



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 518**

51 Int. Cl.:
C07D 209/30 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03757820 .0**
86 Fecha de presentación : **11.09.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1587788**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2005**

54 Título: **Indoles 2,7-sustituídos y su empleo como moduladores de 5-HT6.**

30 Prioridad: **17.09.2002 US 411239 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Madera, Ann, Marie y**
Weikert, Robert, James

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 287 518 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

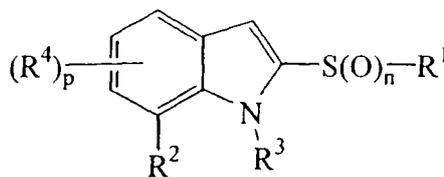
Indoles 2,7-sustituídos y su empleo como moduladores de 5-HT₆.

5 Esta invención se refiere a indoles 2,7-sustituídos, y métodos y composiciones asociadas para su uso como agentes terapéuticos, y métodos para la preparación de los mismos.

10 Las acciones del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT) como el principal neurotransmisor modulador en el cerebro, están mediadas por varias familias de receptores llamadas 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, y 5-HT₇. Basándose en los elevados niveles de mRNA del receptor 5-HT₆ que existen en el cerebro, se cree que el receptor 5-HT₆ desarrolla un papel en la patología y el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. En particular, ligandos selectivos a 5-HT₆ se han identificado como potencialmente útiles en el tratamiento de ciertos trastornos del SNC tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos obsesivos compulsivos, migraña, enfermedad de Alzheimer (potenciación de la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia, ataques de pánico, trastornos hiperactivo de déficit de atención (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), dependencia de drogas de abuso tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia, y también trastornos asociados con lesiones espinales y/o lesiones en la cabeza tales como hidrocefalia. Tales compuestos también se esperan que sean útiles en el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI) tales como el síndrome del intestino irritable. Ver por ejemplo, B.L. Roth *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ter., 1994, 268, páginas 1403-14120, D. R. Sibley *et al.*, Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320-327, A.J. Sleight *et al.*, Neurotransmission, 1995, 11, 1-5, y A. J. Sleight *et al.*, Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115-8. Los antagonistas de 5-HT₆ también se han identificado como compuestos potencialmente útiles para el tratamiento de la obesidad. Ver por ejemplo, Bentley *et al.*, Br. J. Pharmac. 1999, Suppl 126; Bentley *et al.*, J. Psychopharmacol. 1997, Suppl A64: 255; Wooley *et al.*, Neuropharmacologi 2001, 41: 210-129; y WO 02/098878.

Mientras que ya se han revelado varios moduladores de 5-HT₆, continua existiendo la necesidad de compuestos que sean útiles en la modulación de 5-HT₆.

30 Un objeto de la presente invención es (i) Un compuesto de fórmula:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

n es 0, 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R² es un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo, o -C(=O)-R⁵, donde R⁵ es alquilo, alcoxilo, arilo, o ariloxilo; y

Cada R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroalquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxihidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, o haloalquilo.

Otros objetos de la presente invención son:

(ii) El compuesto de (i),

en donde

n es 2;

ES 2 287 518 T3

R¹ es arilo opcionalmente sustituido;

R² es un heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 R³ es hidrógeno y

R⁴ es hidrógeno.

10 (iii) El compuesto de (ii), en donde R² es piperazin-1-ilo o piperidin-4-ilo que está opcionalmente sustituido con alquilo.

(iv) El compuesto de (iii), en donde R² es piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, N-metil piperidin-4-ilo o piperidin-4-ilo.

15 (v) El compuesto de (ii), en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido.

(vi) El compuesto de (v), en donde R¹ es tien-2-ilo o fenilo que está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo.

20 (vii) El compuesto og (vi), en donde R¹ es fenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-bromofenilo.

(viii) Los compuestos de (ii), que son:

25 2-Bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol,

2-bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol,

2-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol,

30 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol,

2-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol,

35 2-bencenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol,

2-bencenosulfonil-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol,

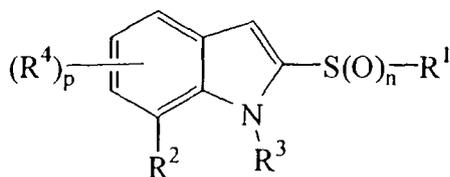
7-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol,

40 7-piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol,

2-(3-bromo-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol,

2-(3-bromo-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol.

45 (ix) Un proceso para la producción de un indol 2-sustituido de fórmula:



55 I

en donde

60 n es 0, 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

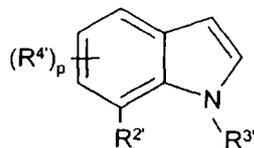
65 R² es un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo, o -C(=O)-R⁵, donde R⁵ es alquilo, alcoxilo, arilo, o ariloxilo; y

ES 2 287 518 T3

Cada R^4 es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquil-; sulfonilamino o metilenedioxihidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, o haloalquilo;

Dicho proceso comprende poner en contacto un indol sustituido de la fórmula:



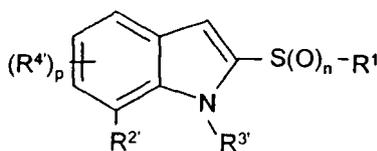
I I

en donde $R^{2'}$ es un heterociclilo opcionalmente sustituido, opcionalmente protegido con un grupo protector; $R^{3'}$ es alquilo o $-C(=O)-R^5$; cada $R^{4'}$ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilenedioxihidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, o haloalquilo, opcionalmente protegido por un grupo protector,

(a) con una base para producir un indol desprotonado; y

(b) poner en contacto el indol desprotonado con un agente sulfonilante de la fórmula:

$Y-SO_2-R^1$, donde Y es haluro, o un agente disulfuro de la fórmula: $R^1-S-S-R^1$ para producir el indol 2-sustituido de la fórmula:



I I I

En donde la definición de los sustituyentes se ha descrito anteriormente,

(c) oxidación opcional del azufre con un agente oxidante; y

(d) eliminación opcional del grupo protector para producir el indol 2-sustituido de fórmula I.

(x) El proceso de (ix), en donde Y es fluoro.

(xi) Una composición que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula i de (i) a (viii); y

(b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(xii) El uso de uno o más compuestos de (i) a (viii) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad que mejora mediante agonistas 5HT6.

(xiii) El uso de (xii), en donde la enfermedad comprende trastornos del SNC.

(xiv) El uso de (xiii), en donde la enfermedad comprende psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno del déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

(xv) El uso de (xii), en donde la enfermedad comprende trastornos del tracto gastrointestinal.

(xvi) El uso de (xii), en donde la enfermedad comprende; obesidad.

