



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 310 243**

(51) Int. Cl.:

**C07D 209/14** (2006.01)

**C07D 209/18** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 209/12** (2006.01)

**A61K 31/4045** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03735970 .0**

(96) Fecha de presentación : **05.06.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1581492**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

(54)

Título: **Indoles N-aril-3-sulfonil sustituidos que tienen afinidad por receptores de serotonina, proceso para su preparación y composición farmacéutica que los contiene.**

(30)

Prioridad: **28.11.2002 IN MA0884/02**

(73)

Titular/es: **Suven Life Sciences Limited  
Serene Chambers, Road No. 7, Banjara Hills  
Hyderabad 500 034 (Andra Pradesh), IN**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.01.2009**

(72)

Inventor/es: **Ramakrishna, Venkata Satya Nirogi;  
Shirsath, Vikas Shreekrishna;  
Kambhampati, Rama Sastri;  
Rao, Venkata, Satya Veerabhadra Vadlamudi y  
Jasti, Venkateswarlu**

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.01.2009**

(74)

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 310 243 T3

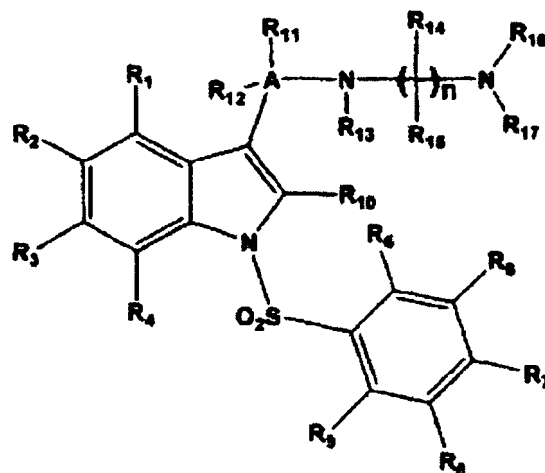
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 N-aril-3-sulfonil sustituidos que tienen afinidad por receptores de serotonina, proceso para su preparación y composición farmacéutica que los contiene.

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosos indoles N-aril-3-sulfonil sustituidos de la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen y uso de estos compuestos en medicina, medicamentos que los contienen y sus usos como agentes de diagnóstico.



Fórmula General (I)

La presente invención también se refiere al proceso para preparar los compuestos de fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

Los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención son ligandos 5-HT (Serotonina) e.g. agonistas o antagonistas. Así, compuestos de fórmula general (I) de esta invención son útiles para tratar enfermedades donde es deseable la modulación de la actividad de la 5-HT (Serotonina). Específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de psicosis, parafrenia, depresión psicótica, manía, esquizofrenia, desórdenes esquizofreniformes, ansiedad, dolor de cabeza por migraña, depresión, adicción a drogas, desórdenes convulsivos, desórdenes de la personalidad, hipertensión, autismo, síndrome de estrés postraumático, alcoholismo, ataques de pánico, desórdenes obsesivo-compulsivos y desórdenes del sueño. Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención son también útiles para tratar síntomas psicóticos, afectivos, vegetativos y psicomotores de la esquizofrenia y los efectos colaterales motores extrapiramidales de otros fármacos antipsicóticos.

Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención son también útiles para tratar desórdenes neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y complicaciones de Huntington y vómito inducido por la quimioterapia. Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención son también útiles en la modulación de comportamientos de ingesta y por lo tanto son útiles en la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas con el exceso de peso.

### Antecedentes de la invención

Muchas enfermedades del sistema nervioso central son influenciadas por los sistemas neurotransmisores adrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico. La serotonina ha sido implicada en un buen número de enfermedades y condiciones relacionados con el sueño, la ingesta, la percepción del dolor, el control de la temperatura del cuerpo, depresión, ansiedad, esquizofrenia y otros estados corporales. (Referencias: Fuller, R. W., *Drugs Acting on Serotonergic Neuronal Systems, Biology of Serotonergic Transmission*, John Wiley & Sons Ltd. (1982), 221-247; Boullin D. J., *Serotonin in Mental abnormalities* (1978), 1, 316; Barchas J. *et al.*, *Serotonin and Behavior* (1973)). La serotonina también juega un papel importante en los sistemas periféricos, tales como el sistema gastrointestinal, donde se ha encontrado que ejerce una mediación en una variedad de efectos contráctiles, secretorios y electrofisiológicos.

Debido a la amplia distribución de la serotonina en el cuerpo, hay mucho interés y utilización, con respecto a los fármacos que afectan los sistemas serotoninérgicos. En particular, se prefieren los compuestos que tienen agonismo

y/o antagonismo específico por el receptor para el tratamiento de un amplio rango de desórdenes, incluyendo ansiedad, depresión, hipertensión, migraña, obesidad, desórdenes compulsivos, esquizofrenia, autismo, desórdenes neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y complicaciones de Huntington y vómito inducido por la quimioterapia (Referencias: Gershon M. D. *et al.*, The peripheral actions of 5-Hidroxitriptamina (1989), 246; Saxena P. R. *et al.*, Journal of Cardiovascular Pharmacology (1990), supplement 7, 15).

Las principales clases de receptores de serotonina (5-HT1-7) contienen catorce receptores separados que han sido formalmente clasificados (Referencias: Glennon *et al.*, Neuroscience and Behavioral Reviews (1990), 14, 35 and Hoyer D. *et al.*, Pharmacol. Rev. (1994), 46, 157-203). Información descubierta recientemente concerniente a la identidad sub-tipo, distribución, estructura y función, sugiere que es posible identificar novedosos agentes específicos sub-tipo que tienen perfiles terapéuticos mejorados con menos efectos colaterales. El receptor 5-HT6 fue identificado en 1993 (Referencias: Monsma *et al.*, Mol. Pharmacol. (1993), 43, 320-327 y Ruat M. *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Com. (1993), 193, 269-276). Varios antidepresivos y antipsicóticos atípicos se enlazan al receptor 5-HT6 con gran afinidad y este enlazamiento puede ser un factor en sus perfiles de actividades (Referencias: Roth *et al.*, J. Pharm. Exp. Therapeut. (1994), 268, 1403-1410; Sleight *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents (1998), 8, 1217-1224; Bourson *et al.*, Brit. J. Pharmacol. (1998), 125, 1562-1566; Boess *et al.*, Mol. Pharmacol., 1998, 54, 577-583; Sleight *et al.*, Brit. J. Pharmacol. (1998), 124, 556-562). Además, el receptor 5-HT6 ha sido relacionado con estados generalizados de estrés y ansiedad (Referencia: Yoshioka *et al.*, Life Sciences (1998), 17/18, 1473-1477). Juntos, estos estudios y observaciones sugieren que aquellos compuestos que antagonizan con el receptor 5-HT6 serán útiles en el tratamiento de diversos desórdenes del sistema nervioso central.

La Patente de los Estados Unidos No. 4,839,377 y la Patente de los Estados Unidos No. 4,855,314 se refieren a 3-aminoalquil indoles 5-sustituídos. Se dice que los compuestos son útiles para el tratamiento de la migraña.

La Patente Británica 2,035,310 se refiere a 3-aminoalquil-1H-indol-5-tioamidas y carboxamidas. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de la hipertensión, enfermedad de Raymond y migraña.

La Publicación de Patente Europea 303,506 se refiere a 1H-indoles-3-polihidropiridil-5-sustituídos. Se dice que los compuestos actividad agonistas hacia el receptor 5-HT1 y vasoconstrictora y que son útiles en el tratamiento de la migraña. La Publicación de Patente Europea 354,777 se refiere a derivados de N-piperidiniloindoliloetil-alcano sulfonamida. Los compuestos se dice que son agonistas de receptor 5-HT1 y tienen actividad vasoconstrictora y son útiles en el tratamiento del dolor cefálico.

La Publicación de Patente Europea 438,230, se refiere a compuestos indol-sustituídos heteroaromáticos de cinco miembros. Se dice que los compuestos tienen actividad agonista "similar a 5-HT1" y son útiles en el tratamiento de migraña y otros desórdenes para los cuales está indicado un agonista selectivo de estos receptores.

La Publicación de Patente Europea 313,397 se refiere a derivados 5-heterocíclicos de indol. Los compuestos se dice que tienen propiedades excepcionales para el tratamiento y profilaxis de migraña, dolor de cabeza en racimo y dolor de cabeza con desórdenes vasculares. También se dice que estos compuestos tienen agonismo excepcional por un receptor "similar a 5-HT1".

La Publicación de Patente Internacional WO 91/18897, se refiere a derivados 5-heterocíclicos de indol. Los compuestos se dice que tienen propiedades excepcionales para el tratamiento y profilaxis de migraña, dolor de cabeza en racimo, y dolor de cabeza con desórdenes vasculares. Estos compuestos se dice también que tienen exceptional "agonismo para un receptor "similar a 5-HT1".

La Publicación de Patente Europea 457,701 se refiere a derivados de ariloxi amina en cuanto a que tienen alta afinidad por receptores de serotonina 5-HT1D. Estos compuestos se indican como útiles para tratar enfermedades relacionadas con disfunción del receptor de serotonina, por ejemplo, migraña.

La Publicación de Patente Europea 497,512 A2, se refiere a una clase de derivados de imidazol, triazol y tetrazol que son agonistas selectivos para receptores "similares a 5-HT1". Estos compuestos son indicados como útiles para tratar migraña y desórdenes asociados.

La Publicación de Patente Internacional WO 93/00086, describe una serie de derivados de tetrahydrocarbazol, como agonistas del receptor 5-HT1, útiles para el tratamiento de migraña y condiciones relacionadas.

La Publicación de Patente Internacional. WO 93/23396, se refiere a derivados de imidazol y triazol fusionados como agonistas del receptor 5-HT1, para el tratamiento de migraña y otros desórdenes.

Schoeffter P. *et al.* se refieren a 4-{4-[4-(1,3-trioxo-2H-1,2-benzisotiazol-2-il)butilo]-1-piperazinilo} 1H-indol-3-carboxilato de metilo como un antagonista selectivo para el receptor 5-HT1A en sus artículos "SDZ216-525, a selective and potent 5-HT1A receptor antagonist" European Journal of Pharmacology, 244, 251-257 (1993).

La Publicación de Patente Internacional WO 94/06769, se refiere a derivados de 4-piperazin-benzotiofeno 2-sustituídos que son agentes receptores de serotonina 5-HT1A y 5-HT1D útiles para el tratamiento de ansiedad, depresión, migraña, derrame cerebral, angina e hipertensión.

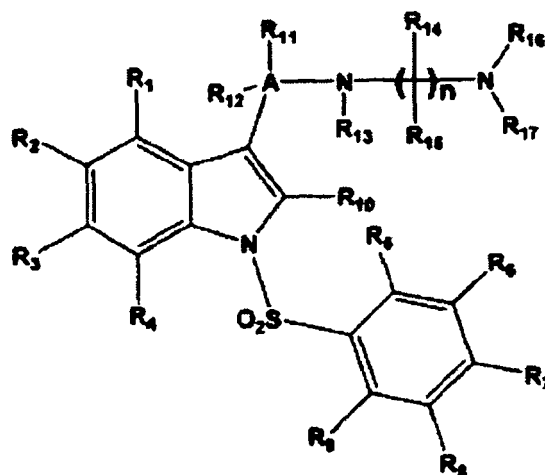
La Publicación de Patente Internacional WO 92/13856, se refiere a derivados 5-heteroilo de indol y los califica como útiles psicoterapéuticos y potentes agonistas de serotonina (5-HT1) agonistas y sus usos en el tratamiento de migraña y otros desórdenes.

La Publicación de Patente Internacional WO 96/03400, se refiere a derivados de 4-indol y sus usos en el tratamiento o prevención de desórdenes facilitados por una neurotransmisión serotoninérgica mejorada.

Russell *et al* se refieren al uso de N1-arilsulfonilotriptaminas como ligandos del receptor de serotonina humano 5-HT6, y muestra que el análogo 5-metoxi-1-bencenosulfonilo tiene una alta afinidad por el receptor y muestra buena actividad en la prueba de espasmo de cabeza indicado por mescalina centralmente mediado con el 5-HT2A, en su artículo en J. Med. Chem. 2001, 44, 3881-3895.

### Resumen de la invención

La presente invención se refiere a novedosos indoles N-aril-3-sulfonil sustituidos de la formula general (I),



Fórmula Genral (I)

sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables,

donde A puede ser -CH<sub>2</sub>-, y R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, se refieren a sustituciones sobre el carbono;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> pueden ser los mismos o diferentes y cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, oxo, tio, perhaloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquenilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquinilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxi, ciclo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxi, arilo ariloxi, aralquilo, aralcoxi, acil, aciloxi, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquilamino, alcoxicarboniloamino, ariloxicarboniloamino, aralquilocarboniloamino, alquilamidino, alquilguanidino, dialquilguanidino lineales o ramificados, ácido carboxílico y sus derivados, ácidos sulfónicos y sus derivados, R<sub>13</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> pueden ser los mismos o diferentes y cada uno independientemente representan hidrógeno, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquenilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquinilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, arilo aralquilo, heteroarilo heterocicliloalquil lineales o ramificados; opcionalmente R<sub>13</sub> junto con bien sea R<sub>16</sub> o R<sub>17</sub> y los dos átomos de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros, que puede estar sustituido adicionalmente con R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub>, y puede tener uno, dos o tres dobles enlaces;

“n” es un entero que varía desde 1 a 4, donde las cadenas de carbono que “n” representa pueden ser lineales o ramificadas.

Lista parcial de tales compuestos de fórmula general (I) son los siguientes:

1-Bencenosulfonil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;

1-(4-Metilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;

## ES 2 310 243 T3

- 1-(4-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;  
1-(4-Fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;  
5 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;  
1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;  
1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;  
10 1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol sal de clorhidrato;  
1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;  
15 4,5,6-Tricloro-1-bencenosulfonil 3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
4,5,6-Tricloro-1-(4-metilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
1-(4-Bromobencenosulfonil)-4,5,6-tricloro-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
20 4,5,6-Tricloro-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
1-(2-Bromobencenosulfonil)-4,5,6-tricloro-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
25 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-4,5,6-tricloro-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
1-Bencenosulfonil-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
1-(4-Metilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
30 1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
35 1-(2-Bromobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;  
40 1-(4-metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
45 5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;  
5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de maleato;  
50 5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de citrato;  
5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
55 5-Bromo-1-(bencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
5-Bromo-1-(4-metilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
5-Bromo-1-(4-bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
60 5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
5-Bromo-1-(2-bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
65 5-Bromo-1-(2-bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;  
5-Bromo-1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

## ES 2 310 243 T3

4-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 4-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 5 4-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 (1-Bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 [1-(4-Metilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 10 [1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 [1-(2-Bromobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 15 [1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 (1-Bencenosulfonil-5-nitro-1H-indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 [1-(4-Metilobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 20 [1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 [1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 25 [1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 [1-(2-Bromobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 [1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 30 [1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il) metanona;  
 1-Bencenosulfonil 3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 35 1-(4-Metilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(4-Fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(4-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 40 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 45 1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;  
 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;  
 50 1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-5-cloro-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 55 5-Cloro-1-(4-fluorobencenosulfonil)-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-cloro-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 5-Cloro-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 60 1-Bencenosulfonil-5-cloro-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 5-Cloro-1-(4-metilobencenosulfonil)-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 65 1-(Bencenosulfonil)-5-fluoro-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 5-Fluoro-1-(4-metilobencenosulfonil)-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

## ES 2 310 243 T3

- 1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-cloro-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(2-Bromobencenosulfonil)-5-ciano-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 5 5-Ciano-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 5-Ciano-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 10 1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-ciano-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 5-Ciano-1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- N-(1-(4-Fluorobencenosulfonil)-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina;
- 15 N-(1-(4-Fluorobencenosulfonil)-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina sal de clorhidrato;
- N-(1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-bromo-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina;
- 20 N-(1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-bromo-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina sal de clorhidrato;
- N-(5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina;
- N-(1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina;
- 25 N-(1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina sal de clorhidrato;
- N-(1-(2-Bromobencenosulfonil)-5-bromo-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina;
- 30 1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-(3-clorobenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 35 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 40 5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 45 1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;
- 50 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 55 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 60 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(Bencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 65 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-2-[1,4]Diazepan-1-ilmetil-1H-indol;
- (R,S) 1-(1-Bencenosulfoniloindol-3-il)-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;

## ES 2 310 243 T3

(R) 1-(1-Bencenosulfoniloindol-3-il)-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 (S) 1-(1-Bencenosulfoniloindol-3-il)-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 5 (R,S) 1-[1-(4-Metilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 (R) 1-[1-(4-Metilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 10 (S) 1-[1-(4-Metilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 (R,S) 1-[1-(4-Metoxilbencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 (R) 1-[1-(4-Metoxilbencenosulfonil) indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 15 (S) 1-[1-(4-Metoxilbencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 (R,S) 1-[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 (R) 1-[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 20 (S) 1-[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;  
 1-(4-Fluorobencenosulfonil)-1H-indol-3-ácido carboxílico N-(N',N'-dimetiloaminoetil)-N-metiloamida;  
 25 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ácido carboxílico N-(N',N'-dimetiloaminoetil)-N-metiloamida;  
 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ácido carboxílico N-(N',N'-dimetiloaminoetil)-N-metiloamida;  
 (R,S)  $\alpha$ -[1-(4-Metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;  
 30 (R)  $\alpha$ -[1-(4-Metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;  
 (S)  $\alpha$ -[1-(4-Metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;  
 35 (R,S)  $\alpha$ -[1-(Bencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;  
 (R)  $\alpha$ -[1-(Bencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;  
 (S)  $\alpha$ -[1-(Bencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;  
 40 (R,S)  $\alpha$ -[1-(4-isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)-acetonitrilo;  
 (R)  $\alpha$ -[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)-acetonitrilo;  
 45 (S)  $\alpha$ -[1-(4-Isopropilobencenosuffonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)-acetonitrilo;  
 1-(Bencenosulfonil)-3-(4-(benzilooxycarbonil)-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(Bencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 50 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol  
 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol  
 55 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol  
 5-Bromo-1-(bencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol  
 60 5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol  
 5-Bromo-1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol  
 65 1-[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan  
 1-[1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan



## ES 2 310 243 T3

1-[[1-(4-metilobencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

1-[[5-Bromo-1-(4-Metoxibencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

1-[[5-Bromo-1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

1-[[5-Bromo-1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

1-[[5-Bromo-1-(4-metilobencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

y sus isómeros, polímeros, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención son útiles en el tratamiento y/ o profilaxis de una condición donde es deseable la modulación de la actividad del 5-HT.

