, se enfría, y se concentra *in vacuo* para suministrar el compuesto del título, que se utiliza sin purificación adicional, en el Ejemplo 3.

### EJEMPLO 3

Preparación de éster de bencilo de ácido 4-[5-(1-naftilsulfanil)benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxílico



Una mezcla de éster de bencilo de ácido 4-(5-yodobenzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxílico, preparado en el Ejemplo 2 (1.48 mmol teórico), 1-naptalenotiol (0.237 g, 1.48 mmol), CuI (0.042 g, 0.22 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.409 g, 2.96 mmol) en isopropanol se calienta a 90° C durante la noche, se diluye con 20% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice. Se concentra el filtrado hasta secado. Se purifica el residuo resultante por cromatografía con 5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para suministrar el compuesto del título (230 mg, 31% de rendimiento total del éster de bencilo de ácido 4-benzoxazol-2-il-piperazina-

1-carboxílico), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

#### EJEMPLO 4

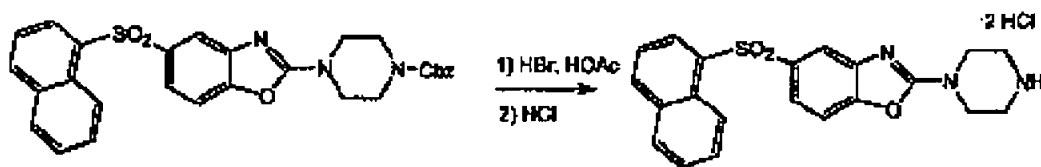
Preparación de éster de bencilo de ácido 4-[5-(1-naftilsulfonil)benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxílico



Una mezcla de éster de bencilo de ácido 4-[5-(1-naftilsulfonil)benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxílico (0.110 g, 0.22 mmol) y ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) (0.096 g, 0.55 mmol) en CHCl<sub>3</sub> se agita a temperatura ambiente durante 3 h y se concentra *in vacuo*. Se purifica el residuo resultante por cromatografía con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para suministrar el compuesto del título (120 mg, 100%), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

#### EJEMPLO 5

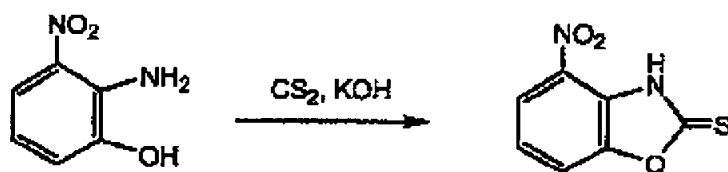
Preparación de diclorhidrato de 5-(1-naftilsulfonil)benzoxazol-2-piperazin-1-ilbenzoxazol



Una solución de éster de bencilo de ácido 4-[5-(1-naftilsulfonil)benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxílico (0.110 g, 0.19 mmol) en 33 % en peso de HBr en HOAc (1.3 mL) se agita a t.a. durante 40 min y se diluye con Et<sub>2</sub>O. Se filtra el precipitado, se lava con Et<sub>2</sub>O, y se purifica con HPLC de fase reversa Gilson. Se trata el material purificado con una solución de HCl en éter, se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y se concentra hasta secado para dar el compuesto del título (60 mg, 68%), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa. MS (ES<sup>+</sup>) m/e 394 (MH<sup>+</sup>).

#### EJEMPLO 6

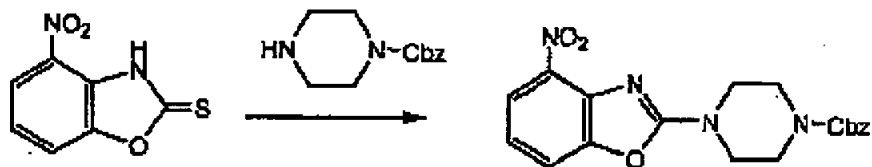
##### Preparación de 4-Nitro-3H-benzoxazol-2-tiona



Una solución de KOH (3.31 g, 59.0 mmol) en EtOH y agua se trata con disulfuro carbono (10.4 g, 136.3 mmol) seguido por 2-amino-3-nitrofenol (7.00 g, 45.4 mmol). Se calienta la mezcla a temperatura de reflujo durante la noche, se enfría, se concentra, se acidifica con HCl 1 M y se filtra. Se lava la torta de filtrado con agua y se seca in vacuo para suministrar el compuesto del título (7.0 g, 79%), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

#### EJEMPLO 7

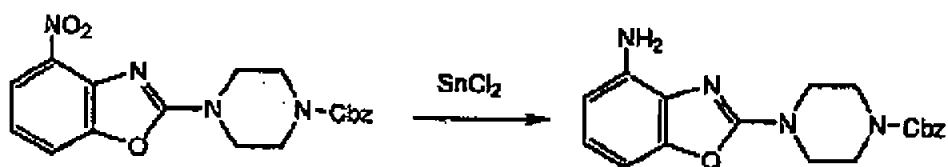
Preparación de éster de bencilo de ácido 4-(4-Nitrobenzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxílico



Una mezcla de 4-nitro-3H-benzoxazol-2-tiona (7.00 g, 35.7 mmol) y 1-piperazinacarboxilato de bencilo (15.72 g, 71.36 mmol) en xilenos se calienta a temperatura de reflujo durante la noche, se enfría y se concentra *in vacuo* para suministrar el compuesto del título que se utiliza, sin purificación adicional, en el Ejemplo 8.

EJEMPLO 8

Preparación de éster de bencilo de ácido 4(-4-Aminobenzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxílico

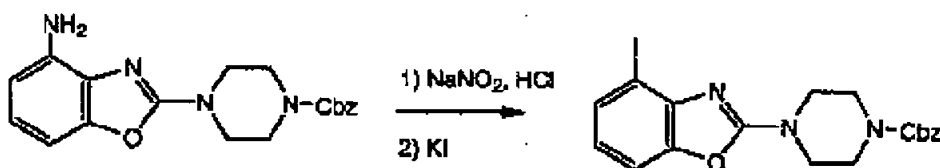


Una mezcla de éster de bencilo de ácido 4-(4-nitrobenzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxílico, del Ejemplo 7 (35.7 mmol teórico),  $\text{SnCl}_2$  (40.25 g, 178.4 mmol), y solución de HCl concentrado (4.46 mL) en EtOH se calienta a 70° C durante la noche, se enfría, se diluye con 20% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . se neutraliza con NaOH a pH 8-10 y se extrae con  $\text{CHCl}_3$ . Se combinan los extractos, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentran, y se

purifican por cromatografía con 1-5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para suministrar el compuesto del título (3.0 g, 24% de rendimiento total de 4-nitro-3H-benzoxazol-2-ona), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

