



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 291 024**

⑮ Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA REVISADA

T4

⑯ Número de solicitud europea: **99915418 .0**

⑯ Fecha de presentación : **21.04.1999**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1173432**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2002**

⑭ Título: **Compuestos de piperidina-indol con afinidad con 5-HT₆.**

⑬ Titular/es: **NPS Allelix Corp.**
6850 Goreway Drive
Mississauga, Ontario, L4V 1V7, CA

⑮ Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.02.2008**

⑭ Inventor/es: **Slassi, Abdelmalik;**
Edwards, Louise;
O'Brien, Anne;
Xin, Tao y
Tehim, Ashok

⑮ Fecha de la publicación de la mención de la traducción revisada BOPI: **01.03.2009**

⑭ Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

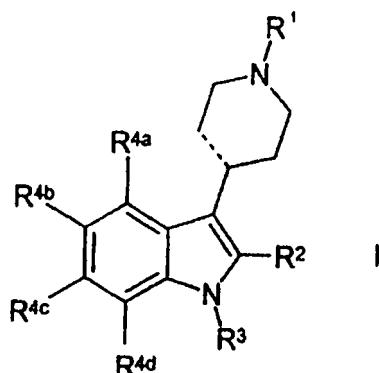
⑮ Fecha de publicación de la traducción revisada de patente europea: **01.03.2009**

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperidina-indol con afinidad con 5-HT₆.

5 La presente invención se refiere a compuestos de indol que tienen afinidad por el receptor 5-HT₆ de serotonina, a
composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización en medicina, particularmente en el tratamiento de
afecciones del SNC.

10 Según un aspecto de la presente invención, se dan a conocer compuestos de Fórmula I y sales, solvatos o hidratos
de los mismos:



en la que:

30 R¹ se selecciona del grupo que comprende H y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que comprende H, alquilo C₁₋₄ y bencilo;

_____ representa un enlace simple o doble;

35 R³ es SO₂R⁵;

R^{4a} se selecciona del grupo que comprende H, OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

40 R^{4b} se selecciona del grupo que comprende H, hidroxi, halo, cicloalquiloxi C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, bencilo-
loxi, fenoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y vinilo;

R^{4c} se selecciona del grupo que comprende H, OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

45 R^{4d} se selecciona del grupo que comprende H, OH, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; y

50 R⁵ se selecciona del grupo que comprende fenilo, piridilo, tienilo, quinolinilo y naftilo, los cuales están sustituidos, opcionalmente, con 1-4 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halo, nitrilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, 1-2-metilendioxo, alquilcarbonilo C₁₋₄, alcoxcarbonilo C₁₋₄ y tioalquilo C₁₋₄.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para antagonizar el receptor 5-HT₆, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

55 En otro aspecto de la presente invención se dan a conocer composiciones que contienen los presentes compuestos en cantidades para la utilización farmacéutica, para tratar afecciones del SNC en las que se recomienda un ligando de 5-HT₆, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central, tales como psicosis, esquizofrenia, depresión maníaca, depresión, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, Parkinsonismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington. Estos y otros aspectos de la presente invención se describen con mayor detalle a continuación.

En la técnica anterior, que da a conocer derivados del indol que tienen actividad neuroquímica inhibidora, o de otra manera, que se manifiestan hacia los receptores 5HT, se incluye lo siguiente:

65 Patente WO-A-97/47302

Patente EP-A-0200322

Patente EP-A-0465398

Patente WO-A-92/13856

5 Mol. Pharmacol. 43, 320 (1993)

Med. Chem. Res. 4, 16 (1964)

10 Exp. Opin. Ther. Patents 8, 1217 (1998)

Trends Pharmacol. Sci. 19, 2 (1998)

Neuropharmacol. 36, 419 (1994)

15 Pharmacol. Rev. 46, 157 (1992)

El término halo, tal como se utiliza en la presente invención, significa halógeno e incluye flúor, cloro, bromo y similares.

20 El término “sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal de adición ácida que es compatible con el tratamiento de los pacientes.

Una “sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable” es cualquier sal de adición ácida orgánica o inorgánica, no tóxica, de los compuestos de base representados por la Fórmula I o cualquiera de sus intermediarios. Entre los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas se incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y sales metálicas ácidas, tales como sodio monohidrógeno ortofosfato y potasio hidrógeno sulfato. Entre los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas se incluyen los ácidos mono, di y tricarboxílicos. Entre estos ácidos son ilustrativos, por ejemplo, los ácidos acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluensulfónico y otros ácidos sulfónicos, tales como el ácido metanosulfónico y el ácido 2-hidroxietanosulfónico. Se pueden formar sales, tanto de mono como de diácido, y tales sales pueden estar presentes en forma hidratada, solvatada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición ácidas de estos compuestos son más solubles en agua y algunos disolventes orgánicos hidrofílicos y, generalmente, muestran puntos de fusión más elevados en comparación con sus formas básicas libres. El criterio de selección para la sal adecuada lo conocerá cualquier experto en la materia.

40 “Solvato” significa un compuesto de Fórmula I o la sal farmacológicamente aceptable de un compuesto de Fórmula I, en el que las moléculas de un disolvente adecuado se incluyen en una red cristalina. Un disolvente adecuado es fisiológicamente tolerable a la dosis administrada, como el solvato. Entre los ejemplos de disolventes adecuados se encuentran el etanol y similares.

45 El término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Se incluyen isómeros que son imágenes especulares (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares el uno respecto del otro (diastereómeros).

El término “tratar” o “tratamiento” significa aliviar síntomas, eliminar la causa de los síntomas en una base temporal o bien permanente, o evitar o retrasar la aparición de síntomas del mencionado trastorno o afección.

50 El término “cantidad eficaz terapéuticamente” significa una cantidad de compuesto que es eficaz en el tratamiento del mencionado trastorno o afección.

55 El término “transportador farmacéuticamente aceptable” significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material, no tóxicos, que se mezcla con un ingrediente activo, a efectos de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación capaz de administrarse al paciente. Un ejemplo de dicho transportador es un aceite farmacéuticamente aceptable, utilizado habitualmente para la administración parenteral.

60 El término “esquizofrenia” significa esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y trastorno psicótico, en el que el término “psicótico” se refiere a delirios, alucinaciones prominentes, discurso desorganizado o comportamiento desorganizado o catatónico. Ver “Manual de Diagnóstico y Estadístico del Trastorno Mental” (“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder”), cuarta edición, Sociedad Americana de Psiquiatría, Washington, D.C.

65 En realizaciones de la presente invención, entre los compuestos de Fórmula I se incluyen aquellos en los cuales R¹ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄. Preferentemente, R¹ es metilo. En el alcance de la presente invención también se encuentran compuestos de Fórmula I, en los que R² se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄ y bencilo. En realizaciones preferentes, R² es H.

Entre los compuestos de la presente invención se incluyen los compuestos de Fórmula I, en los que R^3 es SO_2R^5 . Dentro de R^3 , R^5 se selecciona entre fenilo, piridilo, tienilo, quinolinilo y naftilo, que se sustituyen, opcionalmente, con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , halo, nitró, trifluorometilo, trifluorometoxi, 1-2-metilendioxi, alquilcarbonilo C_{1-4} , alcoxicarbonilo C_{1-4} y tioalquilo C_{1-4} . R^5 se selecciona específicamente entre 5 fenilo, naftilo y tienilo, todos los cuales se pueden sustituir, opcionalmente, con 1-3 grupos seleccionados, independientemente, entre metilo, metoxi, halo, trifluorometilo y 1,2-metilendioxi. En realizaciones preferentes, en los casos en que R^3 es SO_2R^5 , R^5 se selecciona del grupo que consiste en naftilo y fenilo, sustituidos, opcionalmente, con 1-3 10 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre cloro, bromo, fluoro, nitró, metilo y metoxi. En realizaciones más preferentes, en los casos en los que R^3 es SO_2R^5 , R^5 se selecciona del grupo que comprende fenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 1-naftilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 2,4,6-15 trimetilfenilo, 4-metoxifenilo y 4-metilfenilo.

En realizaciones adicionales de la presente invención, R^{4b} se selecciona entre H, hidroxi, halo, cicloalcoxi C_{3-7} , 15 alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , benciloxi, fenoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y vinilo. En realizaciones específicas R^{4b} se selecciona entre H, halo, ciclohexiloxi trifluorometoxi y trifluorometilo. Preferentemente, R^{4b} se selecciona entre 20 cloro, trifluorometoxi, trifluorometilo y fluoro.

En otras realizaciones de la presente invención, cada uno de R^{4a} , R^{4c} y R^{4d} se selecciona, independientemente, entre H, OH, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} . En realizaciones específicas, tanto R^{4a} como R^{4c} son H y R^{4d} es halo o R^{4c} es 20 halo y R^{4a} , R^{4b} , R^{4d} son todos H. En una realización preferente, R^{4a} , R^{4c} y R^{4d} son todos H.

En otra realización de la presente invención, _____ representa un enlace simple o doble. Preferentemente, _____ representa un enlace doble.