La presente invención provee el uso de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con lo anterior, para la manufactura de medicamentos para uso potencial en el tratamiento y/ o profilaxis de ciertos desórdenes CNS tales como, ansiedad, depresión, desórdenes convulsivos, desórdenes obsesivo-compulsivos, dolor de cabeza por migraña, desórdenes de la memoria cognitiva, e.g. Enfermedad de Alzheimer y deterioros cognitivos relacionados con la edad, ADHD (Desorden de Atención Deficiente/Síndrome de Hiperactividad), desórdenes de la personalidad, psicosis, parafrenia, depresión psicótica, manía, esquizofrenia, desórdenes esquizofreniformes, abandono del uso de drogas tales como la cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, ataques de pánico, desórdenes del sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo circadiano), y también desórdenes asociados con trauma espinal y/o lesiones en la cabeza tales como hidrocefalia. Se espera adicionalmente que compuestos de la invención sean de uso en el tratamiento de la incapacidad cognitiva media y otros desórdenes neurodegenerativos como Enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y enfermedad de Huntington.

Se espera también que los compuestos de la invención sean de uso en el tratamiento de ciertos desórdenes GI (Gastrointestinales) tales como IBS (síndrome de intestino irritable) o émesis inducida por quimioterapia.

Se espera también que los compuestos de la invención sean de uso en la modulación del comportamiento de ingesta, pudiendo también ser usados estos compuestos para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con el exceso de peso.

La presente invención provee un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal que sufra de ciertos desórdenes CNS tales como, ansiedad, depresión, desórdenes convulsivos, desórdenes obsesivo-compulsivos, dolor de cabeza por migraña, desórdenes de la memoria cognitiva e.g. Enfermedad de Alzheimer y deterioros cognitivos relacionados con la edad, ADHD (Desorden de Atención Deficiente/Síndrome de Hiperactividad), desórdenes de la personalidad, psicosis, parafrenia, depresión psicótica, manía, esquizofrenia, desórdenes esquizofreniformes, abandono del uso de drogas tales como la cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, ataques de pánico, desórdenes del sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo circadiano), y también desórdenes asociados con trauma espinal y/o lesiones en la cabeza tales como hidrocefalia. Se espera adicionalmente que compuestos de la invención sean de uso en el tratamiento de la incapacidad cognitiva media y otros desórdenes neurodegenerativos como Enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y enfermedad de Huntington.

La presente invención también provee un método para modular la función del receptor 5-HT.

La presente invención también incluye compuestos radiomarcados de fórmula general (I) como herramienta de diagnóstico para modular la función del receptor 5-HT. Etiquetas de radiomarcación preferidas incluyen <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>125</sup>I, <sup>15</sup>N, <sup>31</sup>P, S.

Una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula general (I) o su sal se usa para producir medicamentos de la presente invención, junto con auxiliares, vehículos y aditivos farmacéuticos convencionales.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratamiento y/o profilaxis de desórdenes, una condición donde la modulación de 5-HT es deseable en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende:

a. un vehículo farmacéuticamente aceptable

b. un compuesto de fórmula general (I) como se definió más arriba,

c. un inhibidor de retoma de 5-HT, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde las cantidades de cada compuesto activo (un compuesto de fórmula general I y un inhibidor de retoma de 5-HT), es tal que la combinación es efectiva para tratar tal condición.

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento y/o profilaxis de desórdenes, una condición donde la modulación de 5-HT es deseable en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende:

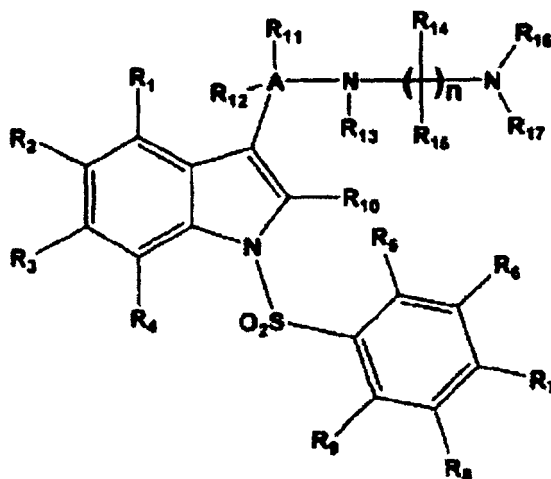
- a. un vehículo farmacéuticamente aceptable
- b. un compuesto de fórmula general (I) como se definió más arriba,
- c. un inhibidor de retoma de 5-HT, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde las cantidades de cada compuesto activo (un compuesto de fórmula general I y un inhibidor de retoma de 5-HT), es tal que la combinación es efectiva para tratar tal condición.

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de de los compuestos novedosos antes citados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a novedosos indoles N-aril-3-sulfonil sustituidos de la formula general (I),



Fórmula General (I)

sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables,

donde A puede ser -CH<sub>2</sub>-, y R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, se refieren a sustituciones sobre el carbono;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> pueden ser los mismos o diferentes y cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, oxo, tio, perhaloalquilo, hidroxi, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquenilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquinilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxi, ciclo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxi, arilo ariloxi, aralquilo, aralcoxi, acil, aciloxi, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alcoxycarboniloamino, ariloxycarboniloamino, aralquiloalcoxi, aminocarboniloamino, alquilaminocarboniloamino, dialquilaminocarboniloamino, alquilamidino, alquilguanidino, dialquilguanidino lineales o ramificados, ácido carboxílico y sus derivados, ácidos sulfónicos y sus derivados,

R<sub>13</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> pueden ser los mismos o diferentes y cada uno independientemente representan Hidrógeno, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquenilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquinilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, arilo aralquilo, heteroarilo heterocicloalquil lineales o ramificados; opcionalmente R<sub>13</sub> junto con bien sea R<sub>16</sub> o R<sub>17</sub> y los dos átomos de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico de 6 a 7 miembros, el cual puede ser sustituido adicionalmente con R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub>, y y puede tener uno, dos o tres dobles enlaces; "n" puede ser lineal o ramificado.

Grupos adecuados representados por R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> donde sea applicable pueden ser seleccionados de átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo, o yodo; perhaloalquilo, en particular

perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, difluoroetilo y similares; grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquil sustituido o no sustituido, especialmente, grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo ramificado o no ramificado, tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, hexilo, iso-hexilo, heptilo, octilo y similares; grupos (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquenilo sustituidos o no sustituidos tales como etileno, n-propileno, pentenilo, hexenilo, heptenilo, heptadienilo y similares; grupos (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquinilo sustituidos o no sustituidos tales como acetileno y similares; grupos ciclo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, pudiendo estar sustituido el grupo cicloalquilo; grupos ciclo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquenilo tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo cicloalquenilo; grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxi, especialmente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, isopropiloxi y similares, los cuales pueden estar sustituidos; grupos ciclo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxi tales como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y similares, pudiendo estar sustituido el grupo cicloalcoxi; grupos arilo tales como fenilo o naftilo, pudiendo estar sustituido el grupo arilo; grupos aralquilo tales como benzilo, fenotilo, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, naphthilmotilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo aralquilo y el aralquilo sustituido es un grupo tal como CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, Hal-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y similares; grupos aralcoxi tales como benziloxi, fenotiloxi, naftilmotiloxi, fenilopropiloxi y similares, pudiendo estar sustituido el grupo aralcoxi; grupos acilo tales como acetilo, propionilo o benzoilo, pudiendo estar sustituido el grupo acilo; grupos aciloxi tales como CH<sub>3</sub>COO, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO y similares los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, grupos acilamino tales como CH<sub>3</sub>CONH, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CONH, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CONH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CONH los cuales pueden estar sustituidos, grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)monoalquilamino tales como CH<sub>3</sub>NH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NH, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NH y similares, los cuales pueden estar sustituidos, grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)dialquilamino tales como N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)N y similares, los cuales pueden estar sustituidos; grupos arilamino tales como C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH, CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)N, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)NH, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Hal y similares, los cuales pueden estar sustituidos; grupos arilalquilamino tales como C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>NH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub> y similares, los cuales pueden estar sustituidos; hidroxil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo los cuales pueden estar sustituidos, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil los cuales pueden estar sustituidos; grupos mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil los cuales pueden estar sustituidos, grupos alcoxialquilo tales como metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo y similares, los cuales pueden estar sustituidos; grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, alcoxycarboniloamino tales como C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCONH, CH<sub>3</sub>OCONH y similares los cuales pueden estar sustituidos; grupos ariloxycarboniloamino tales como C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCONH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCONCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCONC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>OCONH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)OCONH y similares los cuales pueden estar sustituidos; grupos aralcoxycarboniloamino tales como C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCONH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCONH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCON(CH<sub>3</sub>), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCONH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCONH y similares, los cuales pueden estar sustituidos; grupos aminocarboniloamino; grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilaminocarboniloamino, grupos di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilaminocarboniloamino; grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamidino, grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilguanidino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilguanidino, ácido carboxílico o sus derivados tales como amidas, tales como CONH<sub>2</sub>, alquilaminocarbonilo tales como CH<sub>3</sub>NHCO, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NHCO, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCO, arilaminocarbonilo tales como PhNHCO, NaftilNHCO y similares, aralquilaminocarbonilo tales como PhCH<sub>2</sub>NHCO, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO y similares, grupos heteroarilaminocarbonilo y heteroaralquilamino carbonilo los grupos heteroarilo son como se definió anteriormente, heterocicliloamino carbonilo donde el grupo heterociclilo es como se definió anteriormente, derivados de ácido carboxílico tales como ésteres, donde las unidades estructurales éster son grupos alcoxycarbonilo tales como fenoxycarbonilo, naftiloxycarbonilo y similares sustituidos o no sustituidos; ácido sulfónico o sus derivados tales como SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, SO<sub>2</sub>NHCOaril donde el grupo arilo es como se definió anteriormente y los derivados de ácido sulfónico pueden estar sustituidos;

R<sub>13</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> preferiblemente representan hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquilo sustituidos o no sustituidos lineales o ramificados tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, pentilo, hexilo, octilo y similares; grupos arilo tales como fenilo o naftilo, pudiendo estar sustituido el grupo arilo; grupos ciclo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, pudiendo estar sustituido el grupo cicloalquilo; el grupo aralquilo pueden estar sustituidos y el aralquilo sustituido es un grupo tal como CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, Hal-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y similares; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloheteroalquil con heteroátomos tales como "Oxígeno", "Nitrógeno", "Azufre" o "Selenio" opcionalmente conteniendo uno o dos dobles o triples enlaces. Anillos heterocíclicos adecuados formados entre R<sub>13</sub>, y bien sea R<sub>16</sub> o R<sub>17</sub> son seleccionados entre pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo heterociclilo; grupos heteroarilo tales como piridilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo heteroarilo.

En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico la presente invención se refiere a la forma D, la forma L, y mezclas D,L y en el caso de un cierto número de átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y la invención se extienden a cada una de estas formas diastereoméricas y a mezclas de las mismas incluyendo racematos. Aquellos compuestos de fórmula general (I) que tienen un carbono asimétrico y que como norma son obtenidos como racematos pueden ser separados uno de otro por los métodos usuales, o cualquier isómero dado puede ser obtenido por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el inicio, obteniéndose correspondientemente como compuesto final un compuesto ópticamente activo o diastereomérico.

En el caso de los compuestos de fórmula general (I), donde puede existir el tautomerismo, la presente invención se refiere a todas las posibles formas tautoméricas y la posible mezcla de las mismas.

En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que contiene isomerismo geométrico la presente invención se refiere a todos estos isómeros geométricos.

Sales de adición ácida adecuadas farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula general (I) que pueden ser preparadas a partir de los compuestos básicos anteriormente citados de esta invención son aquellas que forman sales de adición ácida no tóxicas, e incluyen sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, palmoato y oxalato. Sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención pretenden definirse con pocos ejemplos pero no se limitan a la lista anterior.

Sales de adición básica adecuadas farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula general (I) que pueden prepararse a partir de los compuestos ácidos antes mencionados de esta invención son aquellas que forman sales de adición básica no tóxicas, e incluyen sales que contienen cationes farmacéuticamente aceptables, tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio, sales de bases orgánicas tales como lisina, arginina, guanidina, dietanolamina, colina, trometamina y similares; sales de amonio o de amino sustituido. Sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención pretenden definir unos pocos ejemplos pero no están limitadas a la lista anterior.

Además, sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) pueden ser obtenidas convirtiendo derivados que tengan grupos amino terciarios en las correspondientes sales de amonio cuaternarias según los métodos conocidos en la literatura utilizando agentes cuaternizantes. Posibles agentes cuaternizantes son, por ejemplo, haluros de alquilo tales como yoduro de metilo, bromuro de etilo y cloruro de n-propilo, incluyendo haluros de arilalquilo tales como cloruro de bencilo o bromuro de 2-feniloetilo. Sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención pretenden definir unos pocos ejemplos pero no están limitados a la lista anterior.

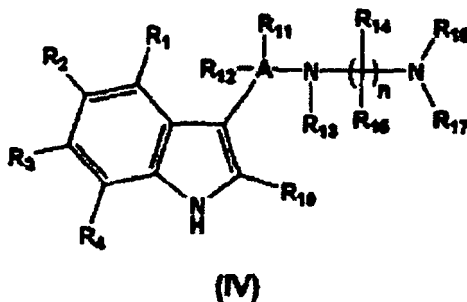
En la siguiente descripción y esquemas de reacción  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ , A y n son como se definió previamente y R es como se define en las demás partes de la especificación.

Compuestos de fórmula general (I) pueden ser preparados por cualquiera de los métodos descritos más abajo:

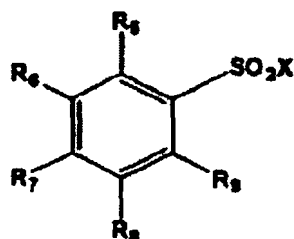
La presente invención también provee procesos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y novedosos intermedios incolorados, los cuales son como se describe a continuación:

Esquema-1

Alternativamente, compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) dado más abajo,



donde A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  y  $R_{17}$  son como se define en relación con la fórmula (I), adicionalmente  $R_{10}$  podría ser una forma protegida de los mismos; con un compuesto de fórmula (V)



donde  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$ , son como se definió en relación con la fórmula (I) y X es un halógeno, preferiblemente cloro o bromo; y posteriormente si se desea o es necesario se llevan a cabo las etapas (i), (ii) y/o (iii) como se definió más arriba.

## ES 2 310 243 T3

Preferiblemente los sustituyentes seleccionados para los compuestos de fórmula (IV) y (V) son no afectados por las condiciones de la reacción o aun más los grupos sensibles son protegidos utilizando grupos protectores adecuados.

Compuestos de fórmula (IV) y (V) se hacen reaccionar adecuadamente juntos en un solvente orgánico inerte que incluye hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-, m-, p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y clorobenceno; éteres tales como dietiléter, diisopropil éter, tert-butil metil éter, dioxano, anisol, y tetrahidrofurano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona y tert-butil metil cetona; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, tert-butanol y también DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (N,N-dimetil sulfóxido) y agua. La lista preferida de solventes incluye DMSO, DMF, acetonitrilo y THF. Mezclas de éstos en proporciones variables pueden usarse también. Bases adecuadas son, en general, compuestos inorgánicos tales como hidróxidos de metales alcalinos, e hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio; óxidos de metales alcalinos y óxidos de metales alcalino térreos, óxido de litio, óxido de sodio, óxido de magnesio y óxido de calcio; hidruros de metales alcalinos e hidruros de metales alcalino térreos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; amidas de metales alcalinos y amidas de metales alcalino térreos tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio y amida de calcio; carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalino térreos tales como carbonato de litio y carbonato de calcio; y también hidrógeno carbonatos de metales alcalinos e hidrógeno carbonatos de metales alcalino térreos tales como hidrógeno carbonato de sodio; compuestos organometálicos, en particular alquilos de metales alcalinos tales como metil litio, butil litio, fenil litio; haluros de alquil magnesio tales como cloruro de metil magnesio y alcóxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalino térreos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, tert-butóxido de potasio y di-metoximagnesio, adicionalmente más bases orgánicas, e.g. trietiloamina, triisopropiloamina, y N-metilopiperidina, piridina. Hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y trietiloamina son especialmente preferidos. De forma adecuada la reacción puede efectuarse en presencia de catalizadores de transferencia de fase, tales como hidrógeno sulfato de tetra-n-butiloamonio y similares. La atmósfera inerte puede ser mantenida usando gases inertes tales como N<sub>2</sub>, Ar o He. Los tiempos de reacción pueden variar de 1 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 6 horas, donde, si se desea, el compuesto resultante es llevado hasta una sal del mismo.