#### EJEMPLO 9

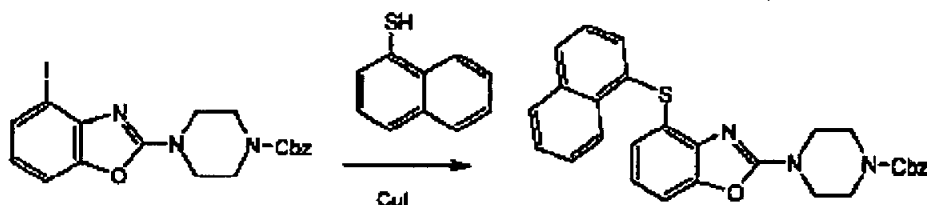
##### Preparación de éster de bencilo de ácido 4-(4-yodobenzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxílico



Una mezcla de NaNO<sub>2</sub> (0.881 g, 12.8 mmol) en HCl 1N (31 mL) y MeOH (62 mL) a 0° C se trata en forma de gota con una solución de éster de bencilo de ácido 4-(4-aminobenzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxílico (3.00 g, 8.51 mmol) en MeOH, se agita durante 30 min, se trata lentamente con una solución de KI (3.53 g, 21.3 mmol) en agua, se agita a temperatura ambiente durante 30 min adicionales, se concentra y se extrae con EtOAc. Se combinan los extractos, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentran y se purifica por cromatografía con 1-3% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para suministrar el compuesto del título (2.05 g, 52%), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

#### EJEMPLO 10

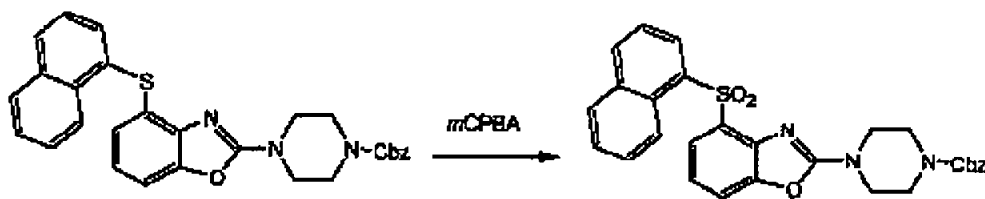
##### Preparación de éster de bencilo de ácido 4-[4-(1-Naftilsulfanil)benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxílico



Una mezcla de éster de bencilo de ácido 4-(4-yodobenzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxílico (0.80 g, 1.73 mmol), 1-naftiltiol (0.276 g, 1.73 mmol), CuI (0.066 g, 0.35 mmol), etilenglicol (0.214 g, 3.45 mmol), y  $K_2CO_3$  (0.477 g, 3.45 mmol) en isopropanol se calienta a 90° C durante la noche, se enfría, se diluye con 20% de MeOH en  $CH_2Cl_2$  y se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice. Se concentra el filtrado y se purifica por cromatografía con 1-3% de MeOH en  $CH_2Cl_2$  para suministrar el compuesto del título (0.856 g. 93%). caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

#### EJEMPLO 11

Preparación de éster de bencilo de ácido 4-[4-(1-Naftilsulfanil)benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxílico

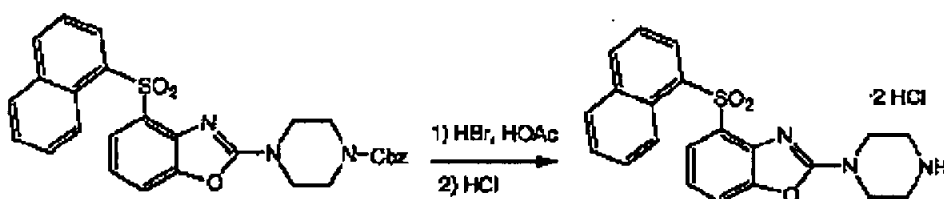


Una mezcla de éster de bencilo de ácido 4-[4-(1-naftilsulfanil)benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxílico (0.297 g, 0.60 mmol) y ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) (0.311 g, 1.80 mmol) en  $CHCl_3$  se agita a temperatura ambiente durante 30 min y

se concentra *in vacuo* para suministrar el compuesto del título que se utiliza, sin purificación adicional, en el Ejemplo 12.

### EJEMPLO 12

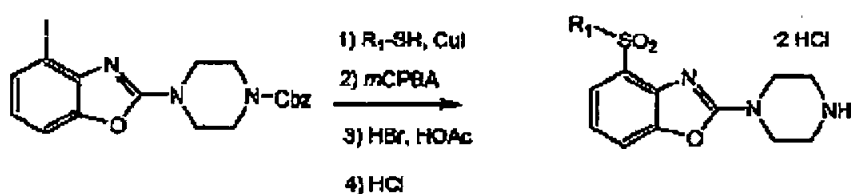
#### Preparación de diclorhidrato de 4-(1-naftilsulfonil)benzoxazol-2-piperazin-1-ilbenzoxazol



Una solución de éster de bencilo de ácido 4-[4-(1-naftilsulfonil)benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo 11 (0.60 mmol teórico) en 33 % en peso de HBr en HOAc (1.3 mL) se agita a temperatura ambiente 40 min, se diluye con Et<sub>2</sub>O y se filtra. Se lava la torta de filtrado con Et<sub>2</sub>O y se purifica por HPLC de fase reversa Gilson. Se trata el material purificado con una solución de HCl en éter, se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y se concentra hasta secado para producir el compuesto del título (58 mg, 21% de rendimiento total de éster de bencilo de ácido 4-[4-(1-naftilsulfonil)benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxílico, caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa. MS (ES<sup>+</sup>) m/e 394 (MH<sup>+</sup>).

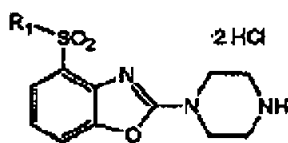
### EJEMPLOS 13-21

#### Preparación de Compuestos de Diclorhidrato de 4-(Arilsulfonil)-2-piperazin-1-ilbenzoxazol



Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en los Ejemplos 10, 11 y 12 y empleando el tiol deseado,  $R_1SH$ , en la etapa 1, los compuestos se muestran en la Tabla 1 y se obtienen e identifican por RMNH y análisis de espectro de masa.