25 En realizaciones de la presente invención, entre los compuestos con Fórmula I se incluyen:

- 5-Fluoro-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 1-(4-Metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 30 5-Fluoro-1-(2,5-diclorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 1-(4-Cloro-3-nitrofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)indol;
- 40 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)indol;
- 5-Ciclohexiloxi-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 45 6-Bromo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 6-Bromo-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;
- 50 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol;
- 1-(2-Bromofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 55 5-Ciclohexiloxi-1-(2,5-diclorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)indol;
- 60 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)indol;
- 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(3-nitrofenilsulfonil)indol;
- 1-(4-Cloro-3-nitrofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
- 65 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(3-nitro-4-trifluorometilfenilsulfonil)indol;
- 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

ES 2 291 024 T4

5-Ciclohexiloxi-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
5-Ciclohexiloxi-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
5 1-(4-Clorofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
1-(4-t-Butilfenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
10 1-(2-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
1-(4-Fluorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
15 1-(4-Clorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
1-(4-t-Butilfenilsulfonil)-4-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
20 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(3-nitrofenilsulfonil)indol;
5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;
25 5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
1-(4-t-Butilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
30 1-(4-Clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
1-(4-Metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
40 (4-Metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
Clorhidrato de 1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
Clorhidrato de 1-(4-t-butilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
45 Clorhidrato de 1-(4-clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
Clorhidrato de 1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
Clorhidrato de 1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
5-Ciclohexiloxi-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;
50 5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;
1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;
1-(4-Fluorofenilsulfonil)-6-cloro-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;
1-(4-Fluorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;
55 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(4-metilfenilsulfonil)indol;
5,7-Difluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
60 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
1-(4-Clorofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;
65 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol; y
5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenil)sulfonilindol;

ES 2 291 024 T4

En realizaciones específicas de la presente invención, entre los compuestos de Fórmula I se incluyen:

5-Fluoro-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5 1-(4-Metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

10 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5-Fluoro-1-(2,5-diclorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

15 1-(4-Cloro-3-nitrofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)indol;

5-Ciclohexiloxi-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

6-Bromo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

20 6-Bromo-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;

25 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol;

1-(2-Bromofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

30 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(3-nitrofenilsulfonil)indol;

5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(3-nitro-4-trifluorometilfenilsulfonil)indol;

1-(4-Bromofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

35 5-Ciclohexiloxi-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5-Ciclohexiloxi-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

40 1-(4-Clorofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-t-Butilfenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(2-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

45 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Clorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

50 1-(4-t-Butilfenilsulfonil)-4-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(3-nitrofenilsulfonil)indol;

5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;

55 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol;

5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;

60 1-(4-t-Butilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;

1-(4-Clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;

65 1-(4-Metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;

(4-Metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;

Clorhidrato de 1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;

Clorhidrato de 1-(4-t-butilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;

5 Clorhidrato de 1-(4-clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;

Clorhidrato de 1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;

10 Clorhidrato de 1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;

5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;

1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;

15 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-6-cloro-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;

5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(4-metilfenilsulfonil)indol;

20 5,7-Difluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Clorofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;

25 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol; y

5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenil)sulfonilindol.

30 En realizaciones más específicas de la presente invención, entre los compuestos de Fórmula I se incluyen:

5-Fluoro-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

35 1-(4-Metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

40 5-Fluoro-1-(2,5-diclorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Cloro-3-nitrofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

45 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)indol;

5-Ciclohexiloxi-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

6-Bromo-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

50 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;

5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol;

1-(2-Bromofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

55 5-Ciclohexiloxi-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(2-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

60 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Clorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(3-nitrofenilsulfonil)indol;

65 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;

5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol;

5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 1-(4-Clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
 5 1-(4-Metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
 Clorhidrato de 1-(4-clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
 10 Clorhidrato de 1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
 Clorhidrato de 1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
 15 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(4-metilfenilsulfonil)indol;
 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 20 1-(4-Clorofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol; y
 25 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol.

En las realizaciones más específicas de la presente invención, entre los compuestos de Fórmula I se incluyen:

25 5-Fluoro-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 30 1-(2-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 35 1-(4-Clorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;
 40 5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 1-(4-Clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
 45 1-(4-Metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(4-metilfenilsulfonil)indol;
 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 50 1-(4-Clorofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol; y
 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol.

55 Las sales de adición ácidas de los compuestos de Fórmula I son las formadas, más adecuadamente, a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, y entre ellas se incluyen, por ejemplo, las formadas a partir de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético o fumárico. Se pueden utilizar otras sales no aceptables farmacéuticamente, por ejemplo, oxalatos, en el aislamiento de compuestos de Fórmula I para la utilización en el laboratorio, por ejemplo, o para la conversión posterior a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable. En el alcance de la presente invención también se incluyen los solvatos e hidratos de la presente invención.

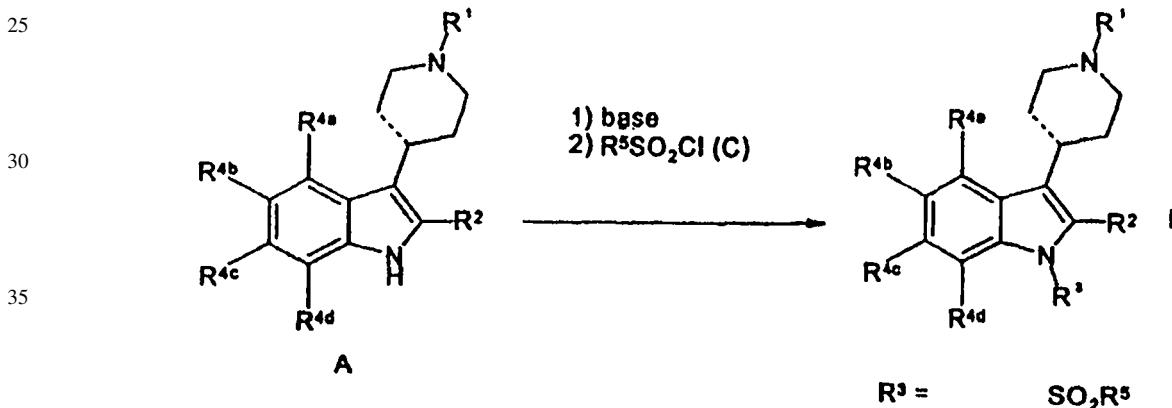
60 La conversión de una sal de un compuesto determinada a un compuesto deseado se consigue mediante la aplicación de técnicas estándares, en las que una solución acuosa de la sal determinada se trata con una solución básica, por ejemplo, carbonato de sodio o hidróxido de potasio, para liberar la base libre que, a continuación, se extrae en un disolvente adecuado, tal como un éter. A continuación, la base libre se separa de la parte acuosa, se seca y se trata con el ácido necesario para dar la sal deseada.

Los compuestos de la presente invención pueden tener dentro de su estructura un centro quiral. La presente invención se extiende para abarcar todos los isómeros estructurales y ópticos de los diferentes compuestos, así como mezclas racémicas de los mismos.

5 Según otros aspectos de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los establecidos en la técnica. Por ejemplo, tal como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante un primer tratamiento de los compuestos de Fórmula A, en los que R^1 es alquilo C_{1-4} y R^2 y R^{4a-d} son tal como se han definido en la Fórmula I, con una base adecuada, seguido de la adición de un reactivo de Fórmula C, que da como resultado un compuesto de Fórmula I, en el que R^3 es SO_2R^5 . Por lo tanto, por ejemplo, el tratamiento de los compuestos de Fórmula A con una base fuerte, tal como diisopropilamida de litio, n-butillitio o bis(trimetilsilil)amida de sodio en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano o hexanos a una temperatura en el intervalo de -100 a 0°C o, alternativamente, una amina orgánica en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), en un disolvente inerte, tal como cloruro de metileno o cloroformo, a una temperatura en el intervalo de 0-60°C, seguido de la adición de cloruros de sulfonilo de Fórmula C, en la que R^5 es tal como se ha definido en la Fórmula I, da como resultado los compuestos de Fórmula I, en los que R^3 es COR^5 . Las condiciones preferentes son bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano a -78°C, seguido de un calentamiento a temperatura ambiente o trietilamina y DMAP en cloruro de metileno a temperatura ambiente. Los reactivos C están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos estándares conocidos por los técnicos de la materia. A continuación se describe la preparación de los compuestos de Fórmula A.

20

Esquema 1



45 Los compuestos de Fórmula I, en la que R^1 es H, se pueden preparar mediante el tratamiento de un compuesto de Fórmula A, en la que R^1 es un grupo protector adecuado, tal como t-butoxicarbonil (t-BOC), con reactivos de Fórmula C, tal como se ha descrito anteriormente. La eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo bajo condiciones estándares, por ejemplo, mediante condiciones ácidas, tales como HCl en acetato de etilo para eliminar el grupo t-BOC, para producir compuestos de Fórmula I, en la que R^1 es H.

50 Los compuestos de Fórmula I, en la que R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-4} y bencilo, R^1 es alquilo C_{1-4} , R^3 es SO_2R^5 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I, también se pueden preparar mediante el tratamiento de los compuestos de Fórmula I, en la que R^2 es H, R^1 se selecciona de alquilo C_{1-4} , R^3 es SO_2R^5 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I, con una base fuerte, tal como n-butillitio, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura en el intervalo de -100-0°C (preferentemente -78°C), seguido de la adición de un reactivo de fórmula R^2-X , en la que R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-4} y bencilo y X es un grupo saliente adecuado, tal como bromo, seguido de un calentamiento a temperatura ambiente. La reacción anterior también se puede llevar a cabo sobre un compuesto de Fórmula I, en la que R^2 es H, R^1 es un grupo protector adecuado, tal como t-butoxicarbonil, R^3 es SO_2R^5 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I, la cual, tras la eliminación del grupo protector mediante condiciones de desprotección estándares (por ejemplo, HCl en acetato de etilo para eliminar el grupo protector t-butoxicarbonil), da como resultado un compuesto de Fórmula I, en la que R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-4} y bencilo, R^1 es H, R^3 es SO_2R^5 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I.