Compuestos de fórmula (V) son disponibles comercialmente, o pueden ser preparados por métodos convencionales o por modificación, usando procesos conocidos, a partir de compuestos comercialmente disponibles de fórmula (V).

Piperazinas N-sustituidas pueden ser preparadas por acilación o alquilación del compuesto NH-piperazina apropiado de acuerdo con procedimientos estándar.

Los grupos protectores pueden ser retirados en una etapa subsiguiente usando métodos conocidos en el arte.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto existir como estereoisómeros. Los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de una o más formas presentadas a continuación:

i) Uno o más de los reactivos puede ser usado en sus formas ópticamente activas.

ii) Puede emplearse un catalizador ópticamente puro o ligando quirales juntos en el proceso de reducción. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio, indio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).

iii) La mezcla de estereoisómeros puede ser resuelta por métodos convencionales tales como la formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales, o aminoalcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros puede ser entonces separada por métodos tales como cristalización fraccionada, cromatografía y similares, los cuales son seguidos por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo hidrolizando el derivado (Jacques *et. al.*, "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).

iv) La mezcla de estereoisómeros puede resolverse por métodos convencionales tales como resolución microbiana, resolviendo las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.

Ácidos quirales que pueden ser empleados pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canfor-sulfónico, amino ácidos y similares. Bases quirales que pueden ser empleadas pueden ser alcaloides de la chinchona, brucina o un amino ácido básico tal como lisina, arginina y similares. Los ejemplos dados arriba para ácidos y bases quirales son solamente ejemplos y bajo ninguna circunstancia limitan el alcance de la invención para otros reactivos quirales.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman una parte de esta invención pueden ser preparadas tratando el compuesto de fórmula (I) con 1-6 equivalentes de una base tales como litio, amoniaco, amoniaco sustituido, hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, hidróxido de calcio, ace-

tato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio y similares. Pueden usarse solventes tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, isopropil éter o mezclas de los mismos. Pueden usarse bases orgánicas tales como lisina, arginina, metil benziloamina, etanolamina, dietanolamina, trometamina, colina, guanidina y sus derivados. Sales de adición ácida, donde sea aplicable, pueden ser preparadas por tratamiento con ácidos tales como ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido benceno sulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido hidroxinaftoico, ácido metano sulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido benzóico, ácido succínico, ácido palmítico, ácido oxálico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares en solventes tales como agua, alcoholes, éteres, acetato etilo, dioxano, DMF o una alquil cetona inferior tal como acetona, o las mezclas de los mismos.

Diferentes polimorfos de los compuestos definidos en esta invención de fórmula general (I) pueden ser preparados por cristalización de compuestos de fórmula general (I) bajo diferentes condiciones tales como diferentes solventes o mezclas de solventes en proporciones variables para la recristalización, diversas formas de cristalización tales como enfriado lento, enfriado rápido o enfriado muy rápido o enfriado gradual durante la cristalización. Diferentes polimorfos pueden también ser obtenidos calentando el recipiente del compuesto, fundiendo el compuesto y solidificándolo por enfriamiento gradual o rápido, calentamiento o fusión bajo vacío o bajo atmósfera inerte y enfriamiento bien bajo vacío o atmósfera inerte. Los diversos polimorfos pueden ser identificados por una o más de las siguientes técnicas tales como calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X en polvo, espectroscopía de RMN de sonda sólida y microscopía térmica.

De acuerdo con una característica de la presente invención, hay novedosos intermediarios de fórmula representados por la fórmula general (II) y (IV), los cuales son útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I).

Otro aspecto de la presente invención comprende una composición farmacéutica, que contiene al menos uno de los compuestos de la fórmula general (I), sus derivados, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos as como un ingrediente activo, junto con vehículos, auxiliares y similares empleados en el ámbito farmacéutico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser formuladas de una manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos activos de la invención pueden ser formulados para administración oral, bucal, intranasal, parentérica (e.g., intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la ruta de administración, edad y peso del paciente, naturaleza y severidad de la enfermedad que se va a tratar y factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia hecha aquí a una cantidad farmacológicamente efectiva de los compuestos de fórmula general (I) se refiere a los factores mencionados.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes enlazantes (e.g., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); agentes de relleno (e.g., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (e.g., estearato de magnesio, talco o sílica); desintegrantes (e.g., almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (e.g., laurel sulfato de sodio). Las tabletas pueden ser recubiertas por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden ser presentadas como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden ser preparadas por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (e.g., jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsificantes (e.g., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (e.g., aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y preservativos (e.g., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden ser formulados para administración parentérica por inyección, incluyendo la utilización de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección pueden ser presentadas en formas de dosis unitarias, e.g., en ampollas o contenedores multidosis, con un preservativo adicionado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, e.g., agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos activos de la invención también pueden ser formulados en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, e.g., que contienen bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

## ES 2 310 243 T3

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención son administrados convenientemente en la forma de un aspersor en aerosol desde un contenedor o nebulizador presurizado, o desde una cápsula usando un inhalador o insuflador. En el caso de un aerosol presurizado, un propulsor adecuado, e.g., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado y la unidad de dosificación, podrían ser determinados proporcionando una válvula para entregar una cantidad medida. El medicamento para el contenedor o nebulizador presurizado puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, mientras que para una cápsula preferiblemente debería estar en forma de polvo. Cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina), para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y un polvo base adecuado, tal como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de los compuestos activos de esta invención, para administración bien sea oral, parentética, nasal o bucal a un adulto humano promedio, para el tratamiento de las condiciones referenciadas anteriormente, 0.1 a 200 mg del ingrediente activo por unidad de dosis, la cual podría ser administrada, por ejemplo, 1 a 4 veces por día.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las condiciones anteriormente referenciadas (e.g., migraña) en el humano adulto promedio, se disponen preferiblemente de manera que cada dosis medida o "bocanada" de aerosol contenga 20  $\mu\text{g}$  a 1000  $\mu\text{g}$  del compuesto de la invención. La dosis total diaria con un aerosol estará dentro del rango de 100  $\mu\text{g}$  a 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 o 8 veces, dando por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Las afinidades del compuesto de esta invención por los diversos receptores de serotonina se evalúan utilizando pruebas estándar de enlazamiento de radioligandos y están descritas aquí en esta especificación.

Métodos de prueba de actividad biológica:

Prueba: 5HT1A:

Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: Recombinante humano expresado en células HEK-293

Radioligando: [3H]-8-OH-DPAT (221 Ci/mmol)

Concentración final del ligando - [0.5 nM]

Compuesto de referencia: 8-OH-DPAT

Control positivo: 8-OH-DPAT

Condiciones de incubación: Las reacciones son llevadas a cabo en 50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) que contiene 10 mM  $\text{MgSO}_4$ , 0.5 mM EDTA y 0.1% Ácido ascórbico a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción es terminada mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada para controlar valores con el fin de establecer cualesquiera interacciones del compuesto de prueba con el 5HT1A en su calidad de sitio de enlace.

Referencia en la literatura:

• Hoyer D., Engel G., *et al.* Molecular Pharmacology of 5HT1 and 5-HT2 Recognition Sites in Rat and Pig Brain

Membranes: Radioligand Binding Studies with [3H]-5HT, [3H]-8-OH-DPAT, [125I]-Iodocyanopindolol, [3H]-Mesulergine and [3H]-Ketanserin. Eur. J. Pharmacol. 118: 13-23 (1985) con modificaciones.

• Schoeffter P. and Hoyer D. How Selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT1A, 5HT1B, 5-HT1C, y 5-HT1D Receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 340: 135-138 (1989) con modificaciones.

Prueba: 5HT1B

Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: Membranas estriatales de rata

Radioligando: [125I]Iodocyanopindolol (2200 Ci/mmol)

Concentración final del ligando - [0.15 nM]

## ES 2 310 243 T3

Determinante no específico: Serotonina - [10 uM]

Compuesto de referencia: Serotonina

5 Control positivo: Serotonina

Condiciones de incubación: Las reacciones son llevadas a cabo en 50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) que contiene 60 uM (-) isoproterenol a 37°C por 60 minutos. La reacción es terminada mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada para controlar valores con el fin de establecer cualesquiera interacciones del compuesto de prueba con el 5HT1B en su calidad de sitio de enlace.

Referencia en la literatura:

15 • Hoyer D., Engel G., *et al.* Molecular Pharmacology of 5HT1 and 5-HT2 Recognition Sites in Rat and pig Brain

Membranes: Radioligand Binding Studies with [3H]-5HT, [3H]-8-OH-DPAT, [125I]-Iodocyanopindolol, [3H]-Mesulergine and [3H]-Ketanserin. Eur. J. Pharmacol. 118: 13-23 (1985) con modificaciones.

20 • Schoeffter P. and Hoyer D. How selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT1A, 5HT1B, 5-HT1C, y 5-HT1 Receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 340: 135-138 (1989) con modificaciones.

Prueba: 5HT1D

25 Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: Córtex humano

Radioligando: [3H] 5-Carboxamidotriptamina (20-70 Ci/mmol)

30 Concentración final del ligando - [2.0 nM]

Determinante no específico: 5-Carboxamidotriptamina (5-CT) - [1.0 uM]

35 Compuesto de referencia: 5-Carboxamidotriptamina (5-CT)

Control positivo: 5-Carboxamidotriptamina (5-CT)

40 Condiciones de incubación: Las reacciones son llevadas a cabo en 50 mM TRIS-HCl (pH 7.7) que contiene 4 mM CaCl<sub>2</sub>, 100 nM 8-OH-DPAT, 100 nM Mesulergine, 10 uM Pargilone y 0.1% ácido ascórbico a 25°C por 60 minutos. La reacción es terminada mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada para controlar valores con el fin de establecer cualesquiera interacciones del compuesto de prueba con el 5HT1D clonado en su calidad de sitio de enlace.

45 Referencia en la literatura:

• Waeber C., Schoeffter, Palacios J.M. and Hoyer D. Molecular Pharmacology of the 5-HT1D Recognition Sites: Radioligand Binding Studies in Human, Pig, y Calf Brain Membranes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 337: 595-601 (1988) con modificaciones.

Prueba: 5HT2A

55 Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: Córtex humano

Radioligando: [3H] Ketanserin (60-90 Ci/mmol)

60 Concentración final del ligando - [2.0 nM]

Determinante no específico: Ketanserin - [3.0 uM]

Compuesto de referencia: Ketanserin

65 Control positivo: Ketanserin



## ES 2 310 243 T3

Condiciones de incubación: Las reacciones son llevadas a cabo en 50 mM TRIS-HCl (pH 7.5) a temperatura ambiente por 90 minutos. La reacción es terminada mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada para controlar valores con el fin de establecer cualesquiera interacciones del compuesto de prueba con el 5HT2A en su calidad de sitio de enlace.

Referencia en la literatura:

• Leysen J. E., Niemegeers C. J., Van Nueten J. M. and Laduron P. M. [3H]Ketanserin: A Selective Tritiated Ligand for Serotonin<sub>2</sub> Receptor as a binding site. *Mol. Pharmacol.* 21: 301-314 (1982) con modificaciones.

• Martin, G. R. and Humphrey, P. P. A. Classification Review: Receptors for 5-HT: Current Perspectives on Classification and Nomenclature. *Neuropharmacol.* 33(3/4): 261-273 (1994).

Prueba: 5HT2C

Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: membranas del plexo coroidal de cerdo

Radioligando: [3H] Mesulergine (50-60 Ci/mmol)

Concentración final del ligando - [1.0 nM]

Determinante no específico: Serotonina - [100 uM]

Compuesto de referencia: Mianserin

Control positivo: Mianserin

Condiciones de incubación: Las reacciones son llevadas a cabo en 50 mM TRIS-HCl (pH 7.7) que contiene 4 mM CaCl<sub>2</sub> y 0.1% ácido ascórbico a 37°C por 60 minutos. La reacción es terminada mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada para controlar valores con el fin de establecer cualesquiera interacciones del compuesto de prueba con el 5HT2C en su calidad de sitio de enlace.

Referencia en la literatura:

• A. Pazos, D. Hoyer, y J. Palacios. The Binding of Serotonergic Ligands to the Porcine Choroid Plexus: Characterization of a New Type of serotonin Recognition Site. *Eur. J. Pharmacol.* 106: 539-546 (1985) con modificaciones.

• Hoyer, D., Engel, G., *et al.* Molecular Pharmacology de 5HT, y 5-HT<sub>2</sub> Recognition Sites in rat and pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [3H]-5HT, [3H]-8-OH-DPAT, [125I]-Iodocyanopindolol, [3H]-Mesulergine and [3H]-Ketanserin. *Eur. J. Pharmacol.* 118: 13-23 (1985) con modificaciones.

Prueba: 5HT3

Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: células N1E-115

Radioligando:[3H]-GR 65630 (30-70 Ci/mmol)

Concentración final del ligando - [0.35 nM]

Determinante no específico: MDL-72222 - [1.0 uM]

Compuesto de referencia: MDL-72222

Control positivo: MDL-72222

Condiciones de incubación: Las reacciones son llevadas a cabo en 20 mM HEPES (pH 7.4) que contiene 150 mM NaCl a 25°C por 60 minutos. La reacción es terminada mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada para controlar valores con el fin de establecer cualesquiera interacciones del compuesto de prueba con el 5HT3 en su calidad de sitio de enlace.

## ES 2 310 243 T3

Referencia en la literatura:

• Lummis S. C. R., Kilpatrick G. J. Characterization of 5HT<sub>3</sub> Receptors in Intact N1E-115 Neuroblastoma Células. Eur. Jml. Pharmacol. 189: 223-227 (1990) con modificaciones.

• Hoyer D. y Neijt H. C. Identification of serotonin 5-HT<sub>3</sub> Recognition Sites in Membranes of N1E-115 Neuroblastoma Cells by Radioligand Binding. Mol. Pharmacol. 33: 303 (1988).

• Tyers M. B. 5-HT<sub>3</sub> Receptors and the Therapeutic Potential de 5HT<sub>3</sub> Receptor Antagonists. Therapie. 46: 431-435 (1991).

Prueba: 5HT<sub>4</sub>

Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: membranas estriatales de conejillo de Indias

Radioligando: [3H] GR-113808 (30-70 Ci/mmol)

Concentración final del ligando - [0.2 nM]

Determinante no específico: Serotonina (5-HT) - [30 uM]

Compuesto de referencia: Serotonina (5-HT)

Control positivo: Serotonina (5-HT)

Condiciones de incubación: Las reacciones son llevadas a cabo en 50 mM HEPES (pH 7.4) a 37°C por 60 minutos. La reacción es terminada mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada para controlar valores con el fin de establecer cualesquiera interacciones del compuesto de prueba con el 5HT<sub>4</sub> en su calidad de sitio de enlace.

Referencia en la literatura:

• Grossman Kilpatrick, C., *et al.* Development of a Radioligand Binding test for 5HT<sub>4</sub> Receptors in Guinea Pig y Rat Brain. Brit. Jml. Phamacol. 109: 618-624 (1993).

Prueba: 5HT<sub>6A</sub>

Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: Recombinante humano expresado en células HEK 293

Radioligando: [3H] LSD (60-87 Ci/mmol)

Concentración final del ligando - [1.0 nM]

Determinante no específico: mesolato de metiofenina - [1.0 uM]

Compuesto de referencia: mesolato de metiofenina

Control positivo: mesolato de metiofenina

Condiciones de incubación: Las reacciones son llevadas a cabo en 50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) que contiene 10 mM MgSO<sub>4</sub> y 0.5 mM EDTA a 37°C por 60 minutos. La reacción es terminada mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada para controlar valores con el fin de establecer cualesquiera interacciones del compuesto de prueba con el 5HT<sub>5A</sub> clonado en su calidad de sitio de enlace.

Referencia en la literatura:

• Rees S., *et al.* FEBS Letters, 355: 242-246 (1994) con modificaciones

Prueba: 5HT<sub>6</sub>

Materiales y Métodos:

## ES 2 310 243 T3

Fuente del receptor: Recombinante humano expresado en células HEK293

Radioligando: [3H]LSD (60-80 Ci/mmol)

5 Concentración final del ligando - [1.5 nM]

Determinante no específico: mesiolato de metiofenina - [0.1 uM]

10 Compuesto de referencia: mesiolato de metiofenina

Control positivo: mesiolato de metiofenina

15 Condiciones de incubación: Las reacciones son llevadas a cabo en 50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) que contiene 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EDTA durante 60 minutos a 37°C. La reacción es terminada mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada para controlar valores con el fin de establecer cualesquiera interacciones del compuesto(s) de prueba serotonina-5HT<sub>6</sub> clonado en su calidad de sitio de enlace.

20 Referencia en la literatura:

• Monsma F. J. Jr., *et al.*, Molecular Cloning and Expression of novel serotonin Receptor with high Affinity for Triciclic Psychotropic Drugs. Mol. Pharmacol. (43): 320-327 (1993).