ES 2 287 518 T3

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en esta Solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Se debe entender que, tal como se usa en la especificación y las reivindicaciones, las formas singulares “un”, “una,” y “el” “la” incluyen los referentes en plural a menos que el contexto claramente lo indique de otro modo.

5

“Agonista” se refiere a un compuesto que potencia la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

10 “Alquilo” indica la fracción hidrocarburo saturado monovalente ramificado o lineal, que consiste solamente de átomos de hidrógeno y carbono, con de uno a doce, preferiblemente de uno a cuatro, átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, y similares.

“Alcoxilo” se refiere a una fracción de la fórmula -OR^a donde R^a es alquilo tal como se define aquí.

15 “Antagonista” se refiere a un compuesto que disminuye o previene la acción de otro compuesto o sitio receptor.

20 “Ariilo” indica una fracción hidrocarburo aromática cíclica monovalente que consiste de un anillo aromático mono- o bicíclico. El grupo ariilo puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos, sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxilo, a no ser que se especifique de otro modo. Los sustituyentes preferidos son alquilo, alcoxilo, halo, o haloalquilo. Ejemplos de fracciones ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilos opcionalmente sustituidos y naftilos opcionalmente sustituidos, y similares.

25

“Ariloxilo” se refiere a la fracción de fórmula -OR^b donde R^b es ariilo tal como se define aquí.

30 “Cicloalquilo” indica una fracción carbocíclica saturada monovalente consistente de anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a no ser que se especifique de otro modo. Ejemplos de fracciones cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

35 “Enfermedad” indica cualquier enfermedad, condición, síntoma, o indicación.

Los términos “halo,” “haluro,” y “halógeno” se usan aquí intercambiamente y se refieren a un sustituyente fluoro, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente fluoro o bromo.

40 “Haloalquilo” indica un alquilo tal como se define aquí en que uno o más hidrógenos se han reemplazado con diferentes o el mismo halógeno. Ejemplos de haloalquilos incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, perfluoroalquilo (por ejemplo -CF₃), y similares.

45 “Heteroarilo” indica una fracción aromática monovalente mono-, bi-, o tri-cíclica de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, ó S, siendo los átomos del anillo remanentes C. El anillo heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno o más sustituyentes, seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxilo, a menos que se especifique de otro modo. Los sustituyentes preferidos son alquilo, alcoxilo, haloalquilo, o halo. Más específicamente el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, bencisoxazolilo, benzotiofenilo, dibenzofurano, y benzodiazepin-2-ona-5-ilo, y similares.

55

60 “Heterociclilo” indica una fracción saturada monovalente, consistente en de uno a tres anillos, incorporando uno, dos, o tres heteroátomos (escogidos de nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxilo, a menos que se indique de otro modo. Los sustituyentes preferidos son alquilo, alcoxilo, haloalquilo, o halo. Más específicamente el término heterociclilo incluye, pero no se limita a, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, azetidino, y similares.

65

“Grupo saliente” indica el grupo con el significado tradicionalmente asociado a la química orgánica de síntesis, esto es, un átomo o un grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Se debería apreciar que un

ES 2 287 518 T3

grupo saliente en particular depende de las condiciones de reacción incluyendo al átomo al que está unido el grupo saliente. Por ejemplo grupos salientes para compuestos sulfonilo incluyen, pero no se limitan a, halógeno, sulfonatos, y similares.

5 “Modulador” indica una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, agonista, antagonista, y similares, tal como se definen aquí.

10 “Opcional” o “opcionalmente” indica que el hecho o circunstancia descrito a continuación puede no necesariamente ocurrir, y que la descripción incluye casos donde el caso o circunstancia se da y casos en los que no.

15 “Solvente orgánico inerte” o “solvente inerte” indica que el solvente es inerte bajo las condiciones de reacción que han sido descritas en relación con las mismas, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, y similares. A menos que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

20 “Farmacéuticamente aceptable” indica que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y ni biológicamente ni de otro modo indeseable e incluye tanto las que son aceptables para uso veterinario así como para uso humano.

“Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto indican sales farmacéuticamente aceptables, tal como se define aquí, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

25 sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido camforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trimetilacético, y similares; o

30 Sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de un metal alcalino, un ión de un metal alcalino térreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las sales orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, zinc, y magnesio.

Se deberá entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se definen aquí, de la misma sal de adición ácida.

45 “Profármaco” o “pro-fármaco” indica una forma inactiva farmacológicamente de un compuesto que debe ser metabolizado *in vivo*, por ejemplo, mediante enzimas o fluidos biológicos, por un sujeto tras la administración en una forma farmacológicamente inactiva del compuesto con el fin de producir el efecto farmacológico deseado. El profármaco se puede metabolizar antes de su absorción, durante la absorción, tras la absorción o en un sitio específico. Aunque el metabolismo ocurra para muchos compuestos primeramente en el hígado, casi todos los demás tejidos y/o órganos, especialmente los pulmones, También son capaces de llevar a cabo varios grados de metabolismo. Las formas profármaco de compuestos se pueden utilizar, por ejemplo, para mejorar la biodisponibilidad, mejorar la aceptabilidad por parte de los sujetos tales como enmascarando o reduciendo las características indeseables tales como mal gusto o irritabilidad gastrointestinal, alterar la solubilidad tal como para el uso intravenoso, proporcionar una liberación o distribución sostenida o prolongada, mejorar la facilidad de formulación, o proporcionar la distribución específica en un sitio del compuesto. La referencia a un compuesto aquí también incluye las formas de profármaco del compuesto.

60 “Grupo protector” indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional tal que se pueda llevar a cabo una reacción química selectivamente en los otros sitios sin proteger teniendo el significado convencionalmente usado en química de síntesis. Ciertos procesos de esta invención se basan en grupos reactivos para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos “grupo protector amino” y “grupo protector nitrógeno” se usan aquí intercambiamente y se refieren a aquellos grupos orgánicos que intentan proteger el átomo de nitrógeno de reacciones indeseables durante los procesos sintéticos. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxilo, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), y similares. De forma parecida, el término “grupo protector de hidroxilo” se refiere a aquellos grupos orgánicos que intentan proteger el átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo frente a las reacciones indeseables durante los procesos sintéticos. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a grupos bencilo, sililo,

ES 2 287 518 T3

tetrahidropiraniolo, ésteres, y similares. Un experto en el campo entenderá como elegir un grupo que sea fácilmente eliminable y con capacidad de permitir las siguientes reacciones.

5 “Solvatos” indica formas de adición de solventes que contienen tanto cantidades estequiométricas como no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en que el agua retiene su estado molecular como H₂O, tales combinaciones son capaces de formar uno o más hidratos.