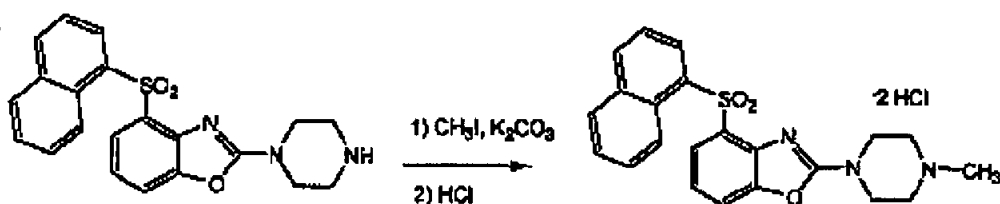
Tabla 1



| Ej.        |                           | $[M+H]^+$  |
|------------|---------------------------|------------|
| <u>No.</u> | <u>R1</u>                 | <u>m/e</u> |
| 13         | fenilo                    | 344        |
| 14         | 3-fluorofenilo            | 362        |
| 15         | 4-fluorofenilo            | 362        |
| 16         | 3-clorofenilo             | 378        |
| 17         | 4-isopropilofenilo        | 386        |
| 18         | 3-(trifluorometilo)fenilo | 412        |
| 19         | 4-(trifluorometilo)fenilo | 412        |
| 20         | 3-metoxifenilo            | 374        |
| 21         | 2,5-diclorofenilo         | 412        |

EJEMPLO 22

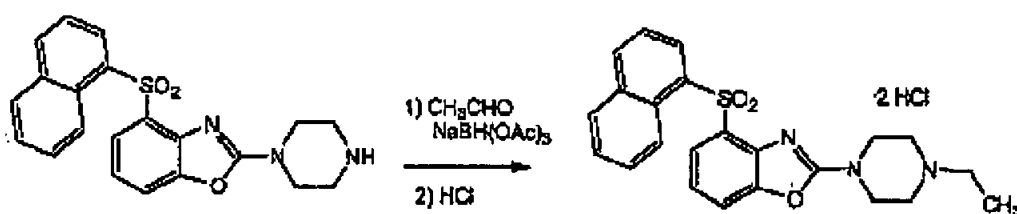
Preparación de Diclorhidrato de 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-(naftilsulfonil)benzoxazol



Una mezcla de 4-(1-naftilsulfonyl)-2-piperazin-1-ilbenzoxazol (0.050 g, 0.127 mmol), yoduro de metilo (0.018 g, 0.127 mmol) y  $K_2CO_3$  (0.017 g, 0.127 mmol) en DMF se agita a temperatura ambiente durante la noche, se concentra y se purifica por HPLC de fase reversa Gilson. Se trata el material purificado con una solución de HCl en éter, se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y se concentra hasta secado para producir el compuesto del título (20 mg, 33%), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa. MS ( $ES^+$ )  $m/e$  408 ( $MH^+$ ).

### EJEMPLO 23

#### Preparación de diclorhidrato de 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)benzoxazol

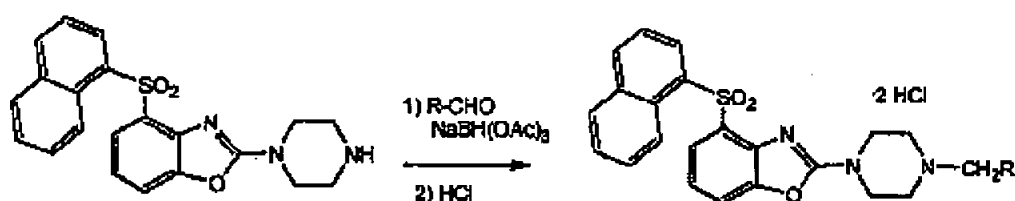


Una mezcla de 4-(1-naftilsulfonil)-2-piperazin-1-ilbenzoxazol (0.070 g, 0.18 mmol), acetaldehído (0.016 g, 0.36 mmol),  $NaBH(OAc)_3$  (0.075 g, 0.36 mmol), y ácido acético (0.021 g, 0.36 mmol) en 1,2-dicloroetano se agita a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con 20% de MeOH en  $CH_2Cl_2$  (con 0.5% de  $NH_4OH$ ) y se filtra a través de una almohadilla de gel de

sílice. Se concentra el filtrado y se purifica por HPLC de fase reversa Gilson. Se trata el material purificado con una solución de HCl en éter, se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y se concentra hasta secado para dar el compuesto del título (17 mg, 19%), caracterizado por RMN y análisis espectral de masa. MS (ES<sup>+</sup>) *m/e* 422 (MH<sup>+</sup>).

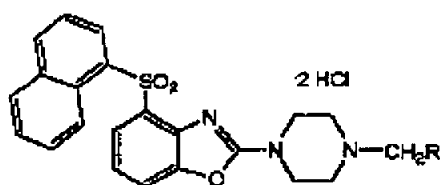
#### EJEMPLO 24-31

#### Preparación de Compuestos de diclorhidrato de 2-(4-Alquilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)benzoxazol

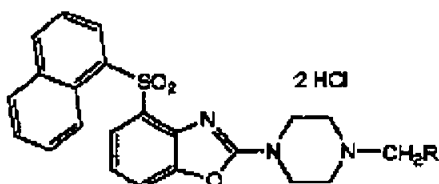


Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 23 y empleando el aldehído apropiado, R-CHO, o cicloalquil cetona, los compuestos se muestran en la Tabla II se obtienen e identifican por RMN y análisis de espectro

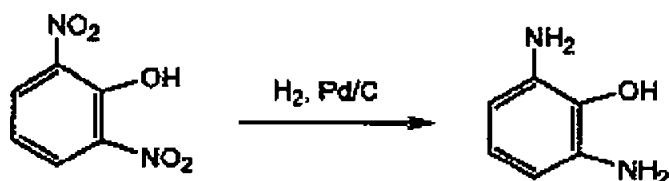
Tabla II



| Ej.        |             | [M+H] <sup>+</sup> |
|------------|-------------|--------------------|
| <u>No.</u> | <u>CHR2</u> | <u><i>m/e</i></u>  |
| 24         | propilo     | 436                |
| 25         | isopropilo  | 436                |
| 26         | butilo      | 450                |