25 Prueba: 5-HT<sub>7</sub>

Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: Recombinante humano expresado en células CHO

30 Radioligando: [3H]LSD (60-80 Ci/mmol)

Concentración final del ligando - [2.5 nM]

35 Determinante no específico: 5-carboxamidotriptamina (5-CT) - [0.1 uM]

Compuesto de referencia: 5-carboxamidotriptamina

40 Control positivo: 5-carboxamidotriptamina

Condiciones de incubación: Las reacciones son llevadas a cabo en 50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) que contiene 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EDTA durante 60 minutos a 37°C. La reacción es terminada mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada para controlar valores con el fin de establecer cualesquiera interacciones del compuesto de prueba serotonina-5HT<sub>7</sub> clonado en su calidad de sitio de enlace.

Referencia en la literatura:

50 • Y. Shen, E. Monsma, M. Metcalf, P. Jose, M Hamblin, D. Sibley, Molecular Cloning and Expression of a 5-hidroxitriptamine 7 Serotonin Receptor Subtype. J. Biol. Chem. 268: 18200-18204.

55 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Éstos se proveen a manera de ilustración solamente, y por lo tanto no deben aplicarse para limitar el alcance de la invención. Se utilizaron reactivos comerciales sin posterior purificación. Temperatura ambiente se refiere a 25-30°C. Los puntos de fusión están sin corregir. Los espectros de IR fueron tomados usando KBr en estado sólido. A menos que se establezca otra cosa, todos los espectros de masas fueron obtenidos usando condiciones ESI. Los espectros <sup>1</sup>H RMN fueron registrados a 200 MHz en un instrumento Bruker. Se utilizó cloroformo deuterado (99.8% D) como solvente. Se usó TMS como estándar de referencia interno. Los valores de desviación química están expresados reportados en valores (δ) en partes por millón. Se utilizan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s=singlete, bs=singlete ancho, d=doblete, t=tripleto, q=cuarteto, qui=quinteto, h=hepteto, dd=doble dobleto, dt=doble tripleto, tt=tripleto de tripletes, m=multiplote. Los RMN RMN, masas fueron corregidos en cuanto a los picos de fondo. Las rotaciones específicas fueron medidas a temperatura ambiente usando el sodio D (589 nm). Cromatografía se refiere a cromatografía de columna ejecutada usando sílica gel de 60-120 mallas y se ejecutó bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea).

## ES 2 310 243 T3

### Descripción 1

#### *1-Bencenosulfonil-1H-indol-3-carboxaldehído*

Una solución agitada de 1H-indol-3-carboxaldehído (1 g, 6.89 mmol), en DMF (25 mL) se trató con hidruro de sodio (0.357 g, 60% en aceite mineral, 8.95 mmol) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agitó por 30 minutos, se trató con cloruro de sulfonil benceno (1.09 mL, 8.25 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 3-5 hrs. Después de completarse la reacción (T. L. C.), la mezcla de reacción fue congelada con 25 mL agua enfriada con hielo y se diluyó con 25 mL de acetato de etilo. La fase orgánica fue separada, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró in vacuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/Hexano, 2/8) para producir el compuesto del título como una espuma blancuzca, que fue identificada luego mediante IR, RMN y datos espectrales de masas.

### Descripción 2-48 (D2-D50)

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en descripción 1 anteriormente aquí, los compuestos dados en la lista 1 más abajo fueron obtenidos empleando bien un indol-3-carboxaldehído o 3-acetilindol apropiado y con sustitución con arilsulfonilcloruro. Los compuestos obtenidos fueron identificados por IR, RMN y datos espectrales de masas.

### Lista-1

Descripción	Ión de masa (M+H)+	
D 1	1-Bencenosulfonil 1 H-indol-3-carboxaldehído	286
D 2	1-Bencenosulfonil 5-bromo-1H-indol-3-carboxaldehído	364
D 3	1-Bencenosulfonil 5-cloro-1H-indol-3-carboxaldehído	320
D 4	1-Bencenosulfonil 5-metoxi-1H-indol-3-carboxaldehído	316
D 5	1-Bencenosulfonil 5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído	331
D 6	1-(4-Metilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	300
D 7	5-Bromo-1 -(4-metilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	378
D 8	5-Cloro-1 -(4-metilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	334
D 9	1-(4-Metilobencenosulfonil)- 5-metoxi-1 H-indol-3-carboxaldehído	330
D 10	1-(4-Metilobencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído	345
D 11	1-(4-Metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	316
D 12	5-Bromo-1 -(4-metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	394
D 13	5-Cloro-1-(4-metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	350
D 14	1-(4-Metoxibencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-carboxaldehído	346
D 15	1-(4-Metoxibencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído	361
D 16	1-(4-Fluorobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	304
D 17	5-Bromo-1 -(4-fluorobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	382
D 18	5-Cloro-1-(4-fluorobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	338
D 19	1-(4-Fluorobencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-carboxaldehído	334
D 20	1-(4-Fluorobencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído	349
D 21	1-(4-Bromobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	364
D 22	5-Bromo-1 -(4-bromobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	442
D 23	1-(4-Bromobencenosulfonil)- 5-cloro-1H-indol-3-carboxaldehído	398
D 24	1-(4-Bromobencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-carboxaldehído	394

## ES 2 310 243 T3

	D 25	1-(4-Bromobencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído	409
	D 26	1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	328
5	D 27	5-Bromo-1 -(4-isopropilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	406
	D 28	5-Cloro-1-(4-isopropilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	362
	D 29	1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-carboxaldehído	358
	D 30	1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído	373
10	D 31	1-(2-Bromobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	364
	D 32	5-Bromo-1 -(2-bromobencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	442
	D 33	1-(2-Bromobencenosulfonil)- 5-cloro-1H-indol-3-carboxaldehído	398
15	D 34	1-(2-Bromobencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-carboxaldehído	394
	D 35	1-(2-Bromobencenosulfonil)- 5-nitro-1 H-indol-3-carboxaldehído	409
	D 36	1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 1 H-indol-3-carboxaldehído	394
20	D 37	5-Bromo-1 -(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	472
	D 38	1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 5-cloro-1H-indol-3-carboxaldehído	428
	D39	1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-carboxaldehído	424
	D 40	1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído	439
25	D 41	1-(3,5-Dimetil-3H-isoxazol-2-suffonil)- 1H-indol-3-carbaldehído	305
	D 42	5-Bromo-1 -(3,5-dimetil-3H-isoxazol-2-sulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	382
	D 43	5-Cloro-1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)- 1H-indol-3-carboxaldehído	339
30	D 44	1-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-sulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-carboxaldehído	335

### Descripción 51

#### 35 1-Bencenosulfonil-1H-indol-3-ilmetanol (D 51)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas con embudo de igualación de presión, se colocaron 1-Bencenosulfonil-1H-indol-3-carboxaldehído (D1, 2.86 g, 0.01 mol) y diclorometano (8 mL). Borohidruro de sodio (0.005-0.01 mol) se añadió lentamente a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue agitada bien por las siguientes 3-4 horas. Después de completarse la reacción (TLC, 3-5 horas), el producto fue aislado por destilación bajo presión reducida. El residuo fue extraído con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguida por salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica fue evaporada bajo vacío. El residuo fue en general un líquido aceitoso, el cual fue aislado y purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/Hexano, 2/8) para producir el compuesto del título, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas.

### Descripción 52-100 (D52-D100)

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en la descripción 51 anterior y empleando un arilsulfoniloindolil-3-carboxaldehído (D2-D50) apropiado junto con hidruro de sodio, se prepararon otros derivados y se identificaron por IR, RMN y análisis espectrales de masas. Los compuestos, así preparados, se dan en la lista 2 abajo.

### (Continuación)

55	Descripción Ión de masa (M+H)+		
	D 45	1-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-sulfonil)- 5-nitro-1 H-indol-3-carboxaldehído	350
60	D 46	1-(1-Bencenosulfonil-1H-indol-3-il)etanona	300
	D 47	1-(5-Bromo-1 -bencenosulfonil-1H-indol-3-il)etanona	378
	D 48	1-(1-(4-Metilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-il)etanona	330
65	D 49	1-(1-(4-Metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-il)etanona	330
	D 50	1-(1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-il)etanona	342

## ES 2 310 243 T3

### Lista-2

	Descripción Ión de masa (M-H)-	
5	D 51 1-Bencenosulfonil1H-indol-3-ilmetanol	286
	D 52 1-Bencenosulfonil5-bromo-1H-indol-3-ilmetanol	364
10	D 53 1-Bencenosulfonil5-cloro-1 H-indol-3-ilmetanol	320
	D 54 1-Bencenosulfonil5-metoxi-1 H-indol-3-ilmetanol	316
	D 55 1-Bencenosulfonil5-nitro-1H-indol-3-ilmetanol	331
	D 56 1-(4-Metilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	300
15	D 57 5-Bromo-1 -(4-metilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	378
	D58 5-Cloro-1-(4-metilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	334
20	D 59 1-(4-Metilobencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-ilmetanol	330
	D 60 1-(4-Metilobencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-ilmetanol	345
	D 61 1-(4-Metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	316
25	D 62 5-Bromo-1 -(4-metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	394
	D 63 5-Cloro-1-(4-metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	350
	D 64 1-(4-Metoxibencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-ilmetanol	346
	D 65 1-(4-Metoxibencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-ilmetanol	361
30	D 66 1-(4-Fluorobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	304
	D 67 5-Bromo-1 -(4-fluorobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	382
	D 68 5-Cloro-1-(4-fluorobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	338
35	D 69 1-(4-Fluorobencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-ilmetanol	334
	D 70 1-(4-fluorobencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-ilmetanol	349
	D 71 1-(4-Bromobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	364
40	D 72 5-Bromo-1 -(4-bromobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	442

### Descripción 101 (D101)

45 *1-Bencenosulfonil 3-clorometil-1H-indol*

En un matraz de fondo redondo de tres bocas con embudo de igualación de presión, se colocaron (1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)metanol sustituido (D51, 2.87 g, 0.01 mol) y diclorometano (8 mL). Cloruro de tionilo (1.584 g, 0.012 mol) se añadió lentamente a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue bien agitada durante hora. Después de completarse la reacción (TLC), el producto fue aislado por destilación bajo presión reducida. El residuo fue extraído con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguida por salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica fue evaporada bajo vacío. El residuo obtenido fue triturado posteriormente con n-hexano para producir un material sólido, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas como el compuesto del título.

### Descripción 102-150 (D102-D150)

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en descripción 101 anteriormente aquí y empleando aril-sulfoniloindolilo metanol apropiadamente sustituido (preparado como se indica en D51-D100), los correspondientes compuestos cloro fueron preparados, y se dan en la lista 3 más abajo. Estos compuestos fueron identificados por IR, RMN y análisis espectrales de masas.

# ES 2 310 243 T3

(Continuación)

	Descripción Ión de masa (M-H)-	
5	D 73 1-(4-Bromobencenosulfonil)- 5-cloro-1 H-indol-3-ilmetanol	398
	D 74 1-(4-Bromobencenosuffonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-ilmetanol	363
	D 75 1-(4-Bromobencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-ilmetanol	409
10	D 76 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	328
	D 77 5-Bromo-1 -(4-isopropilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	406
	D 78 5-Cloro-1-(4-isopropilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	362
15	D 79 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-ilmetanol	368
	D 80 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-ilmetanol	373
	D 81 1-(2-Bromobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	364
20	D 82 5-Bromo-1 -(2-bromobencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	
	442	
	D 83 1-(2-Bromobencenosulfonil)- 5-cloro-1H-indol-3-ilmetanol	398
	D 84 1-(2-Bromobencenosutfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-ilmetanol	394
25	D 85 1-(2-Bromobencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-ilmetanol	409
	D 86 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	393
	D 87 5-Bromo-1 -(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	472
	D 88 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 5-cloro-1H-indol-3-ilmetanol	428
30	D 89 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-ilmetanol	424
	D 90 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-ilmetanol	439
	D 91 1-(3,5-dimetiloisoxazol-4-sulfonil)-1H-indol-3-ilmetanol	305
35	D 92 5-Bromo-1 -(3,5-dimetiloisoxazol-4-sulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	382
	D 93 5-Cloro-1-(3,5-dimetiloisoxazol-4-sulfonil)- 1H-indol-3-ilmetanol	339
	D 94 1-(3,5-Dimetiloisoxazol-4-sulfonil)- 5-metoxi-1H-indol-3-ilmetanol	335
40	D 95 1-(3,5-Dimetiloisoxazol-4-sulfonil)- 5-nitro-1H-indol-3-ilmetanol	350
	D 96 (RS) 1-(1-Bencenosulfonil1H-indol-3-il)etan-1-ol**	283*
	D 97 (RS) 1-(5-Bromo-1 -bencenosulfonil1H-indol-3-il)etan-1-ol**	361*
45	D 98 (RS) 1-(1-(4-Metilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-il)etan-1-ol**	297
	D 99 (RS) 1-(1-(4-Metoxibencenosulfonil)- 1H-indol-3-il)etan-1-ol**	313*
	D 100 (RS) 1-(1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 1H-indol-3-il)etan-1-ol**	325*
	* El ión molecular obtenido correspondía a (M-18).	
50	** Los intermediarios quirales aquí obtenidos, pueden ser separados usando procedimientos conocidos como se describió anteriormente.	

Lista-3

	Descripción Ión de masa (M+H)+	
55	D 101 1-Bencenosulfonil 3-clorometil-1H-indol	306
	D 102 1-Bencenosulfonil5-bromo-3-clorometil-1H-indol	384
60	D 103 1-Bencenosulfonil5-cloro-3-clorometil-1H-indol	340
	D 104 1-Bencenosulfonil5-metoxi-3-clorometil-1H-indol	336
	D 105 1-Bencenosulfonil5-nitra-3-clorometil-1H-indol	351
65	D 106 1-(4-Metilobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	320
	D 107 5-Bromo-1 -(4-metilobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	398
	D 108 5-Cloro-1-(4-metilobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	354

# ES 2 310 243 T3

	D 109	1-(4-Metilobencenosulfonil)- 5-metoxi-3-clorometil-1H-indol	350
	D 110	1-(4-Metilobencenosulfonil)- 5-nitro-3-clorometil-1H-indol	365
5	D 111	1-(4-metoxibencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	336
	D 112	5-Bromo-1 -(4-metoxibencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	414
	D 113	5-Clorol-(4-metoxibencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	370
10	D 114	1-(4-metoxibencenosulfonil)- 5-metoxi-3-clorometil-1H-indol	366
	D 115	1-(4-metoxibencenosulfonil)- 5-nitro-3-clorometil-1H-indol	381
	D 116	1-(4-Fluorobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	324
	D 117	5-Bromo-1 -(4-fluorobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	402
15	D 118	5-Cloro-1-(4-fluorobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	358
	D 119	1-(4-Fluorobencenosulfonil)- 5-metoxi-3-clorometil-1H-indol	354
	D 120	1-(4-fluorobencenosulfonil)- 5-nitro-3-clorometil-1 H-indol	369
20	D 121	1-(4-Bromobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	384
	D 122	5-Bromo-1 -(4-bromobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	462
	D 123	1-(4-Bromobencenosulfonil)- 5-cloro-3-clorometil-1H-indol	418
25	D 124	1-(4-Bromobencenosulfonil)- 5-metoxi-3-clorometil-1 H-indol	414
	D 125	1-(4-Bromobencenosulfonil)- 5-nitro-3-clorometil-1H-indol	429
	D 126	1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	348
	D 127	5-Bromo-1 -(4-isopropilobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	426
30	D 128	5-Cloro-1-(4-isopropilobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H- indol	382
	D 129	1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 5-metoxi-3-clorometil-1H-indol	388
	D 130	1-(4-Isopmpilobencenosulfonil)- 5-nitro-3-clorometil-1H-indol	393
35	D 131	1-(2-Bromobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	384
	D 132	5-Bromo-1 -(2-bromobencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	462
	D 133	1-(2-Bromobencenosulfonil)- 5-cloro-3-clorometil-1H-indol.	418
40	D 134	1-(2-Bromobencenosulfonil)- 5-metoxi-3-clorometil-1H-indol	414
	D 135	1-(2-Bromobencenosuffonil)- 5-nitro-3-clorometil-1H-indol	429
	D 136	1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	414
	D 137	5-Bromo-1 -(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 3-clorometil-1H-indol	492
45	D 138	1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 5-cloro-3-clorometil-1H-indol	448
	D 139	1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 5-metoxi-3-clorometil-1H-indol	444
	D 140	1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)- 5-nitro-3-clorometil-1H-indol	459
50	D 141	1-(3,5-dimetiloisoxazol-4-sulfonil)- 3-(1-clorometil)-1H-indol	325
	D 142	5-Bromo-1 -(3,5-dimetiloisoxazol-4-sulfonil)- 3-(1-clorometil)-1H-indol	402
	D 143	5-Cloro-1-(3,5-dimetiloisoxazol-4-sulfonil)- 3-(1-clorometil)-1H-indol	359
55	D 144	1-(3,5-Dimetiloisoxazol-4-sulfonil)- 5-metoxi-3-(1-clorometil)-1H-indol	355
	D 145	1-(3,5-Dimetiloisoxazol-4-sulfonil)- 5-nitro-3-(1-clorometil)-1H-indol	370
	D 146	(R,S) 1-Bencenosulfonil 3-(1-cloroetil)-1H-indol **	320
60	D 147	(R,S) 5-Bromo-1 -bencenosulfonil 3-(1-cloroetil)-1H-indol**	
	398		
	D 148	(R,S) 1-(4-Metilobencenosulfonil)- 3-(1-cloroetil)-1H-indol**	334



## ES 2 310 243 T3

### Descripción 151 (D151)

#### *3-(4-Metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas con embudo de igualación de presión, indol (1.17 g, 0.01 mol) y diclorometano (8 mL) fueron puestos. 1-Metilopiperazina (1.01 g, 0.011 moles) y formaldehído (9 mL, 0.012 mol) se añadió lentamente a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue agitada bien durante hora. Después de completarse la reacción (TLC), el producto fue aislado por destilación bajo presión reducida. El residuo fue extraído con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguida por salmuera, se  
10 secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica fue evaporada bajo vacío. El residuo podría ser bien un líquido aceitoso o una masa sólida. La masa oleosa se trituró con n-hexano para obtener un material sólido. El sólido obtenido fue identificado por IR, RMN y análisis espectrales de masas.