55

60

65 Los compuestos de Fórmula A, en la que R^1 , R^2 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I, se pueden preparar tal como se muestra en el Esquema 2. El indol D, en el que R^2 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I, se puede condensar con un reactivo de Fórmula E, en la que R^1 es tal como se ha definido en la Fórmula I, en presencia de una base en un disolvente adecuado a temperaturas en el intervalo de 25-100°C, preferentemente, 60-90°C, para dar como resultado los compuestos de Fórmula A, en la que R^1 , R^2 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I y _____ representa un doble enlace. Entre las bases adecuadas se incluyen aminas orgánicas, tales como pirrolidina o trietilamina y entre los disolventes adecuados se incluyen metanol, etanol y similares. Las condiciones

ES 2 291 024 T4

preferentes son pirrolidina en etanol a una temperatura de reflujo. Los compuestos de Fórmula A, en la que R^1 , R^2 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I y _____ representa un doble enlace, se pueden reducir mediante condiciones estándares de hidrogenación o mediante agentes reductores de hidruros metálicos, para dar como resultado compuestos de Fórmula A, en la que R^1 , R^2 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I y _____ respresenta un enlace simple, tal como se muestra en el Esquema 2. Es preferente la reducción por hidrogenación, mediante un catalizador adecuado, tal como paladio o platino sobre carbón en metanol a temperatura ambiente.

Esquema 2

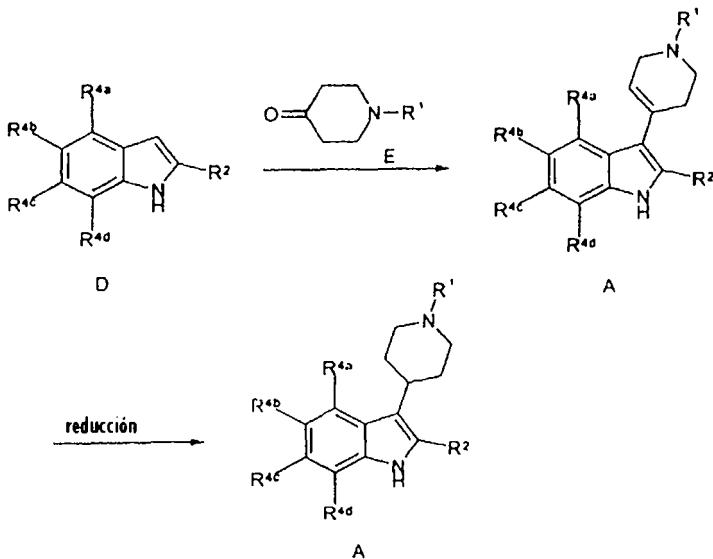
10

15

20

25

30



35

40

45

50

55

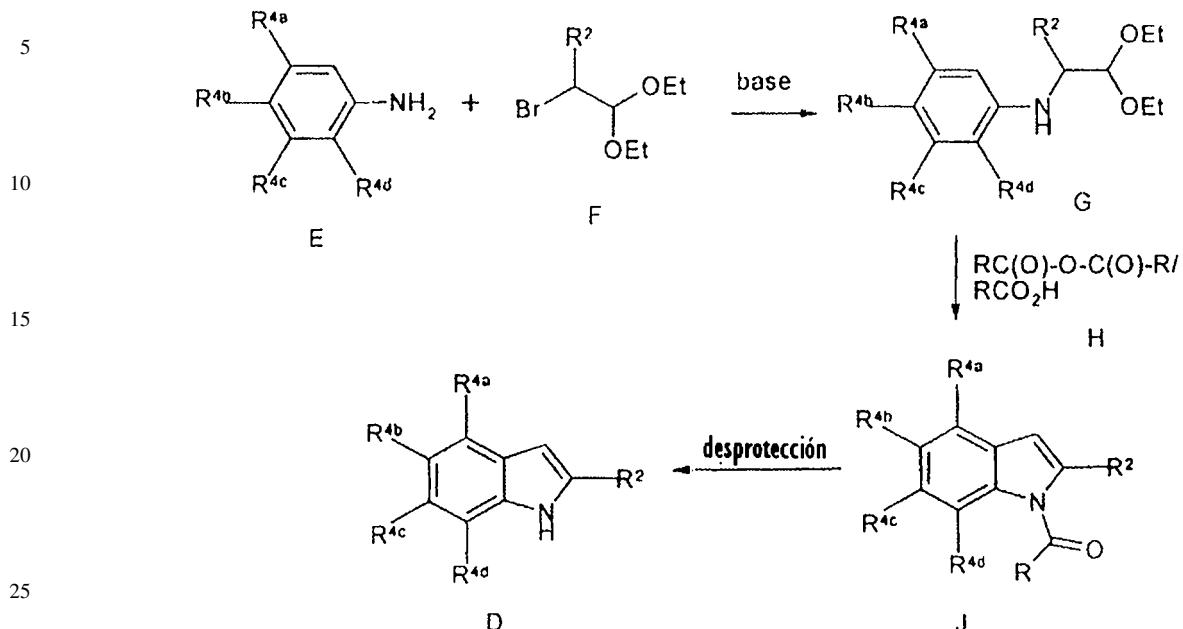
60

65

Los reactivos de Fórmula A, en la que R^1 es un grupo protector y R^2 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I, se consiguen tratando los reactivos de Fórmula A, en la que R^1 es H, R^2 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I y _____ representa un enlace simple o doble, bajo condiciones estándares para introducir un grupo protector sobre el nitrógeno de la piperidina o tetrahidropiridina. Por ejemplo, la reacción del indol A, en el que R^1 es H, en presencia de di-t-butildicarbonato y una base, tal como hidróxido de sodio, daría como resultado los compuestos de Fórmula A en la que R^1 es el grupo protector t-BOC, R^2 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I y _____ representa un enlace simple o doble.

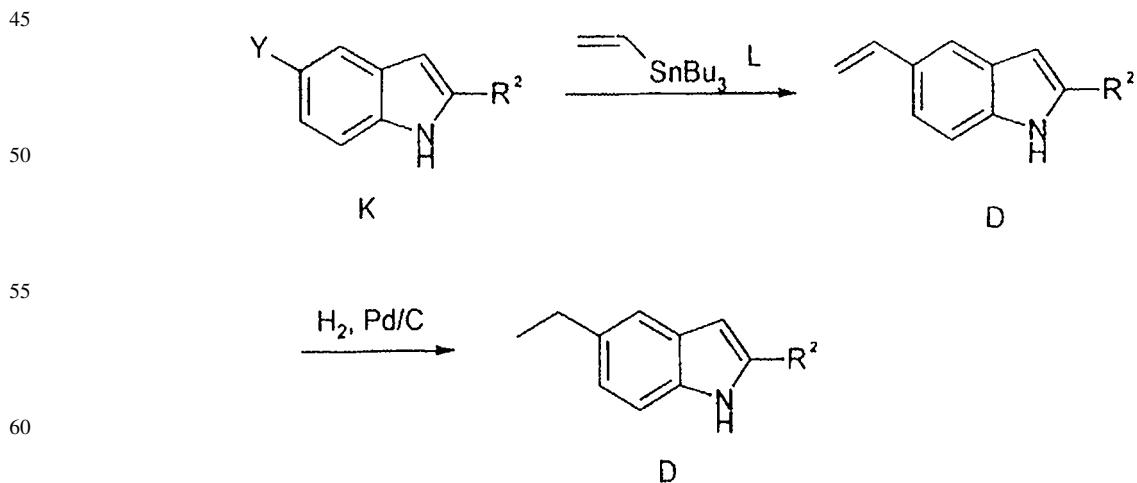
Los indoles de Fórmula D están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante procedimientos estándares. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula D se pueden preparar tal como se muestra en el Esquema 3. Se pueden tratar anilinas de Fórmula E, sustituidas en 4, en las que R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I, con reactivos de Fórmula F, en la que R^2 es tal como se ha definido en la fórmula I, en presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio o carbonato de potasio en un disolvente alcohólico a temperaturas en el intervalo de 60-100°C, para dar como resultado intermedios de Fórmula G. Las condiciones preferentes son bicarbonato de sodio en etanol a 80°C, aproximadamente. Los intermedios de Fórmula G se pueden ciclar en presencia de reactivos de Fórmula H, en la que R es, por ejemplo, metilo o trifluorometilo (que es preferente) a temperaturas en el intervalo de 60-100°C, para dar como resultado indoles de Fórmula J. Las condiciones preferentes son anhídrido trifluoroacético y ácido trifluoroacético a temperaturas de reflujo. Finalmente, los compuestos de Fórmula J se pueden tratar bajo condiciones de desprotección estándares, por ejemplo, hidróxidos de alcalinos en un disolvente alcohólico, para dar como resultado indoles de Fórmula D, en la que R^2 y R^{4a-d} son tal como se ha definido en la Fórmula I. Las condiciones preferentes para esta reacción son hidróxido de potasio en etanol a temperatura ambiente. Los reactivos de Fórmula E y F, están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procesos análogos a los establecidos en la técnica.