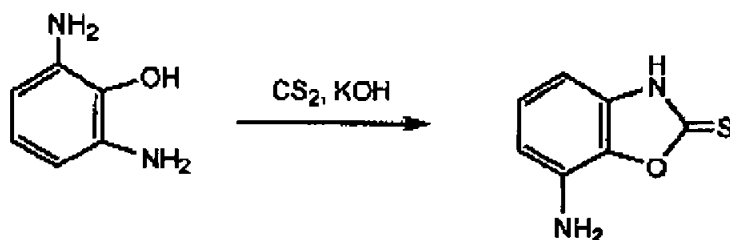
Tabla II

| Ej.        |               | [M+H] <sup>+</sup> |
|------------|---------------|--------------------|
| <u>No.</u> | <u>CHR2</u>   | <u>m/e</u>         |
| 27         | isobutilo     | 450                |
| 28         | fenilopropilo | 512                |
| 29         | ciclobutilo   | 448                |
| 30         | ciclopentilo  | 462                |
| 31         | ciclohexilo   | 476                |

EJEMPLO 32Preparación de 2,6-Diaminofenol

Una mezcla de 2,6-dinitrofenol (2.50 g, 13.6 mmol) y 10% de Pd/C (300 mg) en MeOH se agita bajo H<sub>2</sub> (40 psi) durante la noche y se filtra. Se concentra el filtrado *in vacuo* para suministrar el compuesto del título (1.50 g, 89%). caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

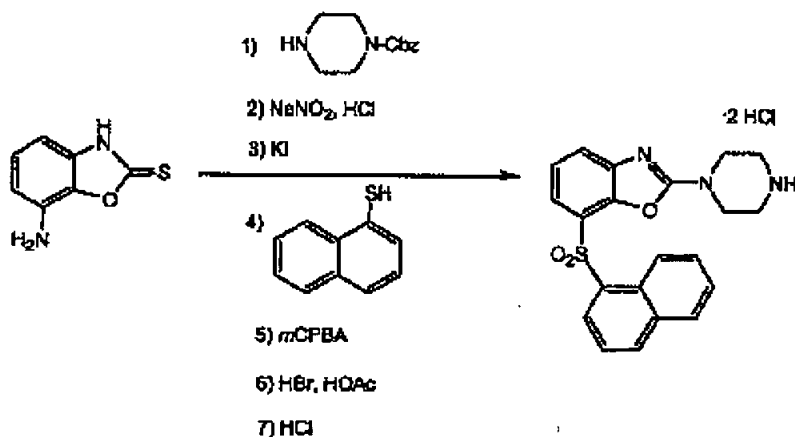
EJEMPLO 33Preparación de 7-Amino-3H-benzoxazol-2-tiona



Una solución de  $\text{KOH}$  (0.875 g, 15.6 mmol) en  $\text{EtOH}$  (14.3 mL) y agua (2.6 mL) se trata con disulfuro carbono (0.828 g, 10.9 mmol), seguido por 2,6-diaminofenol (1.50 g, 12.1 mmol). Se calienta la mezcla a temperatura de reflujo durante 3 h, se concentra, se neutraliza con  $\text{HCl}$  1M a pH 7, y se extrae con  $\text{EtOAc}$ . Se combinan los extractos, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran *in vacuo* para producir el compuesto del título (0.90 g, 45%). caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

#### EJEMPLO 34

#### Preparación de Diclorhidrato de 7-(1-Naftilsulfonil)-2-piperazin-1-ilbenzoxazol

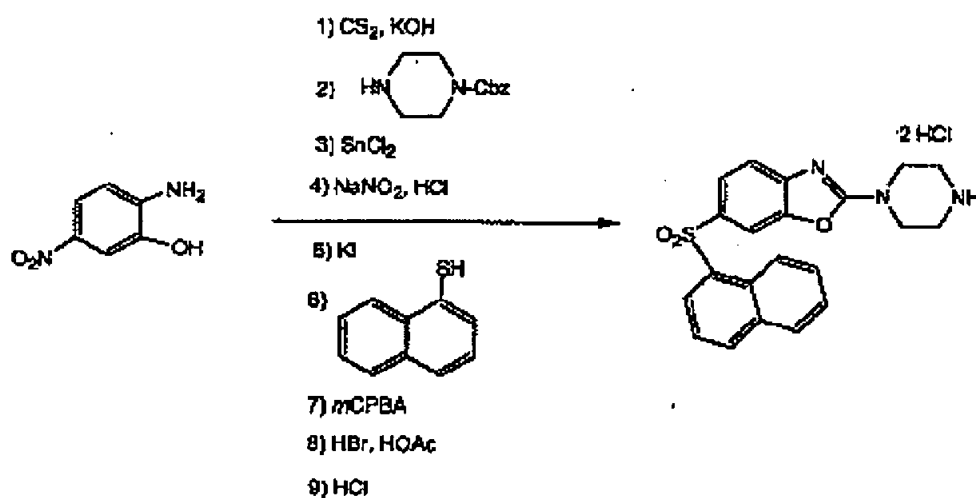


Utilizando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 7, 9, 10, 11 y 12 y empleando 7-amino-3H-benzoxazol-2-tiona como material de partida, el compuesto del

título se obtiene e identifica por RMNH y análisis de espectro de masa. MS (ES<sup>+</sup>) m/e 394 (MH<sup>+</sup>)

### EJEMPLO 35

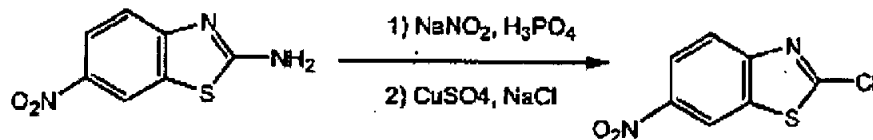
#### Preparación de Diclorhidrato de 6-(1-naftilsulfonil)-2-piperazin-1-ilbenzoxazol



Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en los Ejemplos 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 y empleando 2-amino-5-nitrofenol como material de partida, el compuesto del título se obtiene e identifica por RMNH y análisis de espectro de masa. MS (ES<sup>+</sup>) m/e 394 (MH<sup>+</sup>)

### EJEMPLO 36

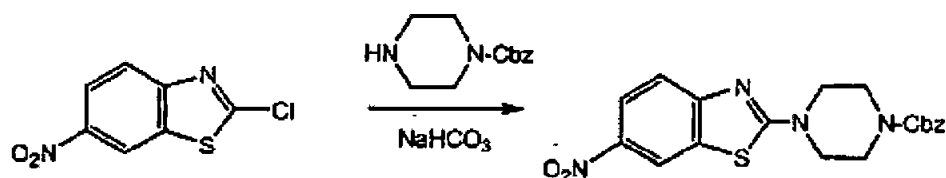
#### Preparación de 2-Cloro-6-nitrobenzotiazol