### 15 Descripción 152-173 (D152-D173)

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en descripción 151 anteriormente aquí y empleando apropiadamente un indol sustituido junto con de alquil piperazina susitutada, aril piperazina sustituida, N,N,N'-trimetiloetilen-1,2-diamina o homopiperazina se prepararon los compuestos dados en la lista 4. La estructura de compuestos así  
20 obtenidos se confirmaron por IR, RMN y análisis espectrales de masas.

De manera similar piperazina sin sustitución puede prepararse la cual puede necesitar ser protegida más adelante antes de la sulfonilación.

### 25 (Continuación)

#### Descripción Ión de masa

(M+H)+

- |    |  |     |
|----|--|-----|
| 30 | D 149 (R,S) 1-(4-Metioxibencenosulfonil)- 3-(1-cloroetil)-1H-indol**   | 350 |
|    | D 150 (RS) 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)- 3-(1-cloroetil)-1H-indol** | 362 |

- \*\*Si se desea, los intermediarios quirales pueden ser separados usando procedimientos  
35 conocidos en el arte según se describió anteriormente.

### Lista-4

#### Descripción Ión de masa

(M+H)+

- |    |  |     |
|----|--|-----|
| 40 | D 151 3-(4-Metilopiperazin-1- ilmetil)-1H-indol                          | 230 |
|    | D 152 5-Bromo-3-(4-metilopiperazin-1- ilmetil)-1H-indol                  | 308 |
|    | D 153 5-Cloro-3-(4-metilopiperazin-1- ilmetil)-1H-indol                  | 264 |
| 45 | D 154 5-Metoxi-3-(4-metilopiperazin-1- ilmetil)-1H-indol                 | 260 |
|    | D 155 5-Nitro-3-(4-metilopiperazin-1- ilmetil)-1H-indol                  | 273 |
|    | D 156 3-(4H-Piperazin-1- ilmetil)-1H-indol                               | 216 |
|    | D 157 3-(4-(1-Metoxifen-2-il)piperazin-1- ilmetil)-1H-indol              | 322 |
| 50 | D 158 5-Bromo-3-(4-(1-metoxifen-2-il)piperazin-1- ilmetil)-1H-indol      | 408 |
|    | D 159 5-Metoxi-3-(4-(1-metoxifen-2-il)piperazin-1- ilmetil)-1H-indol     | 352 |
|    | D 160 3-(4-(Piridin-2-il)piperazin-1- ilmetil)-1H-indol                  | 293 |
|    | D 161 5-Bromo-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1- ilmetil)-1H-indol          | 371 |
| 55 | D 162 5-Metoxi-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1- ilmetil)-1H-indol         | 323 |
|    | D 163 5-Cloro-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1- ilmetil)-1H-indol          | 327 |
|    | D 164 N-(1H-indol-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina         | 232 |
|    | D 165 5-Bromo-N-(1H-indol-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina | 310 |
| 60 | D 166 5-Nitro-N-(1H-indol-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina | 275 |
|    | D 167 3-(4-Metilopiperazin-1- ilmetil)-2-metil-1H-indol                  | 244 |
|    | D 168 5-Fluoro-3-(4-metilopiperazin-1- ilmetil)-2-metil-1H-indol         | 262 |
|    | D 169 5-Cloro-3-(4-metilopiperazin-1- ilmetil)-2-metil-1H-indol          | 278 |
| 65 | D 170 3-(4-Metilopiperazin-1- ilmetil)-2-fenil-1H-indol                  | 306 |
|    | D 171 5-Fluoro-3-(4-metilopiperazin-1- ilmetil)- 2-fenil-1H-indol        | 324 |

## ES 2 310 243 T3

### Descripción 174

*(R,S) α-(1H-indol-3-yl)-α-(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo*

5 A indol-3-carboxaldehído (2 g, 0.0137 moles), se añadió bisulfito de sodio (1.5 g, 0.015 moles) disueltos en 20 mL de agua se añadió N-metilopiperazina (1.015 g, 0.015 moles) y cianuro de sodio (0.54 g, 0.014 moles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue agitada bien por las siguientes 12 hrs. Después de completarse la reacción (TLC), el producto fue aislado por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguida por salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica fue evaporada bajo vacío. El residuo obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/Hexano, 1/1) para producir un material sólido, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas como el compuesto del título.

### 15 Descripción 175-178 (D175-D178)

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en descripción 174 anteriormente aquí y empleando apropiadamente indol sustituido junto con piperazina con sustitución/sin sustitución o N,N,N'-trimetilo etilen-1,2-diamina, se prepararon los compuestos dados en la lista 5. Las estructuras de los compuestos fueron confirmadas posteriormente por IR, RMN y análisis espectrales de masas.

### Descripción 179-183 (D179-D183)

25 Con el fin de preparar diversos derivados de aril sulfoniloindoles, compuestos de D106 a D110 los cuales son esencialmente derivados tosilo de indol-3-ilmetilencloruro con diferente sustitución, son primeramente desprotegidos usando los procedimientos conocidos en el arte. 1-(4-Metilbencenosulfonil)-3-clorometil-1H-indol (3.19 g, 0.01 moles) se sometió a reflujo en 10% NaOH en etanol durante 5-15 horas. Después de completarse la reacción (TLC, 3-5 horas), se añadió agua y el residuo fue extraído con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguida por salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica fue evaporada bajo vacío. El residuo, en caso necesario se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/Hexano, 2/8) para producir el compuesto del título, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas.

### 35 (Continuación)

#### Descripción Ión de masa

(M+H)+

40	D 172	5-Cloro-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1H-indol	340
	D 173	3-[1,4]Diazepan-1-ilmetil-1H-indol	

### 45 Lista-5

#### Descripción Ión de masa

(M+H)+

50	D 174	(R,S) α-(1H-indol-3-il)-α-(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo	255
	D 175	(R,S) α-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-α-(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo	333
	D 176	(R,S) α-(5-Cloro-1H-indol-3-il)-α-(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo	289
55	D 177	(R,S) α-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-α-(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo	285
	D 178	(R,S) α-(5-Nitro-1H-indol-3-il)-α-(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo	300

60

65

## ES 2 310 243 T3

### Lista-6

	Descripción	Ión de masa	
5	(M+H)+		
	D 179	3-Clorometil-1H-indol	166
	D 180	5-Bromo-3-clorometil-1H-indol	244
10	D 181	5-Cloro-3-clorometil-1H-indol	200
	D 182	5-Metoxi-3-clorometil-1H-indol	196
	D 183	5-Nitro-3-clorometil-1H-indol	211

### 15 Descripción 184

*3-(4-(Benziloxycarbonil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

20 El nitrógeno del piperazinilo en el compuesto (D156) fue protegido selectivamente usando BOC, de acuerdo con los procedimientos conocidos en el arte.

### Descripción 185 (D185)

25 *(1H-Indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

30 1H-indol-3-ácido carboxílico. (1.61 g, 0.01 moles) se sometió a agitación con cloruro de oxalilo (0.99 g, 0.011 moles) en 20 mL de diclorometano a 0 a 25°C por 3-4 horas. Después de completarse la reacción (TLC), las sustancias volátiles fueron eliminadas mediante destilación bajo presión reducida. El residuo fue puesto en 20 mL dicloroetano y a esta solución agitada, se añadió N-metilopiperazina (1.1 g, 0.011 moles). La mezcla de reacción fue agitada adicionalmente por las siguientes 3-5 horas, hasta que la reacción se completó (TLC). La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano 20 mL, se lavó con agua, salmuera y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue lavada sobre sulfato de sodio y los solventes orgánicos fueron evaporados bajo vacío. El producto se purificó usando cromatografía de columna sobre sílica gel G como fase estacionaria y combinaciones adecuadas de acetato de etilo y metanol en gradiente creciente, como fase móvil.

### Descripción 186-187 (D186-D187)

40 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en descripción 185 anteriormente aquí y empleando indol-3-ácido carboxílico apropiadamente sustituido con sustitución alquil piperazina o N,N,N'-trimetilo etilen-1,2-diamina, se prepararon los compuestos dados en la lista 8. Las estructuras de los compuestos, así obtenidos, se confirmaron por IR, RMN y análisis espectrales de masas.

### 45 Descripción 188 (D188)

*3-(4-Metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol (también, D151)*

50 *(1H-Indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona* (2.44 g, 0.01 moles) en THF se trató una solución enfriada y agitada de hidruro de aluminio y litio, (g, 0.011 moles en THF lentamente a lo largo del periodo de 2 a 5 horas, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por 2-4 horas, después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre el hielo y el compuesto se extrajo en acetato de etilo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/Hexanos, 2/8) para producir el compuesto, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas como el compuesto del título.

### Descripción 189-190 (D189-D190)

60 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en descripción 187 los compuestos obtenidos en Descripción 184-186 fueron reducidos a los correspondientes derivados. La lista de compuestos, así obtenidos, se da más abajo. La estructura de compuestos, así obtenidos, se confirmó por IR, RMN y análisis espectrales de masas.

65

## ES 2 310 243 T3

### Lista-7

#### Descripción Ión de masa

(M+H)+

D 184 3-(4-(Benziloxicarbonil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol 350

### 10 Lista-8

#### Descripción Ión de masa

(M+H)+

D 185 (1H-Indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona 244

D 186 (5-Nitro-1H-indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona 289

D 187 1H-Indol-3-ácido carboxílico N-(N',N'-dimetiloaminoetil)-N-metiloamida 246

### Ejemplo-1

#### *1-Bencenosulfonil 3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol*

1-Bencenosulfonil 3-clorometil-5-nitro-1H-indol (3.5 g, 0.01 mol) y trietiloamina (1.11 g, 0.011 moles) en diclorometano (25 mL) se sometieron a agitación a 25°C. La mezcla de reacción fue enfriada y se añadió N-Metilopiperazina (1.1 g, 0.011 moles) lentamente a esta mezcla de reacción bien agitada. La reacción se agitó por 2-4 horas a 25°C y después de completarse la reacción (TLC), la mezcla fue diluida adicionalmente con 25 mL de diclorometano y la mezcla de reacción orgánica se lavó con agua y salmuera. El extracto en diclorometano fue secado sobre sulfato de sodio y las sustancias volátiles se removieron bajo presión reducida para obtener el intermediario crudo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/Hexanos, 2/8) para producir el compuesto, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas como el compuesto del título.

El ejemplo anterior también puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento dado por ejemplo-40, y seguido por reducción según lo indicado en el ejemplo-53. Rango de fusión (°C): 107-115; Espectros de IR (cm-1): 1120, 1176, 1378, 1447; Masas (m/z): 414 (M+H)+; 1H-RMN (δppm): 2.26 (3H, s), 2.28 (8H, bs), 3.64 (2H, s), 7.44-7.61 (4H, m), 7.88-7.92 (2H, m), 8.04-8.08 (1H, m), 8.18-8.24 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 9.2 Hz), 8.65-8.66 (1H, d, J = 2.2 Hz).

### Ejemplo-2

#### *1-(4-Metilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 134-139; Espectros de IR (cm-1): 1115, 1174, 1375, 1445; Masas (m/z): 428 (M+H)+; 1H-RMN (δppm): 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.37 (8H, bs), 3.64 (2H, s), 7.26-7.29 (2H, d), 7.60 (1H, s), 7.76-7.80 (2H, d, J = 8.0), 8.02-8.07 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.17-8.23 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 9.1 Hz), 8.63-8.34 (1H, d, J = 2.4).

### Ejemplo-3

#### *1-(4-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1176, 1287, 1329, 1370, 1507; Masas (m/z): 461 (M+H)+, 463 (M+H)+

### Ejemplo-4

#### *1-(4-Fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1261, 1334, 1372, 1515; Masas (m/z): 433 (M+H)+

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-5

#### *1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol sal de clorhidrato*

- 5 A 4.45 g de 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol (ejemplo-124), se añadió la solución saturada de ácido clorhídrico en isopropilo alcohol y se agitó a temperatura ambiente hasta la separación de un compuesto cristalino. El compuesto se aisló por filtración, se lavó con n-hexano, acetato de etilo y se secó bajo vacío. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1159, 1263, 1337, 1372; Masas (m/z): 445 (M+H)+

10

### Ejemplo-6

#### *1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol*

- 15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1121, 1181, 1341, 1376, 1520; Masas (m/z): 457 (M+H)+; 1H-RMN (δppm): 1.18-1.22 (6H, d, J = 7 Hz), 2.28 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.88-2.92 (1H, h, J = 7 Hz) 3.64-3.65 (2H, d, J = 0.8 Hz), 7.26-8.66 (8H, m).

### 20 Ejemplo-7

#### *1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol*

- 25 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z):

### Lista-9

30

#### Descripción Ión de masa

(M+H)+

35

D 188	3-(4-Metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	230
D 189	3-(4-Metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol	275
D 190	N-(1H-Indol-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-etilen-1,2-diamina	232
461 (M+H)+, 463 (M+H)+		

40

### Ejemplo-8

#### *1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol sal de clorhidrato*

- 45 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5, se preparó una sal de clorhidrato del ejemplo 7. Rango de fusión (°C): 228-224; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1121, 1175, 1286, 1330, 1370, 1508; Masas (m/z): 461(M+H)+, 463 (M+3)+; 1H-RMN (δppm): 2.33 (3H, s), 2.53 (8H, bs), 3.70 (2H, s), 7.26-7.75 (4H, m), 7.80 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 9.1 Hz), 8.28-8.32 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 7.8 Hz), 8.68-8.70 (1H, d, J = 2.6 Hz).

50

### Ejemplo-9

#### *1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol*

- 55 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 136-138; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1127, 1173, 1346, 1370, 1588; Masas (m/z): 523 (M+H)+, 525 (M+H)+; 1HRMN (δppm): 2.29 (3H, s), 2.47 (8H, bs), 3.68-3.70 (2H, d, J = 3 Hz), 3.85 (3H, s), 7.02-8.69 (7H, m).

60

### Ejemplo-10

#### *4,5,6-Tricloro-1-bencenosulfonil 3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 65 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1124, 1172, 1373; Masas (m/z): 472 (M+H)+; 1H-RMN (δppm): 2.31 (3H, s), 2.49 (8H, bs), 3.61 (2H, s), 7.47-7.62 (4H, m), 7.77-7.84 (3H, m).

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-11

*4,5,6-Tricloro-1-(4-metilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 487 (M+H)+

### Ejemplo-12

10 *1-(4-Bromobencenosulfonil)-4,5,6-tricloro-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 551 (M+H)+, 553 (M+H)+

### Ejemplo-13

20 *4,5,6-Tricloro-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilo piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 515 (M+H)+

### Ejemplo-14

*1-(2-Bromobencenosulfonil)-4,5,6-tricloro-3-(4-metilo piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

30 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1140, 1174, 1160, 1373, 1397; Masas (m/z): 551 (M+H)+, 552 (M+H)+; 1H-RMN (δppm): 2.30 (3H, s), 2.48 (8H, bs), 3.61 (2H, s), 7.40-7.56 (2H, m), 7.68-7.73 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.26-8.31 (1H, dd).

### Ejemplo-15

*1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-4,5,6-tricloro-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

40 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 546 (M+H)+, 548 (M+H)+

### Ejemplo-16

45 *1-Bencenosulfonil-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indole*

50 5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol (2.59 g, 0.01 moles) en DMF (30 mL) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de sodio (0.26 g, 0.011 moles) en DMF (10 mL) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó por 1 hr a 25°C. y se añadió cloruro de sulfonil benceno (1.76 g, 0.01 moles) a 10°C gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue agitada adicionalmente por 1 hr a 25°C. Después de completarse la reacción (TLC), la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Las impurezas volátiles fueron eliminadas por destilación bajo presión reducida para obtener el residuo crudo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/TEA, 9.9/0.1) para producir el compuesto, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas como el compuesto del título. Rango de fusión (°C): 120-123; Espectros de IR (cm-1): 1145, 1162, 1366, 1344; Masas (m/z): 400 (M+H)+; 1HRMN (δppm): 2.25 (3H, s), 2.41 (8H, bs), 3.53 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.85-6.90 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 9 Hz), 7.07-7.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.36-7.50 (4H, m), 7.79-7.85 (2H, m).

60

### Ejemplo-17

*1-(4-Metilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilo piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

65 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 111-117; Espectros de IR (cm-1): 1146, 1172, 1369, 1450; Masas (m/z): 414 (M+H)+; 1H-RMN (δppm): 2.27 (3H, s), 2.22 (3H, S) 2.44 (8H, bs), 3.60-3.60 (2H, d, J = 0.6 (Acoplamiento gemelo)), 3.78 (3H, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.21-7.46 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.65-7.69 (1H, m), 7.78-7.98 (2H, m).