Esquema 3



En el Esquema 4 se muestra un procedimiento alternativo para la preparación de indoles de Fórmula D, en la que R^{4b} es vinilo o etilo. Los indoles de Fórmula K, en la que Y es un grupo saliente adecuado, tal como halo o triflato (preferentemente bromo) y R² es tal como se ha definido en la Fórmula I, se pueden acoplar con un vinil trialquilestannano, por ejemplo, de Fórmula L, bajo condiciones estándares de acoplamiento cruzado con paladio para dar como resultado indoles de Fórmula D, en la que R^{4b} es vinilo y R² es tal como se ha definido en la Fórmula I. Se observará que se podrían utilizar otros reactivos metálicos de acoplamiento, en lugar del vinil estannano, por ejemplo, un ácido vinil borónico, cloro zinc y similares. Entre las condiciones de acoplamiento preferentes se incluyen calentar el indol y el reactivo vinil metálico en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida o tolueno en presencia de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) a temperaturas de refluxo. Después de la reacción de acoplamiento, el doble enlace del grupo vinilo se puede hidrogenar mediante cantidades catalíticas de paladio sobre carbono en un disolvente inerte (preferentemente acetato de etilo) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente para obtener indoles de Fórmula D, en la que R^{4b} es etilo. Este procedimiento podría utilizarse para preparar compuestos de Fórmula D, en la que R^{4a}, R^{4c} o R^{4d} es etilo, haciendo reaccionar el indol L sustituido adecuadamente, tal como se ha descrito anteriormente.

Esquema 4

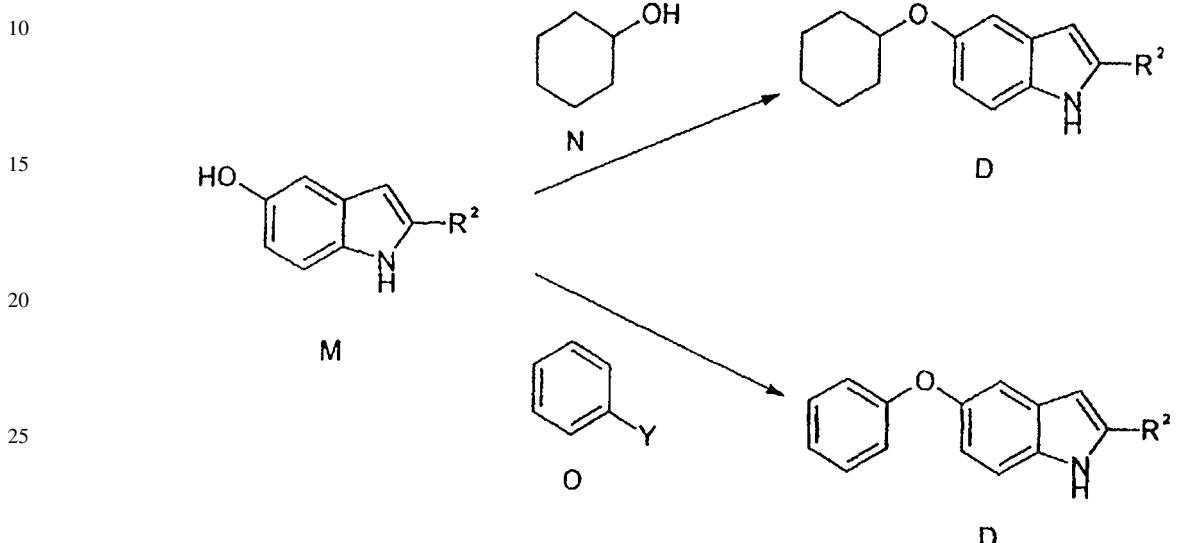


Los indoles de Fórmula D, en la que R^{4b} es ciclooxi o fenoxi y R² es tal como se ha definido en la Fórmula I, también se pueden obtener a partir del correspondiente 5-hidroxiindol M, tal como se muestra en el Esquema 5. La reacción del indol M con, por ejemplo, ciclohexanol N bajo condiciones estándares de Mitsunobu (Mitsunobu, O. *Synthesis*, 1981:1-28) da como resultado los reactivos de Fórmula D, en la que R^{4b} es ciclohexiloxi y R² es tal como se

ha definido como Fórmula I. La reacción del indol M con el reactivo de Fórmula O, en la que Y es un grupo saliente adecuado, tal como halo, preferentemente yodo, bajo condiciones estándares de Ulman (Fanta, F.E., *Chem. Rev.*, **64**, 1964:613) da como resultado indoles de Fórmula D, en la que R^{4b} es fenoxy y R² es tal como se ha definido en la Fórmula I. Las condiciones preferentes son yodobenceno en presencia de carbonato de potasio, bromuro de cobre (I) y cobre en polvo en N-metilpirrolidina a 170°C.

5

Esquema 5



30

Las reacciones que se muestran en los Esquemas 4 y 5 se podrían aplicar a indoles con el grupo en la posición 3. En algunos casos, las prácticas químicas destacadas anteriormente se tienen que modificar, por ejemplo, mediante la utilización de grupos protectores, para evitar reacciones secundarias debidas a grupos reactivos, tal como grupos reactivos unidos como sustituyentes.

35

Los presentes compuestos se pueden utilizar para distinguir receptores 5-HT₆ de otros subtipos de receptores, por ejemplo, glutamato o receptores opiáceos, dentro de una población de receptores y, en particular, distinguir entre el 5-HT₆ y otros subtipos de receptores 5-HT. Esto último se puede conseguir incubando preparaciones del receptor 5-HT₆ y uno de los otros subtipos de receptores 5-HT (por ejemplo 5-HT_{2A}) con un compuesto selectivo de 5-HT₆ de la presente invención e incubando, a continuación, la preparación resultante con un ligando del receptor de serotonina radiomarcado, por ejemplo [³H]-serotonina. Los receptores 5-HT₆ se distinguen determinando la diferencia en actividad de enlace de membrana, mostrando el receptor 5-HT₆ una menor radioactividad, es decir, una menor unión a [³H]-serotonina, respecto a los otros subtipos de receptores 5-HT.

45

Los compuestos se pueden preparar en forma marcada, tal como en forma radiomarcada, por ejemplo, marcados mediante la incorporación dentro de su estructura de ³H o ¹⁴C o mediante conjugación a ¹²⁵I. Los compuestos en forma marcada se pueden utilizar para identificar ligandos de receptores 5-HT₆ mediante técnicas comunes en la materia. Esto se puede conseguir incubando el receptor o tejido en presencia de un candidato de ligando e incubando, a continuación, la preparación resultante con una cantidad equimolar de compuesto radiomarcado de la presente invención, tal como [³H]-5-Fluoro-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol. De este modo, los ligandos de los receptores 5-HT₆ se muestran como los que no se reemplazan significativamente por el compuesto radiomarcado de la presente invención. De forma alternativa, los candidatos de ligando de receptores 5-HT₆ se pueden identificar incubando, en primer lugar, una forma radiomarcada de un compuesto de la presente invención e incubando, a continuación, la preparación resultante en presencia del candidato de ligando. Un ligando de receptor 5-HT₆ más potente desplazará, a una concentración equimolar, el compuesto radiomarcado de la presente invención.

50

Los presentes compuestos son útiles como productos farmacéuticos para el tratamiento de varias afecciones en las cuales se recomienda la utilización de un antagonista de 5-HT₆, tal como psicosis, esquizofrenia, depresión maníaca, depresión, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, Parkinsonismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington. En otro de sus aspectos, la presente invención da a conocer composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de afecciones médicas relacionadas con 5-HT₆, en el cual un compuesto de Fórmula I está presente en una cantidad eficaz para antagonizar la estimulación del receptor 5-HT₆ junto con un transportador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de afecciones médicas para las cuales se recomienda un antagonista del receptor 5-HT₆, el cual comprende la etapa de administración al paciente de una cantidad de un compuesto de Fórmula I eficaz para antagonizar la estimulación del receptor 5-HT₆, y un transportador farmacéuticamente aceptable para ello.

Para su utilización en medicina, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una composición farmacéutica estándar. Por lo tanto, la presente invención da a conocer, en otro aspecto, composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable, en una cantidad eficaz para tratar la indicación diana.

5

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, con parches, con bombas o transdermal y las composiciones farmacéuticas formuladas de este modo.

10 Los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son activas cuando se administran oralmente, se pueden formular como líquidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, o en forma sólida, tal como comprimidos, cápsulas y pastillas. Una formulación líquida consistirá, generalmente, en una suspensión o solución del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable en un transportador farmacéutico líquido adecuado, por ejemplo, etanol, glicerina, disolvente no acuoso, por ejemplo, polietilenglicol, aceites o agua con un agente en suspensión, un agente conservante, aromatizante o colorante. Una composición en forma de comprimido se puede preparar mediante cualquier transportador farmacéutico adecuado utilizado de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Entre los ejemplos de dichos transportadores se incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa. Una composición en forma de cápsula se puede preparar mediante procedimientos de encapsulación rutinarios. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo mediante transportadores estándares y, a continuación, rellenar con los mismos cápsulas duras de gelatina; de forma alternativa, se puede preparar una dispersión o suspensión mediante cualquier transportador farmacéutico, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y llenar una cápsula de gelatina blanda con la dispersión o suspensión.

25 Las composiciones parenterales habituales comprenden una solución o suspensión del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable en un transportador acuoso estéril o un aceite aceptable parenteralmente, por ejemplo, polietilenglicol, polivinil pirrolidona, lecitina, aceite de maní y aceite de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y, a continuación, reconstituir con un disolvente adecuado, justo antes de la administración.