10 “Sujeto” indica mamíferos y no mamíferos. Mamíferos indica cualquier miembro de la clase mammalia incluyendo, pero no limitándose a, humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otros simios o especies de monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones, y conejillos de indias; y similares. Ejemplos de no mamíferos, pero no limitándose a ellos, son pájaros y similares. El término “sujeto” no denota un sexo o edad en particular.

20 “Cantidad terapéuticamente efectiva” indica una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad a tratar, la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado de salud relativo del sujeto, la vía y la forma de administración, el diagnóstico del médico o veterinario, y otros factores.

25 Los términos “aquellos definidos anteriormente” y “aquellos definido aquí” cuando se refieren a una variable se incorporan aquí por referencia de la definición amplia de la variable así como las definiciones preferido, más preferido y el más preferido, si las hubiera.

“Tratando” o “tratamiento” de una enfermedad incluye:

30 (i) prevenir la enfermedad, esto es causando que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero que no tiene experiencias o desarrolla síntomas de la enfermedad.

35 (ii) inhibiendo la enfermedad, esto es, arretando el desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas clínicos, o

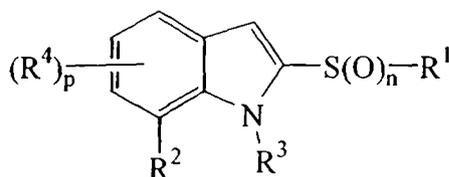
(iii) aliviando la enfermedad, esto es, causando la regresión permanente o temporal de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

40 Los términos “tratar”, “poner en contacto” y “reaccionar” cuando se refiere a una reacción química indica la adición o mezcla de dos o más reactivos bajo las condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debería apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado no tiene que resultar necesariamente directamente de la combinación de dos reactivos que se han añadido inicialmente, esto es, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla y que finalmente llevan a la formación del producto indicado y/o; deseado.

45 En general, la nomenclatura usada en esta Solicitud se basa en AUTONOMTM v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática IUPAC.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:

50



55

$$p = 1, 2$$

60

I

Una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

65

en donde

n es 0, 1 ó 2; preferiblemente n es 2;

ES 2 287 518 T3

p es 1 ó 2, preferiblemente p es 1;

R¹ es arilo o heteroarilo;

5 R² es heterociclilo;

R³ es hidrógeno, alquilo, o -C(=O)-R⁵, donde R⁵ es alquilo, alcoxilo, arilo, o ariloxilo; y

10 cada R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxilo; preferiblemente R⁴ es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, o haloalquilo.

15 Se deberá entender que el alcance de esta invención abarca no tan sólo los varios isómeros que puedan existir. sino que pueden existir también en forma de varias mezclas de isómeros que se pueden formar. Además, el alcance de la presente invención también abarca solvatos y sales de Compuestos de Fórmula I.

20 Preferiblemente, R¹ es tienilo o fenilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, -SO₂-R^a, -NR^aR^b, -NR^b-C(=O)-R^a, donde R^a es alquilo o arilo, y R^b es hidrógeno o alquilo, y una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, R¹ es tien-2-ilo, fenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, o 3-bromofenilo.

25 Preferiblemente, R² es piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R² es piperazin-1-ilo o piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido. Aún más preferiblemente, R² es piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, N-metil piperidin-4-ilo o piperidin-4-ilo. En una realización en particular, R² es 4-metilpiperazin-1-ilo.

Preferiblemente, R³ es hidrógeno o metilo.

30

Preferiblemente, R⁴ es hidrógeno.

35 Además, se describen aquí combinaciones de grupos preferidos que formarán otras realizaciones preferidas. Por ejemplo, en una realización particularmente preferida R¹ es fenilo, n es 2, R² es piperazin-1-ilo, R³ es hidrógeno o metilo, y R⁴ es hidrógeno. De este modo, una variedad de: compuestos preferidos se abarcan con la presente invención.

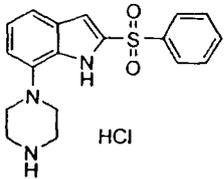
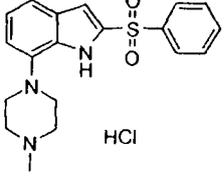
Algunos de los Compuestos representativos de Fórmula I se muestran en la Tabla 1 posterior:

40

TABLA 1

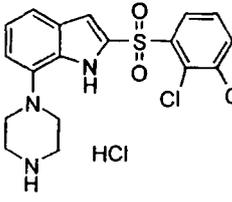
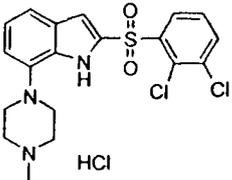
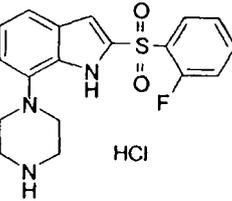
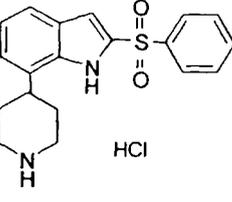
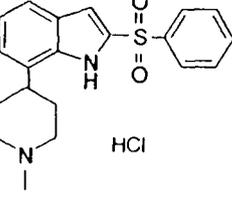
Compuestos Representativos de Fórmula I

45

#	Nombre	Estructura	M+H	Ejemplo
1	2-Bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol		342	1
2	2-Bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol		356	2

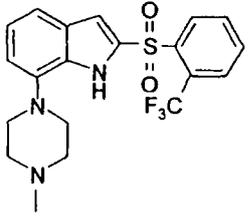
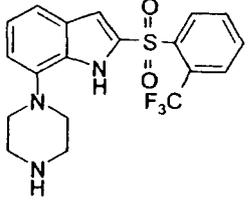
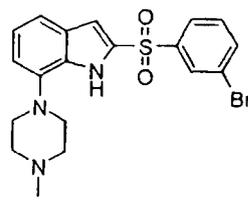
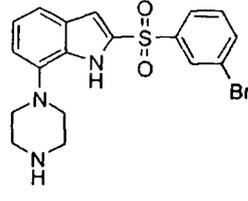
65

ES 2 287 518 T3

#	Nombre	Estructura	M+H	Ejemplo
5 10	3 2-(2,3-Dicloro- bencenosulfonil)-7- piperazin-1-il-1H-indol		410	1
15 20 25	4 2-(2,3-Dicloro- bencenosulfonil)-7-(4- metil-piperazin-1-il)- 1H-indol		424	2
30 35	5 2-(2-Fluoro- bencenosulfonil)-7- piperazin-1-il-1H-indol		360	1
40 45	6 2-Bencenosulfonil-7- piperidin-4-il-1H-indol		339	3
50 55	7 2-Bencenosulfonil-7-(1- metil-piperidin-4-il)- 1H-indol		355	4

60

65

#	Nombre	Estructura	M+H	Ejemplo
8	7-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol		424	4
9	7-Piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol		410	3
10	2-(3-Bromo-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol		435	4
11	2-(3-Bromo-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol		421	3

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la producción de un Compuesto de Fórmula I.