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-18

#### *1-(4-Bromobencenosulfonyl)-5-metoxi-3-(4-metilo piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1147, 1162, 1365, 1451; Masas (m/z): 479, 481 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.28 (3H, s), 2.44 (8H, bs), 3.55-3.56 (2H, d, J = 1.0 Hz (Acoplamiento gemelo)), 3.82 (3H, s), 6.89-6.95 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.0 Hz), 7.13-7.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.37 (1H, s), 7.51-7.70 (4H, m), 7.81-7.85 (1H, d, J = 9.1 Hz).

10

### Ejemplo-19

#### *1-(4-Isopropilobencenosulfonyl)-5-metoxi-3-(4-metilo piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 115-120; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1146, 1174, 1370, 1387, 1476; Masas (m/z): 442 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 1.18-1.22 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.29 (3H, s), 2.45 (8H, bs), 2.82-2.92 (1H, h), 3.58 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.91-6.97 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 9.0 Hz), 7.15-7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.74-7.78 (2H, m), 7.86-7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz).

20

### Ejemplo-20

#### *1-(2-Bromobencenosulfonyl)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 25 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 110-116; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1147, 1178, 1371, 1386, 1449; Masas (m/z): 479, 481 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.28 (3H, s), 2.45 (8H, bs), 3.62-3.625 (2H, d, J = 0.8 Hz), 3.82 (3H, s), 6.81-6.87 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 8.4 Hz), 7.19-7.20 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.34-7.68 (6H, m), 8.01-8.06 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 7.8 Hz).

30

### Ejemplo-21

#### *1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 35 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 510, 512 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-22

#### *1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato*

- 45 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5, se preparó una sal de clorhidrato del ejemplo-21. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1147, 1174, 1368, 1471; Masas (m/z): 510, 512 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-23

- 50 *1-(4-metoxibencenosulfonyl)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 108-110; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1120, 1165, 1368, 1454; Masas (m/z): 330 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.27 (3H, s), 2.44 (8H, bs), 3.55-3.56 (2H, d, J = 0.6 Hz), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.83-6.94 (3H, m), 7.12-7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (1H, s), 7.74-7.87 (3H, m).

55

### Ejemplo-24

- 60 *1-(4-Fluorobencenosulfonyl)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 96-98; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1177, 1163, 1366, 1448; Masas (m/z): 418 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.22 (3H, s), 2.41 (8H, bs), 3.54 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.88-7.13 (4H, m), 7.37 (1 H, s), 7.80-7.87 (3H, m).

65

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-25

#### *5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1148, 1182, 1352, 1377; Masas (m/z): 466 (M+H)+, 468 (M+H)+.

### Ejemplo-26

#### *5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato*

15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5, se preparó una sal de clorhidrato del ejemplo 25. Espectros de IR (cm-1): 1181, 1381, 1297, 1181; Masas (m/z): 466 (M+H)+, 468 (M+H)+.

### Ejemplo-27

#### *5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de maleato*

20 A la solución saturada de 5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol (2.3 g) en dietil éter, la solución saturada de ácido maleico en dietil éter se añadió lentamente bajo enfriamiento y agitación. La masa se sometió a agitación hasta la separación de un sólido. El sólido cristalino se aisló por filtración, se lavó con hexano, acetato de etilo y se secó rápidamente bajo vacío sobre pentóxido fosforoso. Espectros de IR (cm-1): 1157, 25 1182, 1384, 1572, 1622, 1692; Masas (m/z): 466 (M+H)+, 468 (M+H)+.

### Ejemplo-28

#### *5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de citrato*

A la solución saturada de 5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol (2.3 g) en dietil éter, la solución saturada de ácido cítrico en dietil éter se añadió lentamente bajo enfriamiento y agitación. La masa se sometió a agitación hasta la separación de un sólido. El sólido cristalino se aisló por filtración, se lavó con hexano, acetato de etilo y se secó rápidamente bajo vacío sobre pentóxido fosforoso. Espectros de IR (cm-1): 1159, 35 1182, 1376, 1590, 1723; Masas (m/z): 466 (M+H)+, 468 (M+H)+.

### Ejemplo-29

#### *5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1122, 1180, 1373, 1438, 1456; Masas (m/z): 478, 480 (M+H)+

### Ejemplo-30

#### *5-Bromo-1-(bencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

50 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 133-135; Espectros de IR (cm-1): 1123, 1176, 1366, 1446; Masas (m/z): 449 (M+H)+, 451 (M+H)+; 1H-RMN (δppm): 2.41 (3H, s), 2.59 (8H, bs), 3.58 (2H, s), 7.38-7.60 (5H, m), 7.80-7.87 (4H, m).

### Ejemplo-31

#### *5-Bromo-1-(4-metilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

60 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1123, 1176, 1338, 1386; Masas (m/z): 463 (M+H)+, 465 (M+H)+; 1H-RMN (δppm): 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.44 (8H, bs), 3.54 (2H, s), 7.20-7.44 (4H, m), 7.70-7.85 (4H, m).



## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-32

#### *5-Bromo-1-(4-bromobenzenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1120, 1250, 1373, 1454; Masas (m/z): 528, 530 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-33

10

#### *5-Bromo-1-(4-isopropilobenzenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 157-159; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1121, 1179, 1371, 1438, 1456; Masas (m/z): 490, 492 (M+H)<sup>+</sup>, 390 (M-pip)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (δppm): 1.17-1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.28 (3H, s), 2.44 (8H, bs), 2.82-2.92 (1H, h), 3.54-3.55 (2H, d, J = 0.8 Hz), 7.25-7.45 (4H, m), 7.73-7.87 (4H, m).

### Ejemplo-34

20

#### *5-Bromo-1-(2-bromobenzenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 25 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1128, 1179, 1373, 1446; Masas (m/z): 528, 530 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-35

30

#### *5-Bromo-1-(2-bromobenzenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato*

- 35 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5, se preparó la sal de clorhidrato del ejemplo 34. Rango de fusión (°C): 245-250; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1128, 1179, 1373, 1446; Masas (m/z): 528, 530 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (δppm): 2.94 (3H, s), 2.36-2.52 (8H, bs), 4.44 (2H, s), 7.43-8.44 (8H, m).

### Ejemplo-36

40

#### *5-Bromo-1-(2-bromo-4-metoxibenzenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 45 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1178, 1373, 1446; Masas (m/z): 558, 560 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-37

50

#### *4-Bromo-1-(4-fluorobenzenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 55 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1165, 1228, 1369, 1670; Masas (m/z): 466, 468 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-38

60

#### *4-Bromo-1-(4-metoxibenzenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 65 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1166, 1263, 1372, 1673; Masas (m/z): 478, 480 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-39

65

#### *4-Bromo-1-(4-isopropilobenzenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1160, 1250, 1378, 1666; Masas (m/z): 490, 492 (M+H)<sup>+</sup>.

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-40

#### *(1-Bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

1-Bencenosulfoniloindol-3-ácido carboxílico (3.01 g, 0.01 moles) se sometió a agitación con cloruro de oxalilo (1.309 g, 0.011 moles) en 20 mL de diclorometano a 0 a 25°C por 3-4 horas. Después de completarse la reacción (TLC.), las sustancias volátiles fueron eliminadas mediante destilación bajo presión reducida. El residuo fue puesto en 20 mL dicloroetano y a esta solución agitada, se añadió N-metilopiperazina (1.1 g, 0.011 moles). La mezcla de reacción fue agitada adicionalmente por las siguientes 3-5 horas hasta que la reacción se completó (TLC). La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (20 mL), se lavó con agua, salmuera y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue lavada sobre sulfato de sodio y los solventes orgánicos fueron evaporados bajo vacío. El producto se purificó usando cromatografía de columna sobre sílica gel G como fase estacionaria y combinaciones adecuadas de acetato de etilo y metanol en gradiente creciente como fase móvil. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3140, 1621, 1552, 1451; Masas (m/z): 484 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo-41

#### *[1-(4-Metilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3131, 1633, 1553, 1446; Masas (m/z): 498 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.50 (4H, s), 3.7 (4H, s), 7.223-7.99 (9H, m).

### Ejemplo-42

#### *[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3066, 1630, 1553, 1446; Masas (m/z): 426 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 1.19-1.23 (6H, d), 2.34 (3H, s), 2.46 (4H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.71 (4H, s), 7.28-8.05 (9H, m).

### Ejemplo-43

#### *[1-(2-Bromobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3142, 1623, 1550, 1450; Masas (m/z): 462, 464 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.34 (3H, s), 2.46 (4H, s), 3.74 (4H, s), 7.25-8.27 (9H, m).

### Ejemplo-44

#### *[1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Masas (m/z): 492 (M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.33 (3H, s), 2.47 (4H, s), 3.73 (4H, s), 3.84 (3H, s), 7.01-8.30 (8H, m).

### Ejemplo-45

#### *(1-Bencenosulfonil-5-nitro-1H-indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Rango de fusión (°C): 158-160; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3133, 1620, 1556, 1447; Masas (m/z): 429 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, bs), 3.74 (4H, bs), 7.52-8.63 (8H, m).

### Ejemplo-46

#### *[1-(4-Metilobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Rango de fusión (°C): 188-190; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3116, 1626, 1514, 1442; Masas (m/z): 443 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.35 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.48 (4H, s), 3.73 (4H, s), 7.83-8.62 (8H, m).

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-47

*[1-(4-Fluorobencenosulfonyl)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

- 5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Rango de fusión (°C): 180-184; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3096, 1629, 1556, 1465; Masas (m/z): 447 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.36 (3H, s), 2.49 (4H, bs), 3.74 (4H, bs), 7.22-8.63 (8H, m).

### 10 Ejemplo-48

*[1-(4-Bromobencenosulfonyl)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

- 15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Masas (m/z): 507, 509 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, bs), 3.73 (4H, bs), 7.63-8.63 (8H, m).

### Ejemplo-49

- 20 *[1-(4-Isopropilobencenosulfanyl)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Rango de fusión (°C): 170-172; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3125, 1631, 1557, 1441; Masas (m/z): 471 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 1.19-1.22 (6H, d), 2.41 (3H, s), 2.57 (4H, bs), 2.82-2.92 (1H, h), 3.80 (4H, b), 7.26-8.63 (8H, m).

25

### Ejemplo-50

*[1-(2-Bromobencenosulfonyl)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

30

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Rango de fusión (°C): 148-150; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3150, 1620, 1549, 1441; Masas (m/z): 507 (M+H)<sup>+</sup>, 509 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.35 (3H, s), 2.489 (4H, bs), 3.76 (4H, bs), 7.78-8.68 (8H, m).

35

### Ejemplo-51

*[1-(4-Metoxibencenosulfonyl)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

- 40 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Rango de fusión (°C): 146-148; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3122, 1625, 1587, 1441; Masas (m/z): 459 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.35 (3H, s), 2.47 (4H, bs), 3.73 (4H, bs), 3.83 (3H, s), 6.91-8.63 (8H, m).

### 45 Ejemplo-52

*[1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona*

- 50 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 40, se preparó el análogo aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3097, 1629, 1522, 1440; Masas (m/z): 554, 556 (M+N<sub>H4</sub>)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, bs), 3.74 (4H, b), 3.87 (3H, s), 7.26-8.68 (7H, m).

### Ejemplo-53

55

*1-Bencenosulfonyl 3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- (1-Bencenosulfonyl-1H-indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona (0.8 g, 0.002 moles) en THF (10 mL) se trató suspensión enfriada y agitada de LAH (0.04 g, 0.001 moles) en THF (10 mL) lentamente a lo largo del periodo de 2 a 5 horas, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por 2-4 horas, después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre el hielo y el compuesto se extrajo con acetato de etilo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/Hexanos, 2/8) para producir el compuesto, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas como el compuesto del título. Alternativamente el compuesto anterior puede también ser preparado como se indica en el ejemplo 1 y en el ejemplo 16, Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1143, 1174, 1367, 1447; Masas (m/z): 370 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.26 (3H, s), 2.43 (8H, bs), 3.59 (2H, s), 7.18-7.98 (10H, m).

65

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-54

#### *1-(4-Metilobencenosulfonyl)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 53, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 109-110; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1125, 1177, 1358, 1449; Masas (m/z): 384 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.27 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.45 (8H, bs), 3.59 (2H, s), 7.18-7.31 (4H, m), 7.46 (1H, s), 7.65-7.69 (3H, m), 7.73-7.97 (1H, m).

### 10 Ejemplo-55

#### *1-(4-Fluorobencenosulfonyl)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 53, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 107-108; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1126, 1178, 1372, 1450, 1492; Masas (m/z): 388 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.27 (3H, s), 2.44 (8H, bs), 3.60 (2H, s), 7.05-7.36 (5H, m), 7.44 (1H, s), 7.66-7.67 (1H, m), 7.70-7.97 (2H, m).

### 20 Ejemplo-56

#### *1-(4-Bromobencenosulfonyl)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 25 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 53, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1145, 1178, 1372, 1380; Masas (m/z): 448, 450 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.27 (3H, s), 2.43 (8H, bs), 3.58-3.59 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.51-7.55 (1H, dd), 7.64-7.68 (3H, m), 7.70-7.93 (1H, dd).

### 30 Ejemplo-57

#### *1-(4-Isopropilobencenosulfonyl)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 35 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 53, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1121, 1144, 1190, 1371; Masas (m/z): 411 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 1.17-1.18 (3H, d), 1.20-1.26 (3H, d), 2.22 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.82-2.92 (1H, h), 3.61 (2H, s), 7.19-7.36 (4H, m), 7.48 (1H, m), 7.66-7.81 (3H, m), 7.97-8.00 (1H, d).

### 40 Ejemplo-58

#### *1-(2-Bromobencenosulfonyl)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 45 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 53, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1123, 1179, 1373, 1447; Masas (m/z): 448, 430 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.28 (3H, s), 2.45 (8H, bs), 3.66 (2H, s), 7.18-7.75 (8H, m), 8.10-8.15 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.8 Hz).

### 50 Ejemplo-59

#### *1-(2-Bromobencenosulfonyl)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato*

- 55 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5 y usando el ejemplo 58 se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 242-244; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1123, 1179, 1373, 1447; Masas (m/z): 448, 450 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 3.02 (3H, s), 3.66 (8H, bs), 4.67 (2H, s), 7.33-7.94 (7H, m), 8.34 (1H, s), 8.43-8.48 (1H, dd, J = 2.2Hz, 8.0 Hz).

### 60 Ejemplo-60

#### *1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 65 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 53, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 479 (M+H)<sup>+</sup>, 481 (M+H)<sup>+</sup>

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-61

*1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato*

- 5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5 y usando el ejemplo 60 se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 479, 481 (M+H)<sup>+</sup> (base)

### Ejemplo-62

10

*1-(4-metoxibencenosulfonyl)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 53, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 115-117; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1125, 1170, 1358, 1451; Masas (m/z): 400 (M+H)<sup>+</sup>, 300 (M-piperazina)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (δppm): 2.27 (3H, s), 2.44 (8H, bs), 3.60 (2H, s), 3.78 (3h, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.65-7.69 (1H, dd), 7.78-7.83 (2H, m), 7.93-7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz).

### Ejemplo-63

20

*1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-5-cloro-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 25 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, y D169, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 526 (M+H)<sup>+</sup>, 528 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo-64

30

*5-Cloro-1-(4-fluorobencenosulfonyl)-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 35 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 436 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo-65

40

*1-(4-Bromobencenosulfonyl)-5-cloro-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 45 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 496 (M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo-66

50

*5-Cloro-1-(4-Isopropilobencenosulfonyl)-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 55 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 460 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo-67

60

*1-Bencenosulfonyl-5-cloro-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 65 Una solución de 5-Cloro-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1H-indol (D172, 2.63 g, 0.01 moles) en THF (25 mL) se enfrió hasta -78°C. A esta solución bien agitada se añadió lentamente n-butilo litio (0.7 g, 0.011 moles, 4.4 mL de 2.5 M solution en hexanos) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos, y (1.94 g, 0.011 moles) se añadió cloruro de bencenosulfonyl lentamente manteniendo la temperatura por debajo de -70°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora más, después de lo cual la reacción se dejó llegar a 25°C gradualmente y se agitó por 1 hora. Después de completarse la reacción (TLC), la mezcla de reacción fue congelada usando agua enfriada con hielo (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Las impurezas volátiles fueron eliminadas por destilación bajo presión reducida para obtener el residuo crudo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/TEA, 9.9/0.1) para producir el compuesto, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas como el compuesto del título. Masas (m/z): 480 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (δppm): 2.24-2.31 (11H, bs), 3.28 (2H, s), 7.25-8.26 (13H, m).

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-68

*5-Cloro-1-(4-metilobencenosulfonil)-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 67, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1124, 1182, 1220, 1380; Masas (m/z): 494 (M+H)+

### Ejemplo-69

10

*1-(Bencenosulfonil)-5-fluoro-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 67, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1123, 1183, 1221, 1378, 1461; Masas (m/z): 464 (M+H)+; 1H-RMN (δppm): 2.23-2.27 (11H, bs), 3.27 (2H, s), 7.24-8.25 (13H, m).
- 15

### Ejemplo-70

- 20 *5-Fluoro-1-(4-metilobencenosulfonil)-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 67, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1162, 1274, 1320, 1350, 1459; Masas (m/z): 478 (M+H)+

25

### Ejemplo-71

*1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-cloro-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 30 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 67, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1160, 1272, 1320, 1355; Masas (m/z): 559, 561 (M+H)+

### Ejemplo-72

35

*1-(2-Bromobencenosulfonil)-5-ciano-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5, se preparó la sal de base. Espectros de IR (cm-1): 1136, 1279, 1377, 1449; Masas (m/z): 473 (M+H)+, 475 (M+H)+.
- 40

### Ejemplo-73

- 45 *5-Ciano-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1174, 1287, 1371, 1455, 2213; Masas (m/z): 425 (M+H)+.