30 De forma conveniente, las composiciones para la administración nasal se pueden formular como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol habitualmente comprenden una solución o suspensión fina de una sustancia activa, en un disolvente fisiológicamente aceptable, acuoso o no acuoso, y se presentan, habitualmente, en cantidades mono o multidosis en forma estéril en un envase sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o re-cambio para su utilización con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el envase sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario, tal como un inhalador nasal monodosis o un dispensador de aerosol equipado con una válvula 35 dosificadora que se pretende que sea eliminada tras la utilización. En los casos en los que la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido o un propelente orgánico, tal como fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

40 Entre las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual se incluyen comprimidos, pastillas, y píldoras, en los que el ingrediente activo se formula con un transportador, tal como azúcar, acacia, tragacanto o gelatina y glicerina. Las composiciones para la administración rectal se encuentran convenientemente en forma de supositorios que contienen una base de suppositorio convencional, tal como mantequilla de cacao.

45 Preferentemente, la composición se encuentra en forma de dosis unitaria, tal como un comprimido, cápsula o ampolla. Las dosificaciones unitarias adecuadas, es decir, cantidades eficaces terapéuticamente, se pueden determinar durante ensayos clínicos diseñados de forma adecuada para cada una de las afecciones para las cuales se ha recomendado la administración de un compuesto seleccionado y variarán, evidentemente, dependiendo del criterio clínico de valoración deseado. Cada unidad de dosificación para la administración oral puede contener de 0,01 a 500 mg/kg (y 50 para la administración parenteral puede contener de 0,1 a 50 mg) de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre, y se administrará en una frecuencia adecuada para los tratamientos iniciales y de mantenimiento. Para la utilización en el laboratorio, los presentes compuestos se pueden almacenar en forma empaquetada para la reconstitución y utilización.

55

Ejemplos experimentales

Ejemplo informativo 1

60 *5-Ciclohexiloxi-1H-indol*

Se añadieron trifenilfosfina (10,3 g, 39,4 mmol) y 5-hidroxi-1H-indol (5 g, 36,9 mmol) a una solución de ciclohexanol (3,7 ml, 35,7 mmol) en THF (200 ml) a 0°C. Se añadió lentamente DEAD (5,9 ml, 39,4 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 semana a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y la cromatografía “flash” (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano) dio como resultado 5-ciclohexiloxi-1H-indol (3,2 g, 40%).

Ejemplo informativo 2

5-Trifluorometoxi-1H-indol

5 Se añadió hidruro de litio y aluminio (10,4 ml, 1 M en THF, 10,4 mmol) a una solución de 5-trifluorometoxiisatina (0,8 g, 3,45 mmol) en THF a temperatura ambiente y la mezcla se mantuvo a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ con mucho cuidado, por partes, seguido de acetato de etilo. A continuación, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (2:98) para dar como resultado 5-trifluorometoxi-1H-indol (0,162 g, 23%).

10

Ejemplo informativo 3

5,7-Difluoro-1H-indol

15 Se añadió bromuro de vinilmagnesio (30 ml, 1 M en THF, 30 mmol) gota a gota, a una solución de 2,4-difluorotrobenceno (1,6 g, 10 mmol) en THF a -40°C. La mezcla se agitó durante 30 min y, a continuación, se vertió en HCl diluido con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó y se secó (Na_2SO_4). Despues de la eliminación del disolvente al vacío, el aceite residual se purificó por cromatografía en columna con EtOAc/Hexanos (2:98) para dar como resultado 2,4-difluoro-1H-indol (189 mg, 12%).

20

Ejemplo 1(a)

25 *5-Bromo-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol*

Se mezclaron 5-bromo-1H-indol (4,31 g, 22 mmol), 1-metil-4-piperidona (2,46 ml, 20 mmol) y pirrolidina (17 ml, 200 mmol) en etanol (30 ml) y se mantuvieron a reflujo durante 72 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante, recogido por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar como resultado el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,40 g, 76%). pf>230°C, descomposición.

30

Los siguientes compuestos adicionales se prepararon de forma similar:

- 35 (b) 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol: a partir de 5-fluoro-1H-indol;
- (c) 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol: a partir de 5-ciclohexiloxi-1H-indol (Ejemplo 1);
- 40 (d) 5-Cloro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol: a partir de 5-cloro-1H-indol;
- (e) 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol: a partir de 1H-indol;
- 45 (f) 6-Bromo-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol: a partir de 6-bromo-1H-indol;
- (g) 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol: (176,8 mg, 58%); a partir de 5,7-difluoroindol (Ejemplo informativo 3, 188 mg, 1,23 mmol) y N-metil-4-piperidona (153,4 mg, 1,23 mmol) con pirrolidina (875 mg, 12,3 mmol) en etanol (1,5 ml) a reflujo. pf 215-21°C, HRMS-FAB⁺ para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{F}_2$: MH^+ calc.: 249.12033; encontrado: 249.12095;
- 50 (h) 3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-1H-indol: a partir de 5-trifluorometoxi-1H-indol (Ejemplo 2);
- (i) 3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometil-1H-indol: a partir de 5-trifluorometil-1H-indol (preparado según Miyano y otros, patente JP-60204759);
- 55 (j) 6-Cloro-3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol: a partir de 6-cloro-1H-indol.

60

Ejemplo de referencia 2(a)

5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol

Se añadió paladio sobre carbón (10%, 31 mg) a una solución de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 48,4 mg, 0,16 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. La eliminación del catalizador mediante filtración a través de celita y sílice (amoníaco metanólico 2M al 20% en diclorometano) dio como resultado 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol (cuantitativo, HRMS-FAB⁺ para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$: MH^+ calculado: 313.22800; MH^+ encontrado: 313.23083).

Los siguientes compuestos adicionales se prepararon de forma similar:

- (b) 6-Cloro-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol: (0,815 g, 81%); a partir de 6-cloro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1j, 1,0 g, 4 mmol) y Pt/C al 5% (0,78 g, 0,2 mmol) en etanol bajo H₂; pf 218-24°C.
- (c) 5-Fluoro-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol: (0,64 g, 64%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 1,0 g, 4,34 mmol) y Pt/C al 5% (0,43 g, 0,4 mmol) en etanol bajo H₂; pf 158-61°C. HRMS-FAB⁺ para C₁₄H₁₇N₂F: MH⁺ calculado: 233.14540; encontrado: 233.13193.
- (d) 3-(1-Metil-4-piperidinil)-1H-indol: (0,92 g, 91%); a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1e, 1,0 g, 4,69 mmol) y Pd/C al 10% sobre carbón (0,5 g, 0,47 mmol) en etanol bajo H₂; pf 174-6°C; HRMS-FAB⁺ para C₁₄H₁₈N₂: MH⁺ calculado: 215.15483; encontrado: 215.15356.
- (e) 5-Cloro-3-(1-metil-4-piperidinil)indol: (0,89 g, 88%); a partir de 5-cloro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol (Ejemplo 1d, 1,0 g, 4 mmol) y Pt/C al 5% (0,78 g, 0,2 mmol) en metanol bajo H₂; pf 192-4°C; HRMS-FAB⁺ para C₁₄H₁₇N₂Cl: MH⁺ calculado: 249.11584; encontrado: 249.11529.

Ejemplo de referencia 3(a)

1-Benzoyl-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol

Se añadió cloruro de benzoilo (33,3 mg, 0,24 mmol) a una solución de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol (Ejemplo 1b, 49,6 mg, 0,215 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) y DMAP (5 mg) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente antes de un enfriamiento con agua y la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, amoníaco metanólico en cloroformo 2M) dio como resultado 1-benzoíl-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol (27,8 mg, 39%, HRMS-FAB⁺ para C₂₁H₂₀N₂OF: MH⁺ calculado: 335.15598; encontrado: 335.15457).

Los siguientes compuestos adicionales se prepararon de forma similar:

Ejemplo 3(b)

5-Fluoro-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (7,2 mg, 8%), a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol (Ejemplo 1b, 52,0 mg, 0,226 mmol) y cloruro de 4-metilfenilsulfonilo (48,0 mg, 0,25 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₁H₂₂N₂O₂SF: MH⁺ calculado: 385.13861; encontrado: 385.14053.

Ejemplo 4(a)

3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-fenilsulfonilindol

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (0,23 ml, 1 M en THF, 0,23 mmol) a una solución de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol (Ejemplo 1e, 25,0 mg, 0,12 mmol) en THF (1,5 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió cloruro de fenilsulfonilo (30 ul, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, previamente al enfriamiento con agua (4 gotas) y gel de sílice (~1 g). La purificación mediante tubos de extracción en fase sólida (1000 mg de sílice, eluyendo con amoníaco metanólico en diclorometano al 0-10% 2M) dio como resultado 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-fenilsulfonilindol (9,0 mg, 22%, HRMS-FAB⁺ para C₂₀H₂₀N₂O₂S: MH⁺ calculado: 353.13239; encontrado: 353.13235).

Los siguientes compuestos adicionales se prepararon de forma similar:

(b) 1-(4-Metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (9,0 mg, 20%); a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1e, 24,8 mg, 0,12 mmol) y cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo (48,2 mg, 0,23 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₁H₂₂N₂O₃S: MH⁺ calculado: 383.14294; encontrado: 383.14276.

(c) 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (9,0 mg, 21%); a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1e, 24,8 mg, 0,12 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (46,5 mg, 0,24 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₀H₁₉N₂O₂SF: MH⁺ calculado: 371.12296; encontrado: 371.12323.

(d) 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (43,8 mg, 90%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 25,0 mg, 0,108 mmol) y cloruro de 4-bromofenilsulfonilo (56,4 mg, 0,22 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₀H₁₈N₂O₂S⁺: MH⁺ calculado: 449.03348; encontrado: 449.03297.