Se pueden elaborar Compuestos de la presente invención mediante una variedad de métodos descritos en los esquemas de reacción sintética ilustrativos mostrados y descritos posteriormente.

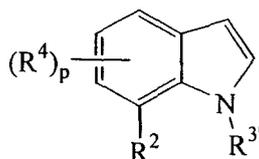
Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están generalmente disponibles en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se pueden preparar mediante métodos conocidos por aquellos entendidos en el campo siguiendo los procedimientos mostrados en las referencias tal como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintética son meramente ilustrativos de algunos métodos por los que se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden realizar varias modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos que podrán ser sugeridos por cualquier experto en el campo al que se le haya mostrado la revelación contenida en esta solicitud.

ES 2 287 518 T3

Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética se pueden aislar y purificar si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo pero no limitándose a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando métodos convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas aquí se realizan preferiblemente bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica a una temperatura de reacción en un rango desde alrededor de -78°C hasta alrededor de 150°C , más preferiblemente desde alrededor de 0°C hasta alrededor de 125°C , y más preferiblemente y convenientemente alrededor de temperatura ambiente, por ejemplo alrededor de 20°C .

En una realización, los Compuestos de Fórmula I, se preparan por desprotonización del indol sustituido de fórmula:



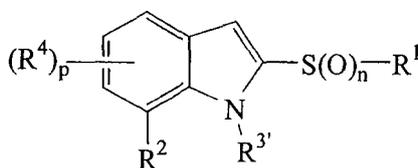
I I

con una base y añadiendo un agente de sulfonilación de la fórmula: $\text{Y-SO}_2\text{-R}^1$, donde R^1 , R^2 , y R^4 son tal como se han definido aquí, R^3 es alquilo o $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^5$, donde R^5 es tal como se define aquí, e Y es un grupo saliente, preferiblemente haluro, y más preferiblemente fluoruro. Se debe apreciar que cuando R^2 y/o R^4 tienen uno o más protones ácidos (en relación a la base usada), se deberían proteger con un grupo protector adecuado. Grupos protectores adecuados para protones ácidos son bien conocidos por los expertos en el tema y dependen de la naturaleza del protón ácido, por ejemplo, si es un protón de amino o si es un protón de hidroxilo, etc.

La base debe ser suficientemente fuerte para desprotonar primariamente la posición 2 del sistema de anillos indol. Tales bases son bien conocidas por los expertos en el tema e incluyen compuestos organometálicos tales como organolitios, por ejemplo, terc-butil-litio, y reactivos de Grignard, por ejemplo, haluro de terc-butilmagnesio. Generalmente, la reacción de desprotonización se lleva a cabo a una temperatura a partir de 0°C o por debajo, preferiblemente alrededor de -40°C o por debajo, y más preferiblemente alrededor de -70°C o por debajo. Normalmente, la reacción de desprotonización se realiza a alrededor de -75°C .

Agentes de sulfonilación apropiados incluyen arilsulfonilhaluros, por ejemplo, arilsulfonilfluoruros. Los arilsulfonilfluoruros se pueden preparar fácilmente a partir de los correspondientes arilsulfonilcloruros por tratamiento con una fuente de fluoruros, tales como fluoruro potásico u otros compuestos fluoruro metálicos apropiados. La conversión del arilsulfonilcloruro a su correspondiente derivado fluorado normalmente implica la reacción de un arilsulfonilcloruro con fluoruro potásico en un solvente orgánico inerte, tal como 1,4-dioxano. La reacción se lleva a cabo normalmente bajo condiciones de reflujo durante un periodo de alrededor de 1 a alrededor de 48 horas, normalmente alrededor de 24 horas. Generalmente, se usa un exceso de fluoruro de potasio en la reacción, que puede ser fácilmente eliminado mediante un proceso de extracción con lavado en agua. El arilsulfonilfluoruro resultante se usa normalmente sin necesidad de ninguna purificación más.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula I también se pueden preparar por reacción del grupo indol desprotonado con un reactivo disulfuro de la fórmula: $\text{R}^1\text{-S-S-R}^1$ para producir el tioéter de la fórmula:



I I I

donde p, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal como se han definido aquí. Normalmente, el reactivo disulfuro se añade al indol desprotonado a la misma temperatura a la que se añade la base. La mezcla de reacción entonces se agita a esta temperatura durante de unos pocos minutos a unas pocas horas, normalmente desde alrededor de 1 a 2 horas, y se permite atemperar gradualmente a temperatura ambiente.

El compuesto tioéter de Fórmula III se puede oxidar; usando un agente oxidativo para producir el correspondiente sulfóxido y/o sulfona. Los agentes oxidativos apropiados incluyen el ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA), perodatos, Oxone[®], así como otros agentes oxidativos de azufre conocidos por aquellos expertos en el campo. Por ejemplo, el tioéter III puede reaccionar con MCPBA mediante una combinación de dos reactivos a alrededor de 0°C

en un solvente inerte, tal como diclorometano, y agitando la mezcla a temperatura ambiente durante unas pocas horas. El exceso de MCPBA se elimina normalmente lavando con una solución acuosa, preferiblemente una solución básica acuosa. Cualquier oxidación indeseable del átomo de nitrógeno se puede reducir mediante tratamiento del producto bruto con un compuesto fosfina, tal como trifetilfosfina.

5 Cuando el grupo R¹ o R² contiene un grupo protector, o cuando R^{3'} es un grupo protector, tal grupo protector se puede eliminar tras la síntesis bajo condiciones de reacción convencionalmente conocidas en el campo. Ver, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1999, que se incorpora aquí a modo de referencia en su integridad.

10 Detalles más específicos de producir Compuestos de Fórmula I se describen en la Sección de Ejemplos.

15 Los compuestos de la invención tienen afinidad selectiva por el receptor 5-HT₆ y son útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos compulsivos obsesivos, migraña, enfermedad de Alzheimer (potenciación de la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia, ataques de pánico, trastornos de hiperactividad de déficit de atención (ADHD), trastornos de déficit de atención (ADD), dependencia de drogas de abuso tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia, y también trastornos asociados con lesiones espinales y/o lesiones cerebrales tales como hidrocefalia. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de ciertos trastornos GI (gastrointestinales), tales como el síndrome del intestino irritable.

25 La farmacología de los compuestos de esta invención se determinó mediante procedimientos conocidos en el campo. Las técnicas *in vitro* para la determinación de las afinidades de los compuestos del ensayo sobre el receptor 5-HT₆ en la unión de radioligandos y ensayos funcionales se describe en los Ejemplos 6-8.