### Ejemplo-74

*5-Ciano-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 55 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1175, 1286, 1370, 1455, 2215; Masas (m/z): 413 (M+H)+

### Ejemplo-75

- 60 *1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-ciano-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1174, 1284, 1372, 1456, 2217; Masas (m/z): 473, 475 (M+H)+

65

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-76

*5-Ciano-1-(4-Isopropilbencenosulfonyl)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1177, 1299, 1350, 1456, 2227; Masas (m/z): 437 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-77

10

*N-(1-(4-Fluorobencenosulfonyl)-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina*

- 15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1179, 1252, 1373, 1442; Masas (m/z): 390 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.22 (6H, s), 2.46-2.5 (4H, m), 3.61 (2H, s), 2.5-2.55 (4H, q), 3.65 (2H, s), 7.04-7.97 (9H, m).

### Ejemplo-78

- 20 *N-(1-(4-Fluorobencenosulfonyl)-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina sal de clorhidrato*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1180, 1254, 1370, 1450; Masas (m/z): 390 (M+H)<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo-79

*N-(1-(4-Bromobencenosulfonyl)-5-bromo-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina*

- 30 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1175, 1252, 1369, 1448; Masas (m/z): 530 (M+H)<sup>+</sup>, 532 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo-80

35

*N-(1-(4-Bromobencenosulfonyl)-5-bromo-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina sal de clorhidrato*

- 40 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1176, 1254, 1370, 1450; Masas (m/z): 530(M+H)<sup>+</sup>, 532 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo-81

- 45 *N-(5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonyl)1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1172, 1260, 1375, 1455; Masas (m/z): 482, 484 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.19 (3H, s), 2.22 (6H, s), 2.45-2.49 (4H, q), 3.55 (2H, s), 3.79 (3H, s), 6.84-7.85 (8H, m).

50

### Ejemplo-82

*N-(1-(4-Metoxibencenosulfonyl)-5-nitro-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina*

- 55 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1176, 1262, 1376, 1450; Masas (m/z): 447.3 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 2.20 (3H, s), 2.264 (6H, s), 3.881 (2H, s), 2.5-2.55 (4H, q), 3.65 (2H, s), 6.80-8.69 (8H, m).

### Ejemplo-83

*N-(1-(4-Metoxibencenosulfonyl)-5-nitro-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina sal de clorhidrato*

- 65 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1170, 1260, 1365, 1448; Masas (m/z): 447 (M+H)<sup>+</sup>

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-84

*N-(1-(2-Bromobencenosulfonyl)-5-bromo-1H-indol-3-yl)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina*

5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1462, 1373, 1172, 1126; Masas (m/z): 528 (M+H)<sup>+</sup>, 530 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-85

10 *1-(2-Bromobencenosulfonyl)-3-(4-(3-clorobenceno-1-yl)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 133-140; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1594, 1369, 1235, 1177; Masas (m/z): 544 (M+H)<sup>+</sup>, 546 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-86

20 *1-(4-Metoxibencenosulfonyl)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-yl)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 148-152; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1595, 1360, 1264, 1168; Masas (m/z): 492 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-87

25 *1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-yl)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

30 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1587, 1369, 1238, 1175; Masas (m/z): 570, 572 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-88

35 *1-(4-Isopropilobencenosulfonyl)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-yl)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

40 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1595, 1374, 1238, 1180; Masas (m/z): 504 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 1.16-1.20 (6H, d), 2.66-2.70 (4H, bs), 2.80-3.00 (1H, h), 3.07-3.21 (4H, bs), 3.69 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.86-7.97 (13H, m).

### Ejemplo-89

45 *5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonyl)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-yl)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 179-186; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1591, 1374, 1238, 1180; Masas (m/z): 558 (M+H)<sup>+</sup>, 560 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-90

50 *5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonyl)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-yl)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

55 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 173-175; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1591, 1375, 1267, 1167; Masas (m/z): 567, 569 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-91

60 *5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonyl)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-yl)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

65 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1595, 1374, 1240, 1174; Masas (m/z): 582, 584 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-RMN (δppm): 1.17-1.21 (6H, d), 2.63-2.65 (4H, bs), 2.80-3.00 (1H, h), 3.07-3.10 (4H, bs), 3.63 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.87-7.88 (12H, m).



## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-92

#### *1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 510 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (δppm): 2.65-2.71 (4H, dd), 3.07-3.2 (4H, dd), 3.64 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.83-7.90 (12H, m).

### 10 Ejemplo-93

#### *1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato*

- 15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5, y usando el ejemplo 92 se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1590, 1371, 1241, 1181; Masas (m/z): 510 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo-94

- 20 *1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 188-190; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1594, 1367, 1237, 1165; Masas (m/z): 522 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (δppm): 2.64-2.66 (4H, dd), 3.06-3.2 (4H, dd), 3.64 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.83-7.88 (12H, m).
- 25

### Ejemplo-95

- 30 *1-(4-isopropilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Rango de fusión (°C): 121-122; Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1594, 1372, 1238, 1174; Masas (m/z): 534 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (δppm): 1.16-1.20 (6H, d), 2.60-2.67 (4H, bs), 2.80-3.00 (1H, h), 3.10-3.21 (4H, bs), 3.64 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.83-7.90 (12H, m).
- 35

### Ejemplo-96

- 40 *1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1596, 1372, 1275, 1174; Masas (m/z): 518 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (δppm): 1.15-1.25 (6H, s, J = 20.7 Hz), 2.38-2.58 (8H, bs), 2.85-2.89 (1H, h), 3.51 (2H, s), 3.57 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.80-7.80 (13H, m).
- 45

### Ejemplo-97

#### *1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 50 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1585, 1371, 1227, 1166; Masas (m/z): 506 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (δppm): 2.45-2.88 (8H, bs), 3.50 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.8-7.86 (13H, m).

55

### Ejemplo-98

#### *1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 60 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 488 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (δppm): 1.15-1.19 (6H, s, J = 6.8 Hz), 2.46 (8H, bs), 2.87 (1H, s), 3.49 (2H, s), 3.61 (2H, s), 7.18-7.99 (14H, m).

65

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-99

#### *1-(4-Metoxibencenosulfonyl)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1164, 1260, 1361, 1592; Masas (m/z): 476 (M+H)+; 1H-RMN ( $\delta$ ppm): 2.46 (8H, bs), 3.49 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.78 (3H, s), 6.83-7.97 (14H, m).

### 10 Ejemplo-100

#### *1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1176, 1224, 1366, 1586; Masas (m/z): 555, 557 (M+H)+; 1H-RMN ( $\delta$ ppm): 2.49 (8H, bs), 3.65 (2H, s), 3.66 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.96-8.20 (13H, m).

### Ejemplo-101

20

#### *1-(Bencenosulfonyl)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1174, 1226, 1370, 1584; Masas (m/z): 356 (M+H)+.

25

### Ejemplo-102

#### *1-[[1-(4-Metoxibencenosulfonyl)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan*

30

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1170, 1228, 1372, 1586; Masas (m/z): 400 (M+H)+.

### 35 Ejemplo-103

#### *(R,S) 1-(1-Bencenosulfonylindol-3-il)-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano*

40 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 2966, 2931, 1446, 1370, 1167; Masas (m/z): 384 (M+H)+; 1H-RMN ( $\delta$ ppm): 1.42 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.39-2.46 (8H, bs), 3.78-3.81 (1H, q), 7.20-7.98 (10H, m).

### Ejemplo-104

45

#### *(R,S) 1-[1-(4-Metilobencenosulfonyl)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1170, 1368, 1442, 2931, 2966; Masas (m/z): 399 (M+H)+.

50

### Ejemplo-105

#### *(R,S) 1-[1-(4-Metoxibencenosulfonyl)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano*

55

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 1150, 1172, 1372, 2935, 2965; Masas (m/z): 414 (M+H)+.

### 60 Ejemplo-106

#### *(R,S) 1-[1-(4-Isopropilobencenosulfonyl)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)-etano*

65 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Espectros de IR (cm-1): 2967, 2934, 1445, 1362, 1178; Masas (m/z): 426 (M+H)+.

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-107

*1-(4-Fluorobencenosulfonil)-1H-indol-3-ácido carboxílico N-(N,N-dimetilaminoetil)-N-metiloamida*

- 5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, el compuesto en descripción 186 se hizo reaccionar con cloruro de 4-Fluorobencenosulfonilo para obtener el derivado aquí citado. Masas (m/z): 404 (M+H)+.

### Ejemplo-108

10

*1-(4-Metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ácido carboxílico N-(N,N-dimetilaminoetil)-N-metiloamida*

- 15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, el compuesto de la descripción 186 se hizo reaccionar con cloruro de 4-Metoxibencenosulfonilo para obtener el derivado aquí citado. Masas (m/z): 416 (M+H)+.

### Ejemplo-109

20

*1-(4-isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ácido carboxílico N-(N,N-dimetilaminoetil)-N-metiloamida*

- 25 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, el compuesto de la descripción 186 se hizo reaccionar con cloruro de 4-Isopropilobencenosulfonilo para obtener el derivado aquí citado. Masas (m/z): 428 (M+H)+.

### Ejemplo-110

30

*(R,S) α-[1-(Bencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-α-(4-metilo piperazin-1-il)acetonitrilo*

- 35 En un matraz de fondo Redondo de tres bocas, se disolvió bisulfito de sodio (0.26 g, 0.055 moles) en 20 mL agua. A la solución anterior se añadió 1-Bencenosulfoniloindol-3-carboxaldehído (D1, 1 g, 0.0035 moles) y se agitó por 1 hr. N-metilopiperazina y cianuro de sodio se añadieron a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue agitada bien por las siguientes 12 hrs. Después de completarse la reacción (TL C), el producto fue aislado por filtración. El residuo fue extraído con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguida por salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica fue evaporada bajo vacío. El residuo obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/Hexano. 1/1) para producir un material sólido, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas como el compuesto del título. Masas (m/z): 395 (M+H)+.

40

### Ejemplo-111

45

*(R,S) α-[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-α-(4-metilo piperazin-1-il)-acetonitrilo*

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 121, se preparó el derivado aquí citado. Masas (m/z): 437 (M+H)+.

### Ejemplo-112

*(R,S) α-[1-(4-Metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-α-(4-metilo piperazin-1-il)acetonitrilo*

- 55 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 121, se preparó el derivado aquí citado. <sup>1</sup>H-RMN (δppm) 2.27 (3H, s), 2.44 (4H, bs), 2.62 (4H, bs), 3.81 (3H, s), 4.96 (1H, s), 6.88-8.01 (9H, m); Masas (m/z): 425 (M+H)+

### Ejemplo-113

60

*1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol*

- 65 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparó el derivado aquí citado. Masa Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1116,1170,1374,1450 (m/z): 445 (M+H)+

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-114

#### *1-(Bencenosulfonil)-3-(4-(benziloxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 5 El compuesto en Descripción 183 se trató con cloruro de benzensulfonilo de acuerdo con el procedimiento dado en el ejemplo 16. Posteriormente se retiró el grupo protector de acuerdo con los procedimientos conocidos en el arte. Masas (m/z): 490 (M+H)+

### 10 Ejemplo-115

#### *1-(Bencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 15 El grupo protector en el ejemplo 125 se retiró de acuerdo con los procedimientos conocidos en el arte. Masas (m/z): 356 (M+H)+.

### Ejemplo-116

#### 20 *1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Una solución de 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-clorometil-1H-indol (0.01 mol) en diclorometano (25 mL) se añadió lentamente durante 20-30 minutos a la solución bien agitada y enfriada de piperazina (0.021 moles) a 5°C. La mezcla de reacción fue agitada adicionalmente por 30 minutos y luego gradualmente llevada a 20 5°C. Después de completarse la reacción (3-4 horas, TLC), la mezcla de reacción fue diluida adicionalmente con diclorometano y lavada repetidamente con agua y salmuera. El extracto en diclorometano fue secado sobre sulfato de sodio y las sustancias volátiles se removieron bajo presión reducida para obtener el intermediario crudo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc/MeOH then, MeOH/Trietiloamina) para producir el compuesto, el cual fue identificado mediante IR, RMN y análisis espectrales de masas como el compuesto del título. El ejemplo anterior puede también ser preparado de acuerdo con el procedimiento dado por ejemplo 40, y seguido por reducción según lo indicado en el ejemplo 53. Masas (m/z): 386 (M+H)+

### Ejemplo-117

#### 35 *1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con piperazina para obtener el derivado aquí citado.

40 Masas (m/z): 398 (M+H)+.

### Ejemplo-118

#### 45 *1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosuffonil)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con piperazina para obtener el derivado aquí citado.

50 Masas (m/z): 464 (M+H)+, 466 (M+3)+;

### Ejemplo-119

#### 55 *5-Bromo-1-(bencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 5-Bromo-1-(Bencenosulfonil)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con piperazina para obtener el derivado aquí citado.

60 Masas (m/z): 434 (M+H)+, 436 (M+3)+;

65

## ES 2 310 243 T3

### Ejemplo-120

#### *5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonyl)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonyl)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con piperazina para obtener el derivado aquí citado.

Masas (m/z): 464 (M+H)+, 466 (M+3)+;

10

### Ejemplo-121

#### *5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonyl)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonyl)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con piperazina para obtener el derivado aquí citado.

Masas (m/z): 576 (M+H)+, 578 (M+3)+;

20

### Ejemplo-122

#### *5-Bromo-1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

- 25 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 5-Bromo-1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con piperazina para obtener el derivado aquí citado.

Masas (m/z): 542 (M+H)+, 543 (M+3)+

30

### Ejemplo-123

#### *1-[[1-(4-Isopropilobencenosulfonyl)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan*

- 35 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 1-(4-isopropilobencenosulfonyl)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con homopiperazina para obtener el derivado aquí citado.

Masas (m/z): 412 (M+H)+.

40

### Ejemplo-124

#### *1-[[1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan*

- 45 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con homopiperazina para obtener el derivado aquí citado.

Masas (m/z): 478 (M+H)+, 480 (M+3)+

50

### Ejemplo-125

#### *1-[[1-(4-metilobencenosulfonyl)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan*

- 55 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 1-(4-metilobencenosulfonyl)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con homopiperazina para obtener el derivado aquí citado.

Masas (m/z): 484 (M+H)+.

60

### Ejemplo-126

#### *1-[[5-Bromo-1-(4-Metoxibencenosulfonyl)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan*

- 65 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonyl)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con homopiperazina para obtener el derivado aquí citado.

Masas (m/z): 478 (M+H)+, 480 (M+3)+

Ejemplo-127

*1-[[5-Bromo-1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan*

5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con homopiperazina para obtener el derivado aquí citado:

Masas (m/z): 490 (M+H)+, 492 (M+3)+

10

Ejemplo-128

*1-[[5-Bromo-1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan*

15 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 5-Bromo-1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con homopiperazina para obtener el derivado aquí citado.

Masas (m/z): 556 (M+H)+, 558 (M+3)+

20

Ejemplo-129

*1-[[5-Bromo-1-(4-metilobencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan*

25 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 127, 5-Bromo-1-(4-metilobencenosulfonil)-3-clorometil-1H-indol se hizo reaccionar con homopiperazina para obtener el derivado aquí citado.

Masas (m/z): 462 (M+H)+, 463 (M+3)+

30

**Referencias citadas en la descripción**

Esta lista de referencias citada por el solicitante apunta solamente a la conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de patente. Aunque se ha puesto gran atención en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO declina cualquier responsabilidad en este aspecto.