- 5 (e) 5-Fluoro-1-(2,5-diclorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (36,5 mg, 76%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 25,3 mg, 0,110 mmol) y cloruro de 2,5-diclorofenilsulfonilo (55,6 mg, 0,23 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{20}H_{17}N_2O_2SFCl_2$: MH^+ calculado: 439.04501; encontrado: 439.04294.
- 10 (f) 1-(4-Cloro-3-nitrofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (39,1 mg, 79%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 25,4 mg, 0,110 mmol) y cloruro de 4-cloro-3-nitrofenilsulfonilo (57,6 mg, 0,22 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{20}H_{17}N_2O_4SFCl$: MH^+ calculado: 450.06906; encontrado: 450.07176.
- 15 (g) 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)indol: (34,7 mg, 76%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 25,5 mg, 0,110 mmol), cloruro de 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo (48,4 mg, 0,22 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{23}H_{25}N_2O_2SF$: MH^+ calculado: 413.16989; encontrado: 413.17396.
- 20 (h) 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)indol: (25,8 mg, 48%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 24,9 mg, 0,108 mmol), cloruro de 2,4,6-triisopropilfenilsulfonilo (68,8 mg, 0,23 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{29}H_{37}N_2O_2SF$: MH^+ calculado: 497.26379; encontrado: 497.26112.
- 25 (i) 5-Ciclohexiloxi-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (49,0 mg, 94%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 35,0 mg, 0,112 mmol) y cloruro de 4-metilfenilsulfonilo (41 mg, 0,22 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{27}H_{32}N_2O_3S$: MH^+ calculado: 465.22119; encontrado: 465.22309.
- 30 (j) 6-Bromo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (24,5 mg, 62%); a partir de 6-bromo-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1f, 25,0 mg, 0,086 mmol) y cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo (35 mg, 0,17 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{21}H_{21}N_2O_3BrS$: MH^+ calculado: 461.05344; encontrado: 461.04886.
- 35 (k) 6-Bromo-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (20,9 mg, 54%); a partir de 6-bromo-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1f, 25,1 mg, 0,086 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (35 mg, 0,18 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{20}H_{18}N_2O_2BrSF$: MH^+ calculado: 449.03348; encontrado: 449.02907.
- 40 (l) 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol: (35,9 mg, 87%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,5 mg, 0,082 mmol) y cloruro de 1-naftilsulfonilo (37,7 mg, 0,17 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{30}H_{32}N_2O_3S$: MH^+ calculado: 501.22119; encontrado: 501.21807.
- 45 (m) 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol: (37,4 mg, 92%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,2 mg, 0,081 mmol) y cloruro de 2-naftilsulfonilo (38,5 mg, 0,17 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{30}H_{32}N_2O_3S$: MH^+ calculado: 501.22119; encontrado: 501.22101.
- 50 (n) 1-(2-Bromofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (34,4 mg, 82%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 24,5 mg, 0,079 mmol) y cloruro de 2-bromofenilsulfonilo (40,2 mg, 0,16 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{26}H_{29}N_2O_3SBr$: MH^+ calculado: 529.11603; encontrado: 529.11380.
- 55 (o) 5-Ciclohexiloxi-1-(2,5-diclorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (37,3 mg, 89%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,5 mg, 0,082 mmol) y cloruro de 2,5-diclorofenilsulfonilo (42,0 mg, 0,17 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{26}H_{28}N_2O_3SCl_2$: MH^+ calculado: 519.12762; encontrado: 519.12579.
- 60 (p) 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)indol: (31,6 mg, 78%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,5 mg, 0,082 mmol) y cloruro de 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo (36,8 mg, 0,17 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{29}H_{38}N_2O_3S$: MH^+ calculado: 493.25250; encontrado: 493.25329.
- 65 (q) 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)indol: (23,3 mg, 50%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,2 mg, 0,081 mmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilfenilsulfonilo (53,7 mg, 0,18 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{35}H_{48}N_2O_3S$: MH^+ calculado: 577.34637; encontrado: 577.34710.
- (r) 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(3-nitrofenilsulfonil)indol: (38,0 mg, 96%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 24,8 mg, 0,080 mmol) y cloruro de 3-nitrofenilsulfonilo (35,3 mg, 0,159 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{26}H_{29}N_3O_5S$: MH^+ calculado: 496.19061; encontrado: 496.19042.

(s) 1-(4-Cloro-3-nitrofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (37,4 mg, 87%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,1 mg, 0,081 mmol) y cloruro de 4-cloro-3-nitrofenilsulfonilo (42,7 mg, 0,17 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₆H₂₈N₃O₅SCl: MH⁺ calculado: 530.15167; encontrado: 530.14727.

5 (t) 5-Ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(3-nitro-4-trifluorometilfenilsulfonil)indol: (33,9 mg, 75%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 24,8 mg, 0,080 mmol) y cloruro de 3-nitro-4-trifluorometilfenilsulfonilo (48,4 mg, 0,167 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₇H₂₈N₃O₅SF₃: MH⁺ calculado: 564.17798; encontrado: 564.17855.

10 (u) 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (31,4 mg, 72%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,7 mg, 0,083 mmol) y cloruro de 4-bromofenilsulfonilo (43 mg, 0,17 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₆H₂₉N₂O₃SBr: MH⁺ calculado: 529.11603; encontrado: 529.11817.

15 (v) 5-Ciclohexiloxi-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (34,8 mg, 89%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,2 mg, 0,081 mmol) y cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo (34,1 mg, 0,165 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₇H₃₂N₂O₄S: MH⁺ calculado: 481.21609; encontrado: 481.21625.

20 (w) 5-Ciclohexiloxi-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (34,0 mg, 88%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,5 mg, 0,082 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (30,8 mg, 0,16 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₆H₂₉N₂O₃SF: MH⁺ calculado: 469.19611; encontrado: 469.19626.

25 (x) 1-(4-Clorofenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (37,7 mg, 94%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,5 mg, 0,082 mmol) y cloruro de 4-clorofenilsulfonilo (35,6 mg, 0,169 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₆H₂₉N₂O₃SCl: MH⁺ calculado: 485.16656; encontrado: 485.16480.

30 (y) 1-(4-t-Butilfenilsulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (34,0 mg, 81%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1c, 25,6 mg, 0,082 mmol) y cloruro de 4-t-butilfenilsulfonilo (37,2 mg, 0,16 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₃₀H₃₈N₂O₃S: MH⁺ calculado: 507.26813; encontrado: 507.27183.

35 (z) 1-(2-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (32 mg, 53%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 30,6 mg, 0,133 mmol) y cloruro de 2-bromo-fenilsulfonilo (67,9 mg, 0,27 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₀H₁₉N₂SO₂BrF: MH⁺ calculado: 449.03348; encontrado: 449.03240.

40 (aa) 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (30 mg, 57%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (52,9 mg, 0,27 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₀H₁₉N₂O₂SF₂: MH⁺ calculado: 389.11353; encontrado: 389.11544.

45 (bb) 1-(4-Clorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (28,1 mg, 53%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 30,1 mg, 0,131 mmol) y cloruro de 4-cloro-fenilsulfonilo (55,3 mg, 0,26 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₀H₁₈N₂O₂SClF: MH⁺ calculado: 405.08998; encontrado: 405.08291.

50 (cc) 1-(4-t-Butilfenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (23,0 mg, 42%), a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 29,4 mg, 0,128 mmol) y cloruro de 4-t-butilfenilsulfonilo (59,6 mg, 0,26 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₄H₂₈N₂O₂SF: MH⁺ calculado: 427.18555; encontrado: 427.18680.

55 (dd) 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(3-nitrofenilsulfonil)indol: (31,0 mg, 56%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 30,1 mg, 0,131 mmol) y cloruro de 3-nitrofenilsulfonilo (58,1 mg, 0,26 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₀H₁₉N₃O₄SF: MH⁺ calculado: 416.10803; encontrado: 416.10631.

60 (ee) 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol: (28,2 mg, 52%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 29,4 mg, 0,128 mmol) y cloruro de 1-naftilsulfonilo (58 mg, 0,26 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₄H₂₂N₂O₂SF: MH⁺ calculado: 421.13861; encontrado: 421.14099.

65 (ff) 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol: (32,3 mg, 56%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1b, 31,4 mg, 0,136 mmol) y cloruro de 2-naftilsulfonilo (61,7 mg, 0,27 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₄H₂₂N₂O₂SF: MH⁺ calculado: 421.13861; encontrado: 421.13866.

(gg) 5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: a partir de 5-cloro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1d, 25 mg, 0,1 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (29,1 mg, 0,15 mmol). La sal HCl de éter (32,6 mg, 74%) se preparó a partir del producto crudo mediante HCl 1M en éter. pf 256-7°C, HRMS-FAB⁺ para $C_{20}H_{18}N_2O_2SClF\cdot HCl$: MH^+ calculado (-HCl): 405.08398; encontrado: 405.0797.

(hh) 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxiindol: a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-1H-indol (Ejemplo 1h, 20 mg, 0,068 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (20,8 mg, 0,11 mmol). La sal HCl (24,0 mg, 69%) se preparó a partir del producto crudo mediante HCl 1M en éter. HRMS-FAB⁺ para $C_{21}H_{18}N_2O_3SF_4\cdot HCl$: MH^+ calculado (-HCl): 455.10526; encontrado: 455.10735.