30 La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

35 En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven para utilidades similares. Los rangos de dosis apropiados están normalmente en 1-500 mg diarios, preferiblemente 1-100 mg diarios, y más preferiblemente 1-30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y la forma de administración, la indicación hacia la que la administración va dirigida, y las preferencias y experiencia del médico implicado. Cualquier entendido en el campo del tratamiento de dichas enfermedades será capaz, sin necesidad de experimentación y con los conocimientos personales y la revelación de esta Solicitud, de averiguar una composición efectiva terapéuticamente de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

45 En general, los compuestos de la presente invención se administran en forma de formulaciones farmacéuticas incluyendo aquellas apropiadas para su administración oral (incluyendo bucal y sub-lingual), rectal, nasal, tópico, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutáneo e intravenoso) o en forma apropiada para la administración mediante inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es normalmente oral usando un régimen de dosis diario adecuado que se puede ajustar dependiendo del grado de afección.

50 Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, vehículos o diluyentes se puede poner en forma de composición farmacéutica y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin principios o compuestos activos, y las formas de dosis unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva de ingrediente activo conmensurado con el rango de dosis diaria pretendido a emplear. Las composiciones farmacéuticas se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones contienen alrededor de (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, alrededor de 0,01 a alrededor de cien (100) miligramos, por comprimido, son formas de dosis unitarias representativas apropiadas.

60 Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de formas de dosis para administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los vehículos aceptables farmacéuticamente pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, cachets, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes, o material de encapsulación. En los polvos, el vehículo generalmente es un sólido dividido finamente que se mezcla con el componente activo dividido finamente. En comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con un vehículo con capacidad de unión necesaria en las adecuadas proporciones y se compacta en el tamaño y forma deseados. Los polvos y compri-

midos contienen preferiblemente alrededor de una (1) hasta alrededor del setenta (70) por ciento de compuesto activo. Vehículos adecuados incluyen pero no se limitan a carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de coco, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con el material de encapsulación como vehículo, proporcionando una cápsulas en la que el componente activo, con o sin vehículo, está envuelto por un vehículo, que está en asociación con éste. De forma similar, los cachets y las grageas se incluyen. Los comprimidos, polvos, cápsulas, pastillas, cachets, y grageas pueden ser formas sólidas apropiadas para la administración oral.

Otras formas apropiadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que se intentan convertir justo antes de su uso en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitano, o acacia. Las soluciones acuosas se pueden preparar mediante disolución del componente activo en agua y añadiendo los colorantes apropiados, aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas se pueden preparar por dispersión del componente activo dividido finamente en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, para inyecciones, por ejemplo para un bolus inyectable o una infusión continua) y se puede presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas pre-cargadas, infusiones de pequeño volumen o contenedores multi-dosis con la adición de conservantes. Las composiciones pueden tener diversas formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de vehículos oleosos o no acuosos, diluyentes, solventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo se puede encontrar en forma de polvos, obtenidos por aislamiento aséptico de sólidos estériles o por liofilización a partir de soluciones para reconstitución antes de su uso con un vehículo apropiado, por ejemplo, con agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración tópica a la epidermis tal como pomadas, cremas o lociones, o como parches transdérmicos. Las pomadas y cremas se pueden, por ejemplo, formular con una base acuosa o oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes apropiados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa o aceitosa en general también contienen uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones apropiadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que tienen los agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; Las pastillas comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de coco primero se funde y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida entonces se pone en moldes de tamaño adecuado, se dejan enfriar, y solidificar.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración vaginal. Dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o esprays contienen además de los ingredientes activos vehículos que son conocidos en el campo como apropiados.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración nasal. Las soluciones o suspensiones se pueden aplicar directamente a la cavidad nasal mediante métodos convencionales, por ejemplo, con un cuenta-gotas, una pipeta o un espray. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma simple o de multi-dosis. En el caso de un cuenta-gotas o una pipeta, éste se puede obtener administrando al paciente un volumen apropiado pre-determinado de una solución o suspensión. En el caso de un espray, se puede obtener por ejemplo mediante métodos de una bomba de espray atomizante meteorizada.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración como aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de cinco (5) micrones o inferior. Tal tamaño de partícula se puede obtener por métodos conocidos en el campo, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un pack presurizado con un propulsor adecuado tal como clorofluoro-carbonos (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas apropiado. El aerosol también puede contener convenientemente un surfactante tal como lecitina. La dosis del fármaco se puede controlar mediante una válvula meteorizada. Alternativamente los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos apropiada tal como lactosa, almidón, derivados

de almidón tal como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición del polvo se puede presentar en forma de una dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de por ejemplo, packs de blisters o gelatina a partir de los que el polvo se puede administrar mediante métodos de inhalación.

5 Cuando se desee, las formulaciones se pueden preparar con recubrimientos entéricos adaptados para una administración mediante liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en dispositivos de distribución del fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de distribución son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente es crucial. Los compuestos en sistemas de distribución transdérmicos se unen frecuentemente a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de distribución de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en una capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble lipídica, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas se encuentran preferiblemente en formas de dosis unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. Las formas de dosis unitarias pueden ser una preparación empaquetada, estos paquetes contienen cantidades discretas de la preparación, tal como comprimidos empaquetados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, comprimido, cachet, o gragea por si misma, o puede ser que un número apropiado de éstos se encuentren en forma empaquetada.

Otros vehículos farmacéuticos apropiados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen en los Ejemplos 6-12.

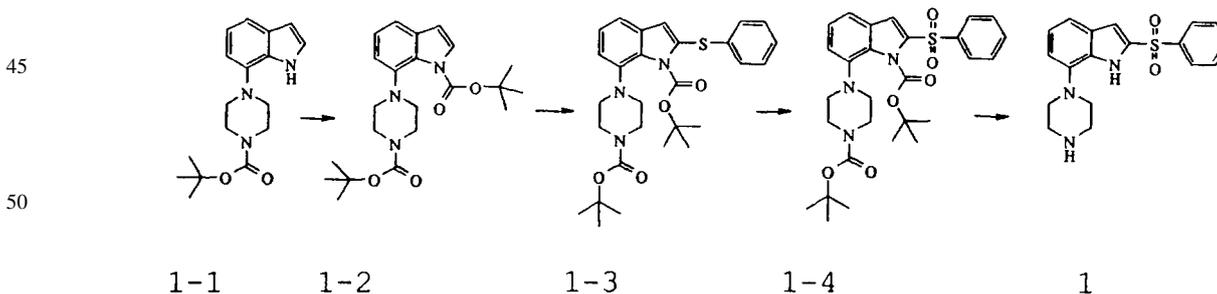
30 Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se muestran para permitir a aquellos entendidos en el campo entender más claramente y poner en práctica la presente invención. No se deberían considerar como límite del alcance de la invención, ya que son meramente ilustrativos y representativos de la misma.