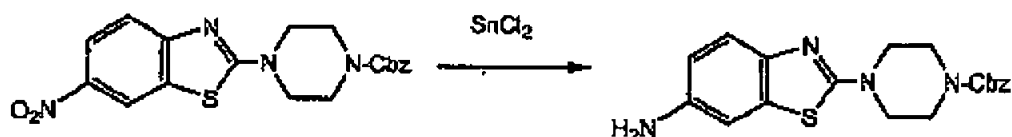
Una solución de  $\text{NaNO}_2$  (3.18 g, 46.1 mmol) en agua se agrega lentamente a una solución de 2-amino-6-nitro-benzotiazol (3.00 g, 15.4 mmol) en 85% de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  durante un periodo de 30 min a  $0^\circ \text{C}$ . Se agita la solución de reacción guante 1 hora y se agrega gradualmente a una solución de  $\text{CuSO}_4$  (7.61 g, 76.8 mmol) y  $\text{NaCl}$  (13.5 g, 230 mmol) en agua durante un periodo de 30 min a  $0^\circ \text{C}$ . Se le permite a la suspensión resultante calentar a temperatura ambiente, se agita hasta que cesa la evolución del gas, se diluye con agua y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se combinan los extractos, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran *in vacuo* para suministrar el compuesto del título (3.15 g, 95%), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

#### EJEMPLO 37

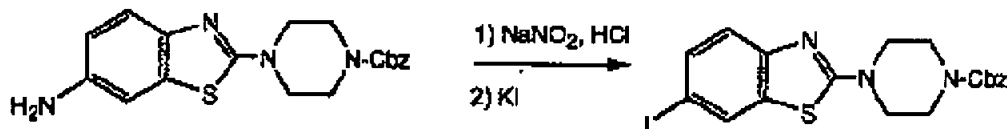
##### Preparación de éster de bencilo de ácido 4-(6-Nitrobenzotiazol-2-il)piperazina-1-carboxílico



Una mezcla de 2-cloro-6-nitrobenzotiazol (1.00 g, 4.66 mmol), 1-piperazinacarboxilato de bencilo (1.03 g, 4.66 mmol), y  $\text{NaHCO}_3$  (0.783 g, 9.32 mmol) en  $\text{EtOH}$  se calienta a temperatura de reflujo durante 2 h, se concentra, y se extrae con,  $\text{EtOAc}$ . Se secan los extractos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran *in vacuo* para suministrar el compuesto del título (1.13 g, 61%), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

EJEMPLO 38Preparación de éster de bencilo de ácido 4-(6-Aminobenzotiazol-2-il)piperazina-1-carboxílico

Una mezcla de éster de bencilo de ácido 4-(6-nitrobenzotiazol-2-il)piperazina-1-carboxílico (1.13 g, 2.84 mmol),  $\text{SnCl}_2$  (2.56 g, 11.3 mmol), y  $\text{HCl}$  conc. (0.35 mL, 4.25 mmol) en EtOH se calienta a 70° C durante la noche, se diluye con agua, se neutraliza con  $\text{NaOH}$  1 N a pH 10, y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se filtran los extractos combinados a través de una almohadilla de gel de sílice. Se concentra el filtrado *in vacuo* para suministrar el compuesto del título (0.80 g, 77%), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

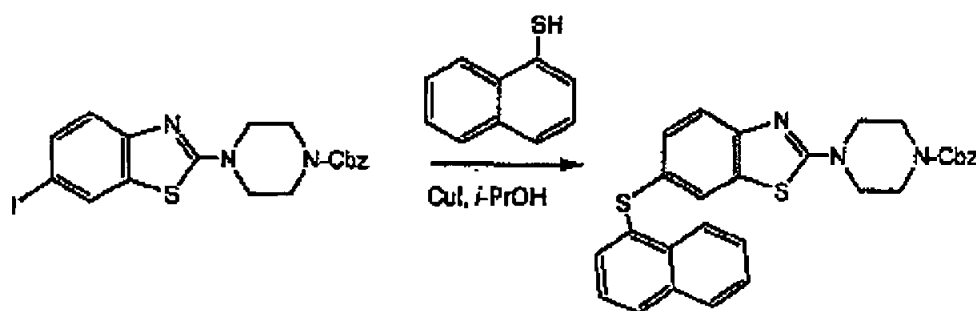
EJEMPLO 39Preparación de éster de bencilo de ácido 4-(6-yodobenzotiazol-2-il)-piperazina-carboxílico

Una solución de  $\text{HCl}$  1 N (8 mL) y  $\text{MeOH}$  (16 mL) se trata con  $\text{NaNO}_2$  (0.224 g, 3.26 mmol) a 0° C seguido por adición lenta de una solución de éster de bencilo de ácido 4-(6-amino-benzotiazol-2-il)piperazina-1-carboxílico (8.00 g, 2.17 mmol) en  $\text{MeOH}$ . Se

agita la mezcla de reacción durante 30 min, se trata con una solución de KI (0.901 g, 5.43 mmol) en agua, se agita durante 30 min adicionales, se concentra y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se combinan los extractos, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran *in vacuo* para suministrar el compuesto del título (0.74 g, 71%), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa.

#### EJEMPLO 40

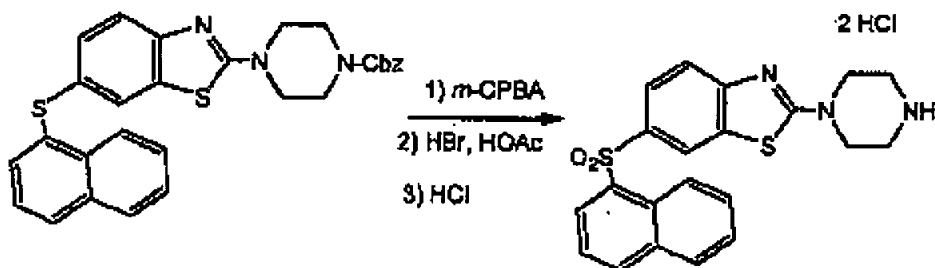
Preparación de éster de bencilo de ácido 4-[6-(1-naftilsulfanil)benzotiazol-2-il]-piperazina-1-carboxílico



Una mezcla de éster de bencilo de ácido 4-(6-yodobenzotiazol-2-il)piperazina-1-carboxílico (0.370 g, 0.77 mmol), 1-naptalenotiol (0.124 g, 0.77 mmol), CuI (0.015 g, 0.08 mmol), y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.213 g, 0.77 mmol) en isopropanol se calienta a  $90^\circ\text{C}$  durante la noche, se enfría a  $25^\circ\text{C}$ , se diluye con 20% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice. Se concentra el filtrado *in vacuo* para suministrar el compuesto del título que se utiliza en el Ejemplo 41 sin purificación adicional.