(ii) 1-(4-t-Butilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxiindol: a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-1H-indol (Ejemplo 1h, 20 mg, 0,068 mmol) y cloruro de 4-t-butilfenilsulfonilo (24,9 mg, 0,11 mmol). La sal HCl (9,4 mg, 25%) se preparó a partir del producto crudo mediante HCl 1M en éter. HRMS-FAB⁺ para $C_{25}H_{27}N_2O_3SF_3\cdot HCl$: MH^+ calculado (-HCl): 493.17728; encontrado: 493.17565.

(jj) 1-(4-Clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxiindol: a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-1H-indol (Ejemplo 1h, 20 mg, 0,068 mmol) y cloruro de 4-clorofenilsulfonilo (22,5 mg, 0,11 mmol). La sal HCl (21,8 mg, 60%) se preparó a partir del producto crudo mediante HCl 1M en éter. HRMS-FAB⁺ para $C_{21}H_{18}N_2O_3SClF_3\cdot HCl$: MH^+ calculado (-HCl): 473.07275; encontrado: 473.07154.

(kk) 1-(4-Metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxiindol: a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-1H-indol (Ejemplo 1h, 20 mg, 0,068 mmol) y cloruro de 4-metilfenilsulfonilo (20,4 mg, 0,11 mmol). La sal HCl (17,0 mg, 49%) se preparó a partir del producto crudo mediante HCl 1M en éter. HRMS-FAB⁺ para $C_{22}H_{21}N_2O_3SF_3\cdot HCl$: MH^+ calculado (-HCl): 451.13031; encontrado: 451.12820.

(ll) 1-(4-Metoxilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxiindol: a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-1H-indol (Ejemplo 1h, 20 mg, 0,068 mmol) y cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo (22,1 mg, 0,11 mmol). La sal HCl (15,8 mg, 44%) se preparó a partir del producto crudo mediante HCl 1M en éter. HRMS-FAB⁺ para $C_{22}H_{21}N_2O_4SF_3\cdot HCl$: MH^+ calculado (-HCl): 467.12524; encontrado: 467.12526.

(mm) Clorhidrato de 1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol: (15,0 mg, 44%); a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometil-1H-indol (Ejemplo 1i, 20 mg, 0,071 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (20,8 mg, 0,107 mol). HRMS-FAB⁺ para $C_{21}H_{18}N_2O_2SF_4\cdot HCl$: MH^+ calculado (-HCl): 439.11035; encontrado: 439.10807.

(nn) Clorhidrato de 1-(4-t-butilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol: (8,7 mg, 24%); a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometil-1H-indol (Ejemplo 1i, 20 mg, 0,071 mmol) y cloruro de 4-t-butilfenilsulfonilo (24,9 mg, 0,11 mmol). HRMS-FAB⁺ para $C_{25}H_{27}N_2O_2SF_3\cdot HCl$: MH^+ calculado (-HCl): 477.18237; encontrado: 477.18134.

(oo) Clorhidrato de 1-(4-clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol: (11,5 mg, 33%); a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometil-1H-indol (Ejemplo 1i, 20 mg, 0,071 mmol) y cloruro de 4-clorofenilsulfonilo (22,5 mg, 0,11 mmol). HRMS-FAB⁺ para $C_{21}H_{18}ClF_3N_2O_2S\cdot HCl$: MH^+ calculado (-HCl): 455.08078; encontrado: 455.08266.

(pp) Clorhidrato de 1-(4-metoxilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol: (22,2 mg, 69%); a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometil-1H-indol (Ejemplo 1i, 20 mg, 0,071 mmol) y cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo (22,1 mg, 0,107 mmol). HRMS-FAB⁺ para $C_{22}H_{21}N_2O_3SF_3\cdot HCl$: MH^+ calculado: 451.13031; encontrado: 451.13007.

(qq) Clorhidrato de 1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol: (14,8 mg, 48%) a partir de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometil-1H-indol (Ejemplo 1i, 20 mg, 0,071 mmol) y cloruro de 4-metilfenilsulfonilo (20,4 mg, 0,107 mmol). HRMS-FAB⁺ para $C_{22}H_{21}N_2O_2SF_3\cdot HCl$: MH^+ calculado: 435.13524; encontrado: 435.13700.

(rr) 5-Ciclohexiloxi-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol: (12,0 mg, 51%); a partir de 5-ciclohexiloxi-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol (Ejemplo 2a, 15,7 mg, 0,05 mmol) y cloruro de 4-metilfenilsulfonilo (50 mg, 0,26 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{27}H_{34}N_2O_3S$: MH^+ calculado: 467.23685; encontrado: 467.23882.

(ss) 5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol: (18,4 mg, 45%); a partir de 5-cloro-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol (Ejemplo 2e, 25 mg, 0,1 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (29,2 mg, 0,15 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{20}H_{20}N_2O_2SClF$: MH^+ calculado: 407.09964; encontrado: 407.09685.

(tt) 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol: (17,0 mg, 46%); a partir de 3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol (Ejemplo 2d, 21,5 mg, 0,1 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (29,2 mg, 0,15 mmol); HRMS-FAB⁺ para $C_{20}H_{21}N_2O_2SF$: MH^+ calculado: 373.13861; encontrado: 373.13669.

(uu) 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-6-cloro-3-(1-metil-4-piperidinil)indol: (26,8 mg, 65%); a partir de 6-cloro-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol (Ejemplo 2b, 25 mg, 0,10 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (29,2 mg, 0,15 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₀H₂₀N₂O₂SClF: MH⁺ calculado: 407.09964; encontrado: 407.09929.

5 (vv) 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-4-piperidinil)indol: (22,6 mg, 58%); a partir de 5-fluoro-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol (Ejemplo 2c, 25 mg, 0,1 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (29,2 mg, 0,15 mmol); HRMS-FAB⁺ para C₂₀H₂₀N₂O₂SF₂: MH⁺ calculado: 391.12918; encontrado: 391.12926.

10 (ww) 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(4-metilfenilsulfonil)indol: (8,8 mg, 54%); a partir de 5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1g, 10 mg, 0,04 mmol) y cloruro de 4-metilfenilsulfonilo (11,4 mg, 0,06 mmol) con NaN(TMS)₂ 1 M (60 μ l, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml) a TA.

15 (xx) 5,7-Difluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (7,6 mg, 46,4%); a partir de 5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1g, 10 mg, 0,04 mmol) y cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (11,7 mg, 0,06 mmol) con NaN(TMS)₂ 1 M (60 μ l, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml) a TA.

20 (yy) 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol: (8,7 mg, 48%); a partir de 5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1g, 10 mg, 0,04 mmol) y cloruro de 4-bromofenilsulfonilo (15,3 mg, 0,06 mmol) con NaN(TMS)₂ 1 M (60 μ l, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml) a TA.

25 (zz) 1-(4-Clorofenilsulfonil)-5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol: (6,7 mg, 39%); a partir de 5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1g, 10 mg, 0,04 mmol) y cloruro de 4-clorofenilsulfonilo (12,7 mg, 0,06 mmol) con NaN(TMS)₂ 1 M (60 μ l, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml) a TA.

30 (aaa) 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol: (9,2 mg, 52%); a partir de 5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1g, 10 mg, 0,04 mmol) y cloruro de 1-nafta-lensulfonilo (13,6 mg, 0,06 mmol) con NaN(TMS)₂ 1 M (60 μ l, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml) a TA.

35 (bbb) 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol: (5,1 mg, 29%); a partir de 5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1g, 10 mg, 0,04 mmol) y cloruro de 2-nafta-lensulfonilo (13,6 mg, 0,06 mmol) con NaN(TMS)₂ 1 M (60 μ l, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml) a TA.

(ccc) 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenil)sulfonilindol: (5,7 mg, 33%); a partir de 5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (Ejemplo 1g, 10 mg, 0,04 mmol) y cloruro de 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo (13,1 mg, 0,06 mmol) con NaN(TMS)₂ 1 M (60 μ l, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml).

Ejemplo 5

40 Afinidad de Unión por el Receptor 5-HT₆

Todos los compuestos de la presente invención se evaluaron mediante tipos de células receptoras específicamente al receptor 5-HT₆ (para la clonación y caracterización del receptor 5-HT₆ humano, ver Kohen y otros, J. Neurochemistry, 66, 1996: 47-56). El protocolo de ensayo, en general, implica la incubación de las membranas preparadas a partir de células que expresan el receptor 5-HT₆ con ³H-LSD. Se incubaron niveles crecientes del compuesto de prueba con el radioligando y los homogenatos de membrana preparados a partir de las células recombinantes. Después de 60 minutos de incubación a 37°C, la incubación se terminó mediante filtración al vacío. Los filtros se lavaron con una solución tampón y se recontó la radioactividad de los filtros mediante espectrometría de escintilación líquida. La afinidad del compuesto de prueba por el receptor 5-HT₆ se determinó mediante un análisis asistido por ordenador de los datos y la determinación de la cantidad de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la unión del radioligando al receptor. Se evaluaron concentraciones del compuesto de prueba que oscilaron desde 10⁻¹¹ M hasta 10⁻⁵ M. Para comparar, se utilizó como patrón la afinidad de la clozapina por el receptor 5-HT₆ (Ki ~ 3 nm). Todos los compuestos de la presente invención mostraron afinidad por el receptor 5-HT₆ humano, con unas Ki no superiores a 1000 nM. Los compuestos preferentes, los de los ejemplos 3b, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4i, 4k, 4z, 4aa, 4bb, 4ee, 4gg, 4jj, 4kk, 4qq, 4ww, 4yy, 4zz, 4aaa y 4bbb, mostraron unas Ki no superiores a 50 nM. Los compuestos particularmente preferentes, los de los ejemplos 3b, 4a, 4c, 4z, 4aa, 4bb, 4ee, 4gg, 4jj, 4kk, 4ww, 4yy, 4zz, 4aaa y 4bbb, mostraron unas Ki no superiores a 5 nM. Los compuestos de la presente invención también se unen al receptor 5-HT₆ humano de forma selectiva, con respecto a los receptores humanos 5-HT_{2C} y 5-HT₇. Es decir, los compuestos de la presente invención se unieron al receptor 5-HT₆ humano, como mínimo, con una afinidad 2 veces superior, con respecto a los receptores humanos 5-HT_{2C} y 5-HT₇. Los compuestos preferentes, por ejemplo, los de los ejemplos 3b, 4i, 4z, 4bb, 4ee, 4ff se unieron al receptor 5-HT₆ humano, como mínimo, con una afinidad 60 veces superior, con respecto a los receptores humanos 5-HT_{2C} y 5-HT₇. Los compuestos más preferentes, por ejemplo, los del ejemplo 4ee, se unieron al receptor 5-HT₆ humano, como mínimo, con una afinidad 300 veces superior, con respecto a los receptores humanos 5-HT_{2C} y 5-HT₇.