35 Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra un método para la producción de Compuestos de Fórmula I usando el esquema sintético mostrado debajo:

40 Preparación de 2-bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol



Paso 1

A una solución del indol 1-1 (1,22 g, 4,0 mmol) en THF (40 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butil di-carbonato (1,3 g, 6,1 mmol) seguido de DMAP (56 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas y entonces se concentró al vacío. El residuo remanente se repartió entre acetato de etilo (50 mL) una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 mL), entonces con salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para obtener un aceite transparente. El aceite se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (23:1) para proporcionar 1,5 g (93%) de boc-piperazina boc-indol 1-2 en forma de sólido de color blanco. (M+H)⁺=402,2.

ES 2 287 518 T3

Paso 2

A una solución a -75°C de 2-bis-boc-indol-1-2 (500 mg, 1,25 mmol) en THF (25 mL) bajo una atmósfera inerte se añadió lentamente t-BuLi (1,47 mL, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en el momento que se añadió difenildisulfuro (340 mg, 1,63 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h y entonces se dejó atemperar a temperatura ambiente (45 min). La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de cloruro amónico (55 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se cromatografió en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (23:1) para proporcionar 440 mg (69%) de 2-feniltioeter-7-piperazin-1-il-indol-1-3.

Pasos 3 y 4

A una solución del compuesto 1-3 (440 mg, 0,86 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0°C se añadió MCPBA (745 mg, 3,02 mmol). La reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente y se dejó agitando durante 5 h, en ese momento se añadió trifenilfosfina (271 mg, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 mL) y diclorometano (50 mL). La fase orgánica se lavó con hidróxido sódico 1 M (3 x 35 mL) y salmuera (35 mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El aceite remanente se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (17:3) para proporcionar 160 mg (34%) del producto 4-4. $\text{M}+\text{H}=542$.

Paso 5

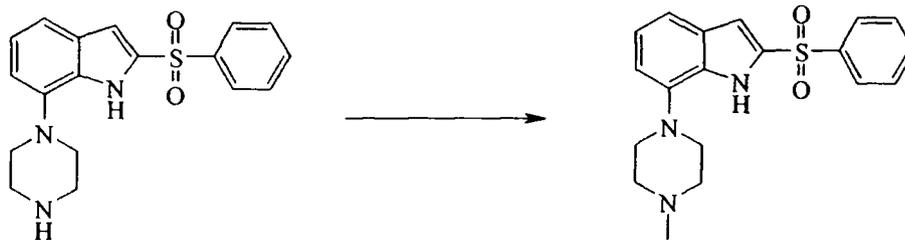
Una solución del compuesto 1-4 (160 mg, 0,3 mmol) en isopropanol (15 mL) y HCl concentrado (4 mL) se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el polvo remanente se trituró con isopropanol (10 mL) y éter (20 mL). Éste se filtró para obtener el Compuesto 1 de la Tabla 1 en forma de sólido de color blanco (90 mg, 89%). $\text{M}+\text{H}=342$.

De manera similar, los compuestos 3 y 5 de la Tabla 1 anterior se sintetizaron del mismo modo que anteriormente: 2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol y 2-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol.

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra un método para el 2 de la Tabla 1.

2-bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol

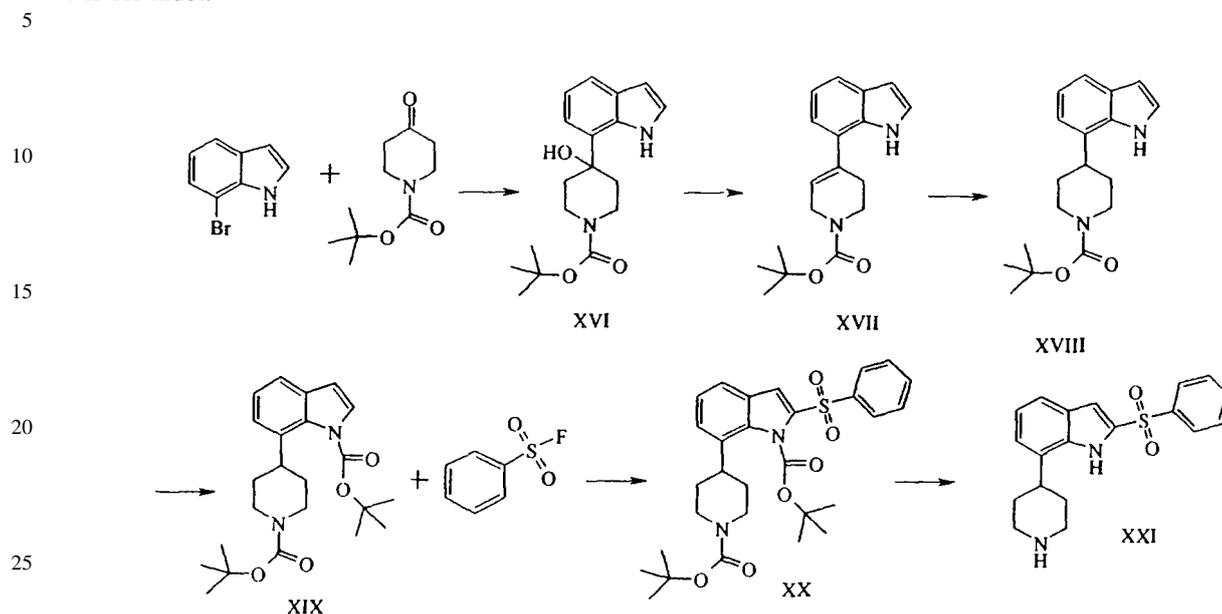


A una solución del compuesto 1 de la Tabla 1 (ver Ejemplo 1 anterior) (340 mg, 1,04 mmol) en THF (50 mL) se añadió formaldehído (37%, 0,4 mL, 5,2 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (330 mg, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La fase de acetato se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para obtener un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en éter (30 mL) y se trató con un exceso de HCl 1 M en éter. El precipitado blanco se recogió y se secó para obtener el producto puro (Compuesto 2 de la Tabla 1).

De forma similar el compuesto 4 de la Tabla 1 anterior se sintetiza del mismo modo que anteriormente: 2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol.

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra un método para la preparación del Compuesto 6 de la Tabla 1, 2-bencenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol.