#### EJEMPLO 41

Preparación de Diclorhidrato de 6-(1-Naftilsulfonil)-2-piperazin-  
benzotiazol



Una mezcla de éster de bencilo de ácido 4-[6-(1-naftilsulfanil)benzotiazol-2-il]piperazina-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo 40 (0.77 mmol teórico) y ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) (0.399 g, 2.31 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra *in vacuo*. Se disuelve el residuo resultante en 33 % en peso de HBr en HOAc (3.9 mL), se agita a temperatura ambiente durante 40 min, se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se filtra. Se lava la torta de filtro con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se purifica con HPLC de fase reversa Gilson. Se trata el material purificado con una solución de HCL en éter, se agita durante 5 minutos y se concentra hasta secado para producir el compuesto del título (315 mg, 85% de rendimiento total del éster de bencilo de ácido 4-(6-yodobenzotiazol-2-il)piperazina-1-carboxílico), caracterizado por RMN y análisis de espectro de masa. MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  410 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 42

Evaluación de Afinidad de Unión de 5-HT<sub>6</sub> de los Compuestos de  
Ensayo

La afinidad de los compuestos de ensayo para el receptor de serotonina 5-HT<sub>6</sub> se evalúa de la siguiente manera. Células Hela cultivadas que expresan receptores 5-HT<sub>6</sub> clonados humanos se cultivan y se centrifugan a velocidad baja (1,000 x g) durante 10.0 minutos para remover el medio de cultivo. Las células cultivadas, se suspenden en medio volumen de solución salina amortiguada con fosfato fisiológico fresco, y se recentrifugan a la misma velocidad. Esta operación se repite. Las células recolectadas fueron entonces homogenizadas en diez volúmenes de 50 mM Tris. HCl (pH 7.4) y 0.5 mM de EDTA. El homogenado se centrifuga a 40,000 x g durante 30.0 min y el precipitado se recolecta. El glóbulo obtenido se resuspende en 10 volúmenes de amortiguador Tris.HCl y se centrifuga a la misma velocidad. El glóbulo final se suspende en un volumen pequeño de amortiguador Tris.HCl y el contenido de proteína de tejidos se determina en alícuotas de 10-25 µl de volumen. La Albúmina de Suero Bovino se utiliza como el estándar en la determinación de la proteína de acuerdo con el método descrito en Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265 (1951). El volumen de las membranas de células suspendidas se ajusta para dar una concentración de proteína de tejido de 1.0 mg/ml de suspensión. La suspensión de membrana preparada (10 veces concentrada) se divide en alícuotas de volúmenes de 1.0 ml y se almacena a -70° C hasta que se utiliza en experimentos de unión subsecuentes.

Los experimentos de unión se desarrollan en un formato de placa de microtítulo de 96 pozos, con un volumen total de 200 µl. A cada pozo se le agrega la siguiente mezcla: 80.0 µl de amortiguador de incubación hecho en 50 mM de amortiguador

Tris.HCl (pH 7.4) que contiene 10.0 mM de  $MgCl_2$  y 0.5 mM de EDTA y 20  $\mu$ l de [ $^3H$ ]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, disponible de Amersham Life Science), 3.0 nM. La constante de disociación,  $K_D$  del [ $^3H$ ]LSD en el receptor 5-HT $_6$  de serotonina humana es de 2.9 nM, determinado mediante unión de saturación con concentraciones crecientes de [ $^3H$ ]LSD. La reacción se inicia por la adición final de 100.0  $\mu$ l de suspensión de tejido. La unión no específica se mide en la presencia de 10.0  $\mu$ M de metiotepina. Los compuestos de ensayo se agregan en 20.0  $\mu$ l de volumen.

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

La unión específica al receptor 5-HT $_6$  se define como la radioactividad total menos la cantidad unida en la presencia de 10.0  $\mu$ M de metiotepina no marcada. La unión en la presencia de concentraciones variantes del compuesto de ensayo se expresa como un porcentaje de la unión específica en la ausencia del compuesto de ensayo. Los resultados se grafican como unión de log% versus la concentración log del compuesto de ensayo. El análisis de regresión no lineal de puntos de datos con un programa asistido

por computadora Prism<sup>®</sup> produce tanto los valores IC<sub>50</sub> como K<sub>i</sub> de los compuestos de ensayo con límites de confianza del 95%. Una línea de regresión lineal de puntos de datos se grafica, de la cual el valor IC<sub>50</sub> se determina y el valor K<sub>i</sub> se determina con base en la siguiente ecuación:

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

en donde L es la concentración de ligando radioactivo utilizado y K<sub>D</sub> es la constante de disociación de ligando para receptor, expresados ambos en nM.

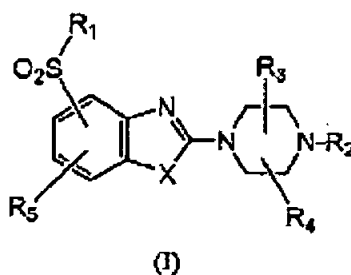
Utilizando este ensayo, se determinaron los siguientes valores K<sub>i</sub>. Los datos son mostrados en la tabla III, de adelante.