Ejemplo 6

Efecto de los Compuestos sobre la Respuesta al AMPc de los Receptores 5-HT₆ Humanos

5 La propiedad antagonista (o agonista) de los compuestos por los receptores 5-HT₆ humanos se determinó evaluando su efecto sobre la acumulación de AMPc en células HEK293 transfectadas establemente.

10 La unión de un agonista al receptor 5-HT₆ humano conducirá a un incremento en la actividad adenil ciclase. Un compuesto que es un agonista mostrará un incremento en la producción de AMPc y un compuesto que es un antagonista bloqueará el efecto agonista.

15 *Ensayo Celular:* Los receptores 5-HT₆ humanos se clonaron y se expresaron establemente en células HEK293. Estas células se colocaron en placas de 6 pocillos en un medio DMEM/F12 con un 10% de suero de ternero fetal (FCS) y se incubaron 500 µg/ml de G418 a 37°C en un incubador de CO₂. Las células se dejaron crecer hasta un 70%, aproximadamente, de confluencia, previamente al inicio del experimento.

20 El día del experimento, el medio de cultivo se eliminó, y las células se lavaron una vez con medio libre de suero (SFM). Se añadieron dos ml de medio SFM+IBMX y se incubaron a 37°C durante 10 min. Los medios se eliminaron y se añadieron a los pocillos adecuados el medio SFM+IBMX fresco, que contenía diversos compuestos, y serotonina 1 µM (como antagonista) y se incubaron durante 30 min. Despues de la incubación, los medios se eliminaron y las células se lavaron una vez con 1 ml de PBS (tampón fosfato salino). Cada pocillo se trató con 1 ml de etanol al 95% frío y EDTA 5 mM (2:1) a 4°C durante 1 hora. A continuación las células se rasparon y se transfirieron a tubos Eppendorf. Los tubos se centrifugaron durante 5 min a 4°C, y los sobrenadantes se almacenaron a 4°C hasta su ensayo.

25 *Medida de AMPc:* El contenido en AMPc se determinó mediante EIA (Immunoensayo enzimático) mediante el kit EIA de AMPc de Amersham Biotrak (Amersham RPN 225). El procedimiento utilizado es tal como se describe para el kit. Brevemente, el AMPc se determina mediante la competición entre AMPc no marcado y una cantidad fija de AMPc marcado con peroxidasa por los sitios de unión sobre anticuerpos anti-AMPc. El anticuerpo se inmobiliza sobre pocillos de microtitulación de poliestireno prerrrecubiertos con un segundo anticuerpo. La reacción se empieza con la adición de 50 µl de AMPc marcado con peroxidasa a la muestra (100 ml) preincubada con el antisuero (100 ml) durante 2 horas a 4°C. Despues de una hora de incubación a 4°C, el ligando no unido se separa mediante un simple procedimiento de lavado. A continuación, se añade un sustrato de enzima, tetrametilbencidina (TMB), y se incuba a temperatura ambiente durante 60 min. La reacción se para mediante la adición de 100 ml de ácido sulfúrico 1,0 M y el color resultante se lee mediante un espectrofotómetro de placas de microtitulación a 450 nm en 30 minutos.

30 35 Se encontró que todos los compuestos de la presente invención que se evaluaron en los ensayos anteriores eran antagonistas. La eficacia de los compuestos de la presente invención como antagonistas se expresa como un EC₅₀, que es la concentración que provoca el 50% de la inhibición de la respuesta del AMPc estimulada por serotonina.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

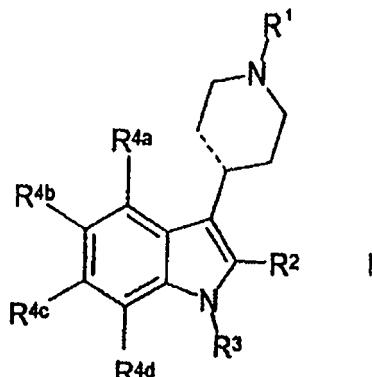
1. Compuesto, según la Fórmula I, y sales, solvatos o hidratos del mismo:

5

10

15

20



en la que:

25 R^1 se selecciona del grupo que comprende H y alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona del grupo que comprende H, alquilo C_{1-4} y bencilo;

— representa un enlace simple o doble;

30 R^3 es SO_2R^5 ;

R^{4a} se selecciona del grupo que comprende H, OH, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

35 R^{4b} se selecciona del grupo que comprende H, hidroxi, halo, cicloalquiloxi C_{3-7} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , bencilo, fenoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y vinilo;

R^{4c} se selecciona del grupo que comprende H, OH, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

40 R^{4d} se selecciona del grupo que comprende H, OH, halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ; y

45 R^5 se selecciona del grupo que comprende fenilo, piridilo, tienilo, quinolinilo y naftilo, los cuales están sustituidos, opcionalmente, con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, 1-2-metilendioxo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alcoxicarbonilo C_{1-4} y tioalquilo C_{1-4} .

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R^1 es metilo.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R^2 es H.

50 4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R^5 se selecciona del grupo que comprende fenilo, naftilo y tienilo, todos los cuales están sustituidos, opcionalmente, con 1-3 grupos seleccionados, independientemente, entre metilo, metoxi, halo, trifluorometilo y 1-2-metilendioxo.

55 5. Compuesto, según la reivindicación 4, en el que R^5 se selecciona del grupo que comprende naftilo y fenilo, sustituidos, opcionalmente, con 1-3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre cloro, bromo, fluoro, nitro, metilo y metoxi.

60 6. Compuesto, según la reivindicación 5, en el que R^5 se selecciona del grupo que comprende 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 1-naftilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 4-metoxifenilo y 4-metilfenilo.

65 7. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R^{4a} , R^{4c} y R^{4d} son H y R^{4b} se selecciona entre H, halo, metilo, trifluorometilo y metoxi.

8. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R^{4b} y R^{4d} son halo.

65 9. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que — representa un enlace doble.

ES 2 291 024 T4

10. Compuesto, según la reivindicación 1, el cual se selecciona entre:

5-Fluoro-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5 1-(4-Metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

10 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5-Fluoro-1-(2,5-diclorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

15 1-(4-Cloro-3-nitrofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)indol;

20 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)indol;

5-Ciclohexiloxi-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

25 Clorhidrato de 1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;

Clorhidrato de 1-(4-t-butilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;

Clorhidrato de 1-(4-clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;

Clorhidrato de 1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;

Clorhidrato de 1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;

30 5-Ciclohexiloxi-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;

5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;

35 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;

1-(4-Fluorofenilsulfonil)-6-cloro-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;

40 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-4-piperidinil)indol;

5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(4-metilfenilsulfonil)indol;

5,7-Difluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

45 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Clorofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

50 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;

5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol; y

5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2,4,6-trimetilfenil)sulfonilindol.

55 11. Compuesto, según la reivindicación 1, el cual se selecciona entre:

5-Fluoro-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

60 1-(4-Metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

65 5-Fluoro-1-(2,5-diclorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;

1-(4-Clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxiindol;
1-(4-Metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxiindol;
5 Clorhidrato de 1-(4-clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
Clorhidrato de 1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
10 Clorhidrato de 1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometilindol;
5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(4-metilfenilsulfonil)indol;
15 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
1-(4-Clorofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
20 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol; y
5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol.

12. Comuesto, según la reivindicación 1, el cual se selecciona entre:

5-Fluoro-1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
25 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
1-(2-Bromofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
30 1-(4-Fluorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
1-(4-Clorofenilsulfonil)-5-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
35 5-Fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol;
5-Cloro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
1-(4-Clorofenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
40 1-(4-Metilfenilsulfonil)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-trifluorometoxi-indol;
5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(4-metilfenilsulfonil)indol;
45 1-(4-Bromofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
1-(4-Clorofenilsulfonil)-5,7-difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)indol;
5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(1-naftilsulfonil)indol; y
50 5,7-Difluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-(2-naftilsulfonil)indol.

13. Utilización del compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central.

55 14. Utilización, según la reivindicación 13, en la que los trastornos del sistema nervioso central son psicosis, esquizofrenia, depresión maníaca, depresión, Parkinsonismo, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Huntington.