Paso 1

Una solución de 7-bromoindol (1,25 g, 6,4 mmol) en THF (15 mL) bajo argón se enfrió a -70°C , y se añadió n-BuLi (9,6 mL, 19,2 mmol) durante 20 min. La mezcla de reacción se guardó a -5°C en un baño de hielo y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se enfrió a -70°C y se añadió una solución de N-Boc-piperidona (2,5 g, 12,8 mmol) en THF (10 mL) durante 15 min. La reacción se agitó durante 45 min a -70°C y entonces se dejó atemperar a temperatura ambiente. La reacción se trató con agua (10 mL) y se repartió entre agua (25 mL) y acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (15 mL) y salmuera (30 mL), entonces se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El aceite marrón remanente se sometió a cromatografía, eluyendo con acetona:hexanos (1:4) para proporcionar 1,17 g (58% rendimiento) de 4-hidroxi-4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo XVI.

Paso 2

4-Hidroxi-4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo XVI (1,17 g, 3,7 mmol) se combinó con piridina (20 mL) y oxicloriguro de fósforo (0,7 mL, 7,4 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y se agitó durante toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo (55 mL) y agua (55 mL). La fase de acetato de etilo se lavó con agua (2 X 30 mL) y salmuera (55 mL), entonces se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para obtener (700 mg, 64%) de 4-(1H-indol-7-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo XVII.

Paso 3

Una mezcla de 4-(1H-indol-7-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo XVII (700 mg, 2,3 mmol) y 10% Pd/C (70 mg) en etanol (75 mL) se puso bajo una atmósfera de H_2 en un agitador a 50 psi, y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de celite tapado con un filtro de vidrio. El filtrado se concentró para obtener (680 mg, 95%) de 4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo XVIII.

Paso 4

A una solución de 4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo XVIII (360 mg, 1,2 mmol) en THF (30 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butil di-carbonato (262 mg, 1,2 mmol) seguido de una cantidad catalítica de DMAP (5,6 mg, 0,046 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 24 horas en el momento que la reacción se paró. El residuo remanente se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y bicarbonato sódico saturado (50 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 25 mL), y con salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para obtener un aceite de color claro. El aceite se cromatografió eluyendo con hexanos/acetato de etilo (23:1) para proporcionar 400 mg (83%) de 7-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-indol-1-carboxilato de terc-butilo XIX.

ES 2 287 518 T3

Paso 5

A una solución a -75°C de 7-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-indol-1-carboxilato de terc-butilo XIX (440 mg, 1,0 mmol) en THF (20 mL) se añadió lentamente t-BuLi (1,2 mL, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a -75°C , y el fluoruro de bencenosulfonilo (0,2 mL, 1,6 mmol, ver Ejemplo 4 posterior) se añadió. La reacción se agitó durante 2,5 h en el momento que el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente. La reacción se trató con una solución saturada de cloruro amónico (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se separaron para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1) para proporcionar (330 mg, 60%) del producto 2-bencenosulfonil-7-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-indol-1-carboxilato de terc-butilo XX.

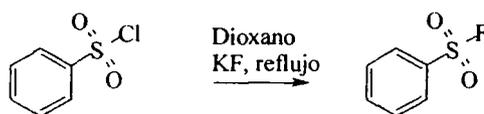
Paso 6

2-Bencenosulfonil-7-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-indol-1-carboxilato de terc-butilo XX (330 mg, 0,61 mmol) se disolvió en HCl etanólico 1 M (30 mL) y se sometió a reflujo. Tras 2,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió éter (30 mL). El precipitado blanco se recogió para proporcionar 210 mg (91%) del producto 2-bencenosulfonil-7-piperidin-4-il)-1H-indol XXI.

De forma similar el compuesto 9 y 11 de la Tabla 1 anterior se sintetiza del mismo modo que anteriormente: 7-Piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol y 2-(3-Bromo-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol.

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra un método para la preparación de fluoruro de bencenosulfonilo.

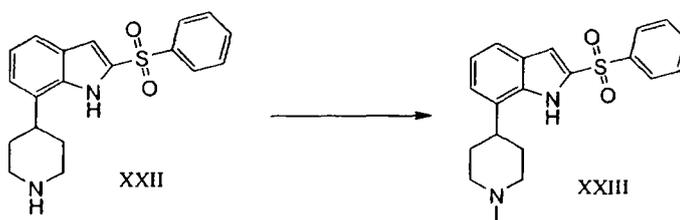


4

Se añadió fluoruro de potasio (99%) (12 g, 216 mmol) a una solución de cloruro de bencenosulfonilo (51 mmol) en 1,4 dioxano (35 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 hrs. Entonces se enfrió a temperatura ambiente y se puso en agua helada (200 mL). El agua helada se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Las fases de cloroformo combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron para obtener fluoruro de bencenosulfonilo (4).

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra un método para la preparación del Compuesto 7 de la Tabla 1, 2-bencenosulfonil-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol



Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (110 mg, 0,52 mmol) en una porción simple a una solución de 2-bencenosulfonil-7-piperidin-4-il)-1H-indol XXI (130 mg, 0,34 mmol, ver Ejemplo 3 anterior) y formaldehído (30%) (0,14 mL, 1,7 mmol) en THF (20 mL) bajo una atmósfera inerte. La reacción se agitó durante 24 hr, entonces se concentró al vacío. El residuo se repartió entre hidróxido sódico 1 M (25 mL) y acetato de etilo (25 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). El combinado de fases orgánicas se secó (MgSO_4), se filtró y una solución de 1 M HCl en éter se añadió al filtrado. El precipitado se recogió para obtener 130 mg (98%) de 2-bencenosulfonil-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol XXIII en forma de polvo de color blanco.

De forma similar los compuestos 8 y 10 de la Tabla 1 anterior se sintetizaron del mismo modo que anteriormente: 7-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol y 2-(3-Bromo-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol.

ES 2 287 518 T3

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra estudios de unión a radioligando *in vitro* del Compuesto de Fórmula I.

5 La actividad de unión de los compuestos de esta invención *in vitro* se determinó tal como sigue. Se realizaron determinaciones por duplicado de afinidad a ligando mediante competición por el enlace de [³H]LSD en las membranas celulares derivadas de las células HEK293 que expresan de forma estable el receptor 5-HT6 humano recombinante.

10 Todas las determinaciones se realizaron en el tampón del ensayo que contiene 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 1 mM ácido ascórbico, pH 7,4 a 37°C, en un volumen de reacción de 250 microlitros. Los tubos del ensayo que contienen [³H] LSD (5 nM), ligando de competición, y membrana se incubaron en un baño de agua en agitación durante 60 min. a 37°C, se filtraron en placas Packard GF-B (pretratadas con 0,3% PEI) usando un cultivador de células de 96 pocillos Packard y se lavó 3 veces en hielo 50 mM Tris-HCl. La unión [³H] LSD se determinó por conteos por minuto usando un Packard TopCount.