TABLA III

| Compuesto de ensayo<br>(Ejemplo No.) | K <sub>i</sub> (nM) que une<br>5-HT <sub>6</sub> |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 5                                    | 52                                               |
| 12                                   | 3.1                                              |
| 13                                   | 67                                               |
| 14                                   | 54                                               |
| 15                                   | 64                                               |
| 16                                   | 31                                               |
| 17                                   | 22                                               |
| 18                                   | 22                                               |
| 19                                   | 33                                               |
| 20                                   | 25                                               |
| 21                                   | 13                                               |
| 22                                   | 10                                               |
| 23                                   | 12                                               |
| 24                                   | 36                                               |

## REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula I



en donde

X es O o  $\text{SO}_n$ ;

n es 0 o un entero de 1 o 2;

$R_1$  es un grupo arilo o heteroarilo cada grupo opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13-miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo N en la cabeza de puente y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

$R_2$  es H o un grupo alquilo, cicloalquilo, o arilo cada grupo opcionalmente sustituido;

$R_3$  y  $R_4$  son cada uno independientemente H, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido; y

$R_5$  es H, halógeno,  $\text{NR}_6\text{R}_7$  o un grupo alquilo, alcoxi, alquénilo, alquinilo o cicloalquilo, cada grupo opcionalmente sustituido;

$R_6$  es un grupo alquilo o cicloalquilo cada grupo opcionalmente sustituido; y

$R_7$  es H o un grupo alquilo o cicloalquilo cada grupo opcionalmente sustituido; o

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

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en donde

X es O.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde  $R_2$  es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde  $R_1$  es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

5. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2-4 en donde la porción  $SO_2R_1$  se adhiere al anillo benzoxazol en la posición 4- o 7-.

6. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2-5 en donde  $R_2$  es H o alquilo  $C_1-C_4$ .

7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde  $R_3$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  son H.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 se selecciona del grupo que consiste esencialmente de:

4-(1-naftilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
7-(1-naftilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
5-(1-naftilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
6-(1-naftilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
6-(1-naftilsulfonil)-2-piperazin-1-ilbenzotiazol  
4-(1-naftilsulfonil)-2-piperazin-1-ilbenzotiazol;  
7-(1-naftilsulfonil)-2-piperazin-1-ilbenzotiazol  
4-(2,5-diclorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
7-(2,5-diclorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
5-(2,5-diclorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;  
2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;  
2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;  
2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;  
2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;  
2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;

2-(4-etilpiperazin-1-il)-7-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;

2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;

2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;

2-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;

4-(fenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

7-(fenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

5-(fenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

4-(3-fluorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

7-(3-fluorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

4-(4-fluorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

7-(4-fluorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

4-(3-clorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

7-(3-clorofenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

4-(4-isopropilfenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

7-(4-isopropilfenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

2-(piperazin-1-il)-4-{3-(trifluorometil)fenilsulfonil}-1,3-benzoxazol;

2-(piperazin-1-il)-7-{3-(trifluorometil)fenilsulfonil}-1,3-benzoxazol;

4-(3-metoxifenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

7-(3-metoxifenilsulfonil)-2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol;

4-(1-naftilsulfonil)-2-(4-propil-piperazin-1-il)-1,3-benzoxazol

2-(4-*n*-butilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;

2-(4-*t*-butilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;

2-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-4-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;

2-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-7-(1-naftilsulfonil)-1,3-benzoxazol;

un estereoisómero de estos; y

una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

9. Un método para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor 5-HT<sub>6</sub> en un paciente en necesidad de este que comprende suministrar ha dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

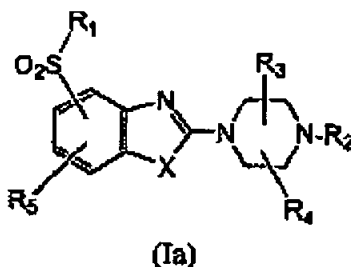
10. Un método como se reivindica en la reivindicación 9 en donde dicho trastorno es un trastorno cognitivo, un trastorno de desarrollo o un trastorno neurodegenerativo.

11. El método como se reivindica en la reivindicación 10 en donde dicho trastorno es un trastorno cognitivo.

12. Un método como se reivindica en la reivindicación 10 en donde dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste de: un trastorno de aprendizaje; un trastorno de déficit de

atención; síndrome de Down, síndrome de cromosoma X Frágil; y autismo.

13. Un método como se reivindica en la reivindicación 10 donde dicho trastorno es apoplejía o trauma craneal.
14. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
15. . Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula Ia.



en donde

X es O o  $\text{SO}_n$ ;

n es 0 o un entero de 1 o 2;

$\text{R}_1$  es un grupo arilo o heteroarilo cada grupo opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13-miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo N en la cabeza de puente y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

nn116

$R_2$  es H o un grupo alquilo, cicloalquilo, o arilo cada grupo opcionalmente sustituido;

$R_3$  y  $R_4$  son cada uno independientemente H, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido; y

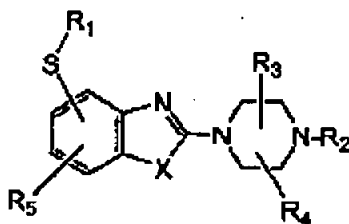
$R_5$  es H, halógeno,  $NR_6R_7$  o un grupo alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, cada grupo opcionalmente sustituido;

$R_6$  es un grupo alquilo o cicloalquilo cada grupo opcionalmente sustituido; y

$R_7$  es H o un grupo alquilo o cicloalquilo cada grupo opcionalmente sustituido;

cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

II



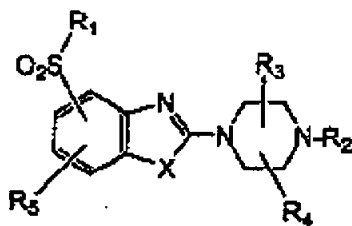
(II)

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  son como se describe para la fórmula I con al menos dos equivalentes molares de un agente de oxidación opcionalmente en la presencia de un disolvente.

16. El uso de un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de

DERIVADOS DE BENZOXAZOL Y BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DE5-HIDROXITRIPTAMINA-6RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención suministra un compuesto de fórmula I y el uso de éste para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor 5-HT6.