35

**Documentos de patente citados en la descripción**

- US 4839377 A [0008]
- US 4855314 A [0008]
- GB 2035310 A [0009]
- EP 303506 A [0010]
- EP 438230 A [0011]
- EP 313397 A [0012]
- WO 9118897 A [0013]
- EP 457701 A [0014]
- EP 497512 A2 [0015]
- WO 9300086 A [0016]
- WO 9323396 A [0017]
- WO 9406769 A [0019]
- WO 9213856 A [0020]
- WO 9603400 A [0021]

40

45

50

55

60

65

**Literatura ajena a patentes citada en la descripción**

• Drugs Acting on Serotonergic Neuronal Systems. **FULLER**, R. W. Biology de Serotonergic Transmission. John Wiley & Sons Ltd, 1982, 221-247 [0005]

• **BOULLIN** D. J. Serotonin in Mental abnormalities, 1978, vol. 1, 316 [0005]

• **BARCHAS** J. Serotonin and Behavior, 1973 [0005]

• **GERSHON** M. D. The peripheral actions of 5-Hidroxitriptamina, 1989, 246 [0006]

• **SAXENA** P. R. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1990, vol. 7, 15 [0006]

• **GLENNON** *et al.* Neuroscience and Behavioral Reviews, 1990, vol. 14, 35 [0007]

• **HOYER** D. *et al.* Pharmacol. Rev., 1994, vol. 46, 157-203 [0007]

• **MONSMA** *et al.* Mol. Pharmacol., 1993, vol. 43, 320-327 [0007]

• **RUAT** M. *et al.* Biochem. Biophys. Res. Com., 1993, vol. 193, 269-276 [0007]

• **ROTH** *et al.* J. Pharm. Exp. Therapeut., 1994, vol. 268, 1403-1410 [0007]

• **SLEIGHT** *et al.* Exp. Opin. Ther., 1998, vol. 8, 1217-1224 [0007]

• **BOURSON** *et al.* J. Pharmacol., 1998, vol. 125, 1562-1566 [0007]

• **BOESS** *et al.* Mol. Pharmacol., 1998, vol. 54, 577-583 [0007]

• **SLEIGHT** *et al.* Brit. J. Pharmacol., 1998, vol. 124, 556-562 [0007]

• **YOSHIOKA** *et al.* Life Sciences, 1998, vol. 17/18, 1473-1477 [0007]

• SDZ216-525, a selective and potent 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist. European Journal of Pharmacology, 1993, vol. 244, 251-257 [0018]

• J. Med. Chem., 2001, vol. 44, 3881-3895 [0022]

• Principles de Asymmetric synthesis. *Tetrahedron series*. vol. 14, 311-316 [0053]

• **JACQUES**. Enantiomers, Racemates y Resolution. Wiley Interscience, 1981 [0053]

• **HOYER** D.; **ENGEL** G. *et al.* Molecular Pharmacology of 5HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub> Recognition Sites in rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [3H]-5HT, [3H]-8-OH-DPAT, [125I]-Yodocianopindolol, [3H]-Mesulergine and [3H]-Ketanserin. *Eur. Jml. Pharmacol.*, 1985, vol. 118, 13-23 [0070]

• **SCHOEFFTER** P.; **HOYER** D. How Selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, y 5-HT<sub>1D</sub> Receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac.*, 1989, vol. 340, 135-138 [0070]

• **HOYER** D.; **ENGEL** G. *et al.* Molecular Pharmacology of 5HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub> Recognition Sites in rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [3H]-5HT, [3H]-8-OH-DPAT, [125I]-Iodocianopindolol, [3H]-Mesulergine and [3H]-Ketanserin. *Eur. Jml. Pharrnacol.*, 1985, vol. 118, 13-23 [0072]

• **SCHOEFFTER** P.; **HOYER** D. How selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, y 5-HT<sub>1D</sub> Receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac.*, 1989, vol. 340, 135-138 [0072]

• **WAEBER** C.; **SCHOEFFIER**; **PALACIOS** J.M.; **HOYER** D. Molecular Pharmacology de the 5-HT<sub>1D</sub> Recognition Sites: Radioligand Binding Studies in Human, Pig, and Calf Brain Membranes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1988, vol. 337, 595-601 [0075]

• **LEYSEN** J. E.; **NIEMEGEREERS** C. J.; **VAN NUETEN** J. M.; **LADURON** P. M. H]Ketanserin: A Selective Tritiated Ligand for Serotonin<sub>2</sub> Receptor Binding Sites. *Mol. Pharmacol.*, 1982, vol. 21, 301-314 [0078]

• **MARTIN**, G. R.; **HUMPHREY**, P. P. A. Classification Review: Receptors for 5-HT: Current Perspectives on Classification and Nomenclature. *Neuropharmacol.*, 1994, vol. 33 (3/4), 261-273 [0078]

• **A. PAZOS**; **D. HOYER**; **J. PALACIOS**. The Binding of Serotonergic Ligands to the Porcine Choroid Plexus: Characterization of a New Type of serotonin Recognition Site. *Eur. Jml. Pharmacol.*, 1985, vol. 106, 539-546

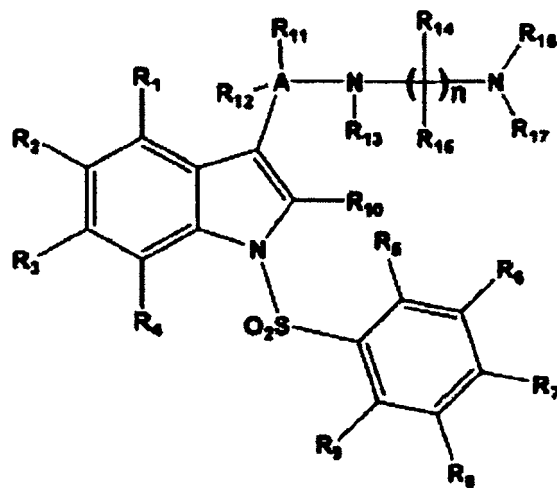
## ES 2 310 243 T3

- **HOYER, D.; ENGEL, G. et al.** Molecular Pharmacology of 5HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub> Recognition Sites in rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [3H]-5HT, [3H]-8-OH-DPAT, [125I]-Iodocyanopindolol, [3H]-Mesulergine and [3H]-Ketanserin. *Eur. Jml. Pharmacol.*, 1985, vol. 118, 13-23 [0081]
- 5 • **LUMMIS S. C. R.; KILPATRICK G. J.** Characterization of 5HT<sub>3</sub> Receptors in Intact N1E-115 Neuroblastoma Células. *Eur. Jml. Pharmacol.*, 1990, vol. 189, 223-227 [0084]
- 10 • **HOYER D.; NEIJT H. C.** Identification of Serotonin 5-HT<sub>3</sub> Recognition Sites in Membranes of N1E-115 Neuroblastoma Cells by Radioligand Binding. *Mol. Pharmacol.*, 1988, vol. 33, 303 [0084]
- **TYERS M. B.** 5-HT<sub>3</sub> Receptors and the Therapeutic Potential of 5HT<sub>3</sub> Receptor Antagonistas. *Therapie*, 1991, vol. 46, 431-435 [0084]
- 15 • **GROSSMAN KILPATRICK, C. et al.** Development of a Radioligand Binding test for 5HT<sub>4</sub> Receptors in Guinea Pig and Rat Brain. *Brit. Jml. Phamacol.*, 1993, vol. 109, 618-624 [0087]
- **REES S. et al.** *FEBS Letters*, 1994, vol. 355, 242-246 [0090]
- 20 • **MONSMA F. J. JR. et al.** Molecular Cloning and Expression of Novel Serotonin Receptor with high Affinity for Triciclic Psychotropic Drugs. *Mol. Pharmacol.*, 1993, vol. 43, 320-327 [0093]
- **Y. SHEN; E. MONSMA; M. METCALF; P. JOSE; M HAMBLIN; D. SIBLEY.** Molecular Cloning and Expression of a 5-hidroxitriptamina 7 Serotonin Receptor Subtype. *J. Biol. Chem.*, vol. 268, 18200-18204 [0096]
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula general (I),



sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, su N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables,

donde A puede ser  $-\text{CH}_2-$ , y  $\text{R}_{11}$  y  $\text{R}_{12}$ , se refieren a sustituciones sobre el carbono;

donde,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{14}$  y  $\text{R}_{15}$  pueden ser los mismos o diferentes y cada uno representa independientemente hidrógeno, halógeno, oxo, tio, perhaloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de (C1-C<sub>12</sub>)alquilo, (C2-C<sub>12</sub>)alqueno, (C2-C<sub>12</sub>)alquino, (C3-C<sub>7</sub>)cicloalquilo, (C3-C<sub>7</sub>)cicloalqueno, bicicloalquilo, bicicloalqueno, (C1-C<sub>12</sub>)alcoxi, ciclo(C3-C<sub>7</sub>) alcoxi, arilo ariloxi, aralquilo, aralcoxi, acil, aciloxi, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino, alcóxycarbonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcóxialquilo, alquiltio, tioalquilo, alcóxycarboniloamino, arilalcóxycarboniloamino, aralquilalcóxycarboniloamino, amino-carboniloamino, alquilaminocarboniloamino, dialquilaminocarboniloamino, alquilamidino, alquilguanidino, dialquil-guanidino, lineales o ramificados, ácido carboxílico y sus derivados, ácidos sulfónicos y sus derivados;

$\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{16}$  y  $\text{R}_{17}$  pueden ser los mismos o diferentes y cada uno independientemente representan hidrógeno, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de (C1-C<sub>12</sub>)alquilo, (C2-C<sub>12</sub>)alqueno, (C2-C<sub>12</sub>)alquino, (C3-C<sub>7</sub>)cicloalquilo, (C3-C<sub>7</sub>) cicloalqueno, bicicloalquilo, bicicloalqueno, arilo aralquilo, heterocicliloalquil lineales o ramificados; opcionalmente  $\text{R}_{13}$  junto con  $\text{R}_{16}$  o  $\text{R}_{17}$  y los dos átomos de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico de 6 ó 7 miembros el cual puede ser sustituido adicionalmente con  $\text{R}_{14}$  y  $\text{R}_{15}$ , y puede tener uno, dos o tres dobles enlaces;

“n” es un entero que varía desde 1 a 4, donde donde las cadenas de carbono que “n” representa pueden ser lineales o ramificadas.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es seleccionado de:

1-Bencenosulfonil 3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;

1-(4-Metilbencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;

1-(4-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilometil)-5-nitro-1H-indol;

1-(4-Fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;

1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;

1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;

1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;

## ES 2 310 243 T3

1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol sal de clorhidrato;  
 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol;  
 5 4,5,6-Tricloro-1-bencenosulfonil 3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 4,5,6-Tricloro-1-(4-metilobencenosulfonil)-3-(4-metilo piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 10 1-(4-Bromobencenosulfonil)-4,5,6-tricloro-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 4,5,6-Tricloro-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2-Bromobencenosulfonil)-4,5,6-tricloro-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 15 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-4,5,6-tricloro-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-Bencenosulfonil-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(4-Metilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 20 1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 25 1-(2-Bromobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilo metil)-1H-indol;  
 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;  
 30 1-(4-metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 35 5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;  
 5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de maleato;  
 40 5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de citrato;  
 5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 45 5-Bromo-1-(bencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 5-Bromo-1-(4-metilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 5-Bromo-1-(4-bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 50 5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 5-Bromo-1-(2-bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 55 5-Bromo-1-(2-bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;  
 5-Bromo-1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 4-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 60 4-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 4-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 65 (1-Bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;  
 [1-(4-Metilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;

## ES 2 310 243 T3

- [1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- [1-(2-Bromobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- 5 [1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- (1-Bencenosulfonil-5-nitro-1H-indol-3-il)-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- [1-(4-Metilobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- 10 [1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- [1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- 15 [1-(4-isopropilobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- [1-(2-Bromobencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- [1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- 20 [1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-ilo]-(4-metilopiperazin-1-il)metanona;
- 1-Bencenosulfonil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 25 1-(4-Metilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 30 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 35 1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;
- 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;
- 40 1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-5-cloro-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 45 5-Cloro-1-(4-fluorobencenosulfonil)-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-cloro-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 5-Cloro-1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-2-metil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 50 1-Bencenosulfonil-5-cloro-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 5-Cloro-1-(4-metilobencenosulfonil)-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 55 1-(Bencenosulfonil)-5-fluoro-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 5-Fluoro-1-(4-metilobencenosulfonil)-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-cloro-2-fenil-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 60 1-(2-Bromobencenosulfonil)-5-ciano-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 5-Ciano-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 65 5-Ciano-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-ciano-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

## ES 2 310 243 T3

5-Ciano-1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

N-(1-(4-Fluorobencenosulfonil)-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina;

5 N-(1-(4-Fluorobencenosulfonil)-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina sal de clorhidrato;

N-(1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-bromo-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina;

10 N-(1-(4-Bromobencenosulfonil)-5-bromo-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina sal de clorhidrato;

N-(5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina;

15 N-(1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina;

15 N-(1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-nitro-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina sal de clorhidrato;

20 N-(1-(2-Bromobencenosulfonil)-5-bromo-1H-indol-3-il)metil-N,N',N'-trimetiloetilen-1,2-diamina;

1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-(3-clorobenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

25 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

30 5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

35 1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol sal de clorhidrato;

40 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(2-metoxibenceno-1-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(4-Fluorobencenosulfonil)-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

45 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

50 1-(2-Bromobencenosulfonil)-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

5-Bromo-1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

55 5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

60 1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

65 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

## ES 2 310 243 T3

- 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 5 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(Bencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 10 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-2-[1,4]Diazepan-1-ilmetil-1H-indol;
- (R,S) 1-(1-Bencenosulfonilindol-3-il)-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- (R) 1-(1-Bencenosulfonilindol-3-il)-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- 15 (S) 1-(1-Bencenosulfonilindol-3-il)-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- (R,S) 1-[1-(4-Metilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- (R) 1-[1-(4-Metilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- 20 (S) 1-[1-(4-Metilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- (R,S) 1-[1-(4-Metoxilbencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- 25 (R) 1-[1-(4-Metoxilbencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- (S) 1-[1-(4-Metoxilbencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- (R,S) 1-[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- 30 (R) 1-[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- (S) 1-[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)indol-3-ilo]-1-(4-metilopiperazin-1-il)etano;
- 35 1-(4-Fluorobencenosulfonil)-1H-indol-3-ácido carboxílico N-(N,N-dimetiloaminoetil)-N-metiloamida;
- 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ácido carboxílico N-(N,N-dimetiloaminoetil)-N-metiloamida;
- 40 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ácido carboxílico N-(N',N'-dimetiloaminoetil)-N-metiloamida;
- (R,S)  $\alpha$ -[1-(4-Metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;
- (R)  $\alpha$ -[1-(4-Metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;
- 45 (S)  $\alpha$ -[1-(4-Metoxibencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;
- (R,S)  $\alpha$ -[1-(Bencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;
- (R)  $\alpha$ -[1-(Bencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;
- 50 (S)  $\alpha$ -[1-(Bencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)acetonitrilo;
- (R,S)  $\alpha$ -[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)-acetonitrilo;
- 55 (R)  $\alpha$ -[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)-acetonitrilo;
- (S)  $\alpha$ -[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilo]- $\alpha$ -(4-metilopiperazin-1-il)-acetonitrilo;
- 60 1-(Bencenosulfonil)-3-(4-(benziloxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(Bencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol
- 65 1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol
- 1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

## ES 2 310 243 T3

5-Bromo-1-(bencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

5-Bromo-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

5 5-Bromo-1-(4-isopropilobencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

5-Bromo-1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

1-[[1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

10 1-[[1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

1-[[1-(4-metilobencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

15 1-[[5-Bromo-1-(4-Metoxibencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

1-[[5-Bromo-1-(4-Isopropilobencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

20 1-[[5-Bromo-1-(2-Bromo-4-metoxibencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

1-[[5-Bromo-1-(4-metilobencenosulfonil)-indol-3-ilo]metilo][1,4]diazepan

y sus sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos y solvatos.

25 3. Una composición farmacéutica que comprende bien sea un vehículo, diluyente, excipientes o solvato farmacéuticamente aceptable junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la forma de una tableta, cápsula, polvo, jarabe, inyectable, solución o suspensión.

35 5. Uso del compuesto de fórmula general (I), como se define en la Reivindicación 1 o una composición farmacéutica como se define en la Reivindicación 3 para preparar medicamentos.

40 6. Uso de un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 o una composición farmacéutica como se define en la Reivindicación 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de condiciones clínicas tales como ansiedad, depresión, desórdenes convulsivos, desórdenes obsesivo-compulsivos, dolor de cabeza por migraña, desórdenes de la memoria cognitiva, ADHD (Desorden de Atención Deficiente/Síndrome de Hiperactividad), desórdenes de la personalidad, psicosis, parafrenia, depresión psicótica, manía, esquizofrenia, desórdenes esquizofreniformes, abandono del abuso de drogas, ataques de pánico, desórdenes del sueño y también desórdenes asociados con trauma espinal y/o lesiones en la cabeza donde se desea una modulación de la actividad de 5-HT.

45 7. Uso de un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 o una composición farmacéutica como se define en la Reivindicación 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de incapacidad cognitiva media y otros desórdenes neurodegenerativos como Enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y mal de Huntington chorea donde se desea una modulación de la actividad de 5-HT.

50 8. Uso de un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 o una composición farmacéutica como se define en la Reivindicación 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de ciertos desórdenes GI (Gastrointestinales) tales como IBS (Síndrome de Intestino Irritable) o emesis inducida por quimioterapia donde se desea una modulación de la actividad de 5-HT.

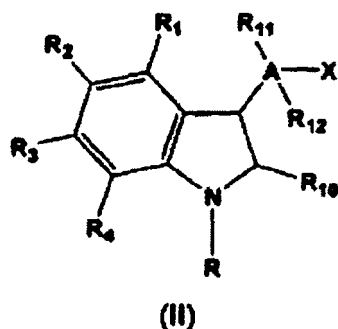
55 9. Uso de un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 o una composición farmacéutica como se define en la Reivindicación 3 en la preparación de un medicamento para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con el exceso de peso donde se desea una modulación de la actividad de 5-HT.

60 10. Uso de un compuesto radiomarcado como se reivindica en la Reivindicación 1 en la preparación de un medicamento, como una herramienta de diagnóstico para modular la función del 5-HT function.

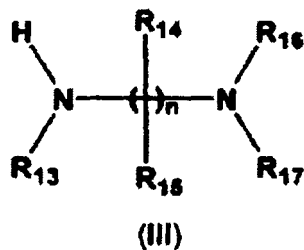
11. Uso de un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 en combinación con un inhibidor de retoma de 5-HT, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento.

65 12. Un compuesto de la formula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso como un medicamento.

13. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) dado más abajo,



donde todos los símbolos como se definió anteriormente, y X es halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo; con un compuesto de fórmula (III) o su sal de adición ácida,



donde todos los símbolos son como se definió anteriormente.