15 El desplazamiento de [3H]LSD de los sitios de unión se cuantificó ajustando los datos de concentración - unión a una ecuación logística de 4 parámetros:

$$20 \quad \text{unión} = \text{basal} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligando}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

25 Donde Hill es el coeficiente de Hill, [ligando] es la concentración del radioligando competitivo e IC₅₀ es la concentración de radioligando que produce la mitad de la máxima unión específica de radioligando. La ventana de unión específica es la diferencia entre los parámetros Bmax y basal.

Ejemplo 7

30 Usando los procedimientos del Ejemplo 6, los compuestos de Fórmula i se ensayaron y se encontró que eran antagonistas 5-HT6 selectivos. Las actividades representativas se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Datos de unión de radioligando

35

#	Nombre	pKi
40 3	2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol	9,7
45 5	2-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol	9,3
50 8	7-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol	9,5
55 9	7-Piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol	9,5
60 10	2-(3-Bromo-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol	9,6

65

Ejemplo 8

Las propiedades de potenciar la cognición de los compuestos de la invención pueden verse en un modelo de proceso de cognición animal: el modelo del proceso de reconocimiento de objetos. Se usaron ratas Wistar macho de cuatro meses de edad (Charles River, Holanda). Los compuestos se prepararon diariamente y se disolvieron en suero fisiológico y se ensayaron a tres dosis. La administración siempre fue i.p. (volumen de inyección 1 mL/kg) 60 minutos antes de T1. Se inyectó bromuro de escopolamina 30 minutos tras inyectar el compuesto. Se crearon dos grupos de ensayo iguales de 24 ratas y se ensayaron mediante 2 experimentos. El orden de ensayo de las dosis se determinó aleatoriamente. Los experimentos se realizaron usando un protocolo de doble ciego. Todas las ratas se trataron una vez con cada dosis. El ensayo de reconocimiento de objetos se realizó tal como se describe en Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new onetrial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav. Brain Res. 31, 47-59.

Mientras que la presente invención se ha descrito en referencia a las realizaciones específicas de la misma, se deberá entender por aquellos entendidos en el campo que se pueden realizar varios cambios y se pueden sustituir equivalentes sin salirse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se pueden realizar varias modificaciones para intentar adaptarla a una situación en particular, un material, una composición de la materia, un proceso, un paso o pasos del proceso, al espíritu objetivo y alcance de la presente invención. Tales modificaciones intentan estar dentro del alcance de las reivindicaciones aquí indexadas.

20

25

30

35

40

45

50

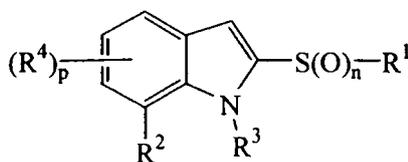
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



I

O una sal farmacéuticamente aceptables de la misma,

en donde

n es 0, 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes e donde cada sustituyente es independiente-

mente
hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxilo; o

heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre

hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxilo;

R² es un heterociclilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre

hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxilo;

R³ es hidrógeno, alquilo, o -C(=O)-R⁵, en donde R⁵ es alquilo, alcoxilo, arilo o ariloxilo; y

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde

n es 2;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en donde cada sustituyente es, independientemente

hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxilo;

R² es un heterociclilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre

hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino,

ES 2 287 518 T3

alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquila-
mino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi-;

5 R^3 es hidrógeno y

R^4 es hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^2 es piperazin-1-ilo o piperidin-4-ilo que está
10 opcionalmente sustituido con alquilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^2 es piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, N-metil
piperidin-4-ilo o piperidin-4-ilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo o tienilo opcionalmente sustituido con
15 uno o mas sustituyentes elegidos del grupo constituido por alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, $-SO_2-R^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^b-$
 $C(=O)-R^a$, en donde R^a es alquilo o arilo, y R^b es hidrógeno o alquilo, una mezcla respectiva.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 es tien-2-ilo o fenilo que está opcionalmente
20 sustituido con alquilo, halo o haloalquilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^1 es fenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-
trifluorometilfenilo, 3-bromofenilo.

8. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, que son:

25 2-Bencenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol,

2-bencenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol,

30 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol,

2-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol,

35 2-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol,

2-bencenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol,

2-bencenosulfonil-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol,

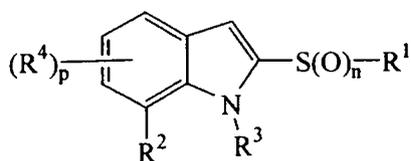
40 7-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol,

7-piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1H-indol,

45 2-(3-bromo-bencenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol,

2-(3-bromo-bencenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol.

9. Un proceso para la producción de un indol 2- sustituido de la fórmula:



60 I

en donde

65 n es 0, 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

ES 2 287 518 T3

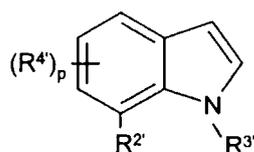
R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R² es heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 R³ es hidrógeno, alquilo, o -C(=O)-R⁵, donde R⁵ es alquilo, alcoxilo, arilo, o ariloxilo; y

10 cada R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, tialquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilamino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi,

dicho proceso comprende poner en contacto un indol sustituido de la fórmula:



I I

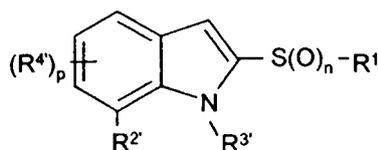
25 en donde R^{2'} es un heterociclilo opcionalmente sustituido, protegido opcionalmente con un grupo protector; R^{3'} es alquilo o -C(=O)-R⁵; cada R^{4'} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, tialquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi, opcionalmente protegido con un grupo protector,

30

(i) con una base para producir un indol desprotonado; y

35 (ii) poner en contacto el indol desprotonado con un agente de sulfonilación de fórmula:

Y-SO₂-R¹, donde Y es haluro, o un agente disulfuro de fórmula: R¹-S-S-R¹ para producir el indol 2-sustituido de fórmula:



I I I

50 en donde la definición de los sustituyentes se describe anteriormente,

(iii) oxidación opcional del azufre con un agente de oxidación; y

55 (iv) eliminación opcional del grupo protector para producir el indol 2-sustituido de fórmula I.

10. El proceso de la reivindicación 9, en donde Y es fluoro.

60 11. Una composición que comprenda:

(a) una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de Fórmula i de la reivindicación 1 a 8; y

(b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 12. El uso de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que mejora o se alivia con agonistas 5HT6.

ES 2 287 518 T3

13. El uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad comprende trastornos del SNC.

14. El uso de la reivindicación 13, en donde la enfermedad comprende psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastornos de déficit de atención, enfermedad de Parkinson, 5 esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

15. El uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad comprende trastornos del tracto gastrointestinal.

16. El uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad comprende obesidad.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65