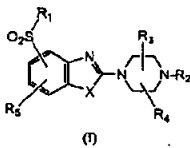


(I)

|                                                                                                                                              |                     |                                                                                                                                                               |              |                                                                                    |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <div><b>Industria y Comercio</b><br/>SUPERINTENDENCIA</div> |                     | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT |              | 00119                                                                              |  |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                        |                     | (51) Int Cl: C07D 263/58, A61K 31/423, A61K 31/428, C07D 277/82                                                                                               |              |                                                                                    |  |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                                      |                     | (71) Solicitante(s) WYETH                                                                                                                                     |              |                                                                                    |  |
| (30) Prioridad                                                                                                                               | (31) No. 60/809,996 | 32) Fecha 01.06.06                                                                                                                                            | (33) País US | (72) Inventor(es) LIU, Kevin<br>ROBICHAUD, Albert Jean<br>ELOKDAH, Hassan, Mahmoud |  |
|                                                                                                                                              |                     |                                                                                                                                                               |              | (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                                              |  |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 01/01/09                                                                                             |                     | (87) Publicación internacional                                                                                                                                |              |                                                                                    |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                                   |                     | Fecha: 13.12.2007                                                                                                                                             |              |                                                                                    |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 25.05.2007                                                                                            |                     | N° publicación: WO/2007/142904                                                                                                                                |              |                                                                                    |  |
| No. de solicitud PCT/US2007/012569                                                                                                           |                     |                                                                                                                                                               |              |                                                                                    |  |
| (54) Título: DERIVADOS DE BENZOXAZOL Y BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITR IPTAMINA-6                                                   |                     |                                                                                                                                                               |              |                                                                                    |  |

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula I



en donde

X es O o SOn;

n es 0 o un entero de 1 o 2;

R1 es un grupo arilo o heteroarilo cada grupo opcionalmente sustituido o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8- a 13-miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo N en la cabeza de puente y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R2 es H o un grupo alquilo, cicloalquilo, o arilo cada grupo opcionalmente sustituido;

R3 y R4 son cada uno independientemente H, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido; y

R5 es H, halógeno, NR6R7 o un grupo alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, cada grupo opcionalmente sustituido;

R6 es un grupo alquilo o cicloalquilo cada grupo opcionalmente sustituido; y

R7 es H o un grupo alquilo o cicloalquilo cada grupo opcionalmente sustituido; o

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



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

**SUPERINTENDENCIA** PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 263/58, A61K 31/423, A61K 31/428, C07D 277/82

(71) Solicitante(s)

**WYETH**

(72) Inventor(es) LIU, Kevin; ROBICHAUD, Albert Jean y ELOKDAH, Hassan, Mahmoud

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**  
60/809,996

(32) **Fecha**  
01.06.06

(33) **País**  
US

(85) Fecha inicio fase nacional: 01/01/09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 13.12.2007

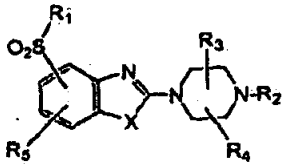
Fecha de presentación de la solicitud: 25.05.2007

N° publicación: WO/2007/142904

No. de solicitud PCT/US2007/012569

(54) Título:

**DERIVADOS DE BENZOXAZOL Y BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITR IPTAMINA-6**

|                                                                                                                                                                                                              |  |                                                 |  |                                                                                     |  |                                 |  |                          |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------|--|--------------------------|--|
|  <b>Industria y Comercio</b>                                                                                                |  | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b> |  | <b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b>                                                |  | <b>TARJETA ARCHIVO TEMATICO</b> |  | <b>00121</b>             |  |
| <b>SUPERINTENDENCIA</b>                                                                                                                                                                                      |  | <b>PATENTE DE INVENCION</b>                     |  | <b>PCT <input checked="" type="checkbox"/></b>                                      |  | <b>MODELO DE UTILIDAD</b>       |  | <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> |  |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                                                                                        |  | (22) Fecha de solicitud:                        |  |  |  |                                 |  |                          |  |
| (51) Clasificación Internacional : C07D 263/58, A61K 31/423, A61K 31/428, C07D 277/82                                                                                                                        |  |                                                 |  |                                                                                     |  |                                 |  |                          |  |
| (71) Solicitante(s)                                                                                                                                                                                          |  |                                                 |  |                                                                                     |  |                                 |  |                          |  |
| <b>WYETH</b>                                                                                                                                                                                                 |  |                                                 |  |                                                                                     |  |                                 |  |                          |  |
| (72) Inventor(es) LIU, Kevin; ROBICHAUD, Albert Jean y ELOKDAH, Hassan, Mahmoud                                                                                                                              |  |                                                 |  |                                                                                     |  |                                 |  |                          |  |
| (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                                                                                                                                                                        |  |                                                 |  |                                                                                     |  |                                 |  |                          |  |
| (30) Prioridad                                                                                                                                                                                               |  | (31) No. Prioridad                              |  | (32) Fecha                                                                          |  | (33) País                       |  |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                              |  | 60/809,996                                      |  | 01.06.06                                                                            |  | US                              |  |                          |  |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 01/01/09                                                                                                                                                             |  |                                                 |  | (87) Publicación internacional:                                                     |  |                                 |  |                          |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                                                                                                                                                      |  |                                                 |  | Fecha: 13.12.2007                                                                   |  |                                 |  |                          |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 25.05.2007                                                                                                                                                            |  |                                                 |  | No. Publicación : WO/2007/142904                                                    |  |                                 |  |                          |  |
| No. de solicitud PCT/US2007/012569                                                                                                                                                                           |  |                                                 |  |                                                                                     |  |                                 |  |                          |  |
| 4) Título: <b>DERIVADOS DE BENZOXAZOL Y BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DE 5-HIDROXITR IPTAMINA-6</b>                                                                                                              |  |                                                 |  |                                                                                     |  |                                 |  |                          |  |
| (57) Resumen: La presente invención suministra un compuesto de fórmula I y el uso de éste para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor 5-HT6. |  |                                                 |  |                                                                                     |  |                                 |  |                          |  |



No. 08-127717-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:15:45  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONI  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 121

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

### REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

|                                                                                                             | USUARIO | RADICADOR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ( )                                                             | ( )     | ( )       |
| -Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 | (X)     | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | (X)     | ( )       |
| -Descripción de la invención.                                                                               | (X)     | ( )       |
| -Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          | (X)     | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | (X)     | ( )       |
| COMPLETA (X) INCOMPLETA                                                                                     | ( )     | ( )       |
| DISEÑO INDUSTRIAL ( )                                                                                       |         |           |
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.                                            | ( )     | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )     | ( )       |
| -Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( )     | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )     | ( )       |
| COMPLETA ( ) INCOMPLETA                                                                                     | ( )     | ( )       |
| ESQUEMA DE TRAZADO ( )                                                                                      |         |           |
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.                                            | ( )     | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )     | ( )       |
| -Representación gráfica del Esquema Trazado.                                                                | ( )     | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )     | ( )       |
| COMPLETA ( ) INCOMPLETA                                                                                     | ( )     | ( )       |

Firma Responsable:

Fecha:

No 01-12-08

173

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,  
2020

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

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 127717          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2007/012569 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 01/01/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 0600              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del Título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha \_\_\_\_\_  
adpall

23 ENE. 2009