



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 721**

51 Int. Cl.:

C07D 209/30 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03747986 .2**

96 Fecha de presentación : **08.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1542973**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54

Título: **Indoles sustituidos en posición 2,4 y su empleo como moduladores de 5-HT6.**

30

Prioridad: **17.09.2002 US 411480 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

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

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 311 721 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

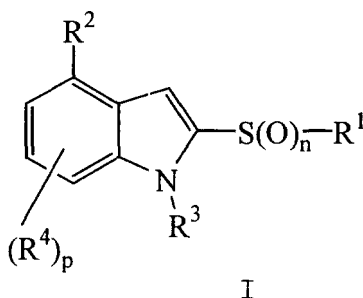
Indoles sustituidos en posición 2,4 y su empleo como moduladores de 5-HT₆.

La presente invención se refiere a indoles sustituidos en posición 2 y a composiciones relacionadas con ellos, a métodos para el uso de agentes terapéuticos y a métodos para la fabricación de los mismos.

Las acciones del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT), en su condición de neurotransmisor modulador importante del cerebro, están mediadas por un gran número de familias de receptores, referidas a 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇. Basándose en un nivel alto del mRNA, receptor de 5-HT₆, se ha constatado que el receptor de 5-HT₆ desempeña un papel importante en la patología y el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Se han identificado en concreto ligandos selectivos de 5-HT₆ como potencialmente útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, la enfermedad maníaco-depresiva, las sicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, la migraña, la enfermedad de Alzheimer (mejora de la memoria cognitiva), los trastornos del sueño, los trastornos de comida tales como la anorexia y la bulimia, los ataques de pánico, el trastorno de hiperactividad por deficiencia de atención (ADHD), el trastorno de la deficiencia de atención (ADD), el síndrome de abstinencia después de un abuso de drogas, por ejemplo de cocaína, alcohol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia y también los trastornos asociados con un trauma de la columna vertebral y/o lesiones craneales, por ejemplo la hidrocefalia. Tales compuestos se piensa que pueden ser también útiles para el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI), por ejemplo el trastorno intestinal funcional. Véase por ejemplo B.L. Roth y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994**, 268, páginas 1403-14120, D. R. Sibley y col., *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320-327, A.J. Sleight y col., *Neurotransmission*, **1995**, 11, 1-5, y A. J. Sleight y col., *Serotonin ID Research Alert*, **1997**, 2(3), 115-8. Se han identificado también los antagonistas de 5-HT₆ como compuestos potencialmente útiles para el tratamiento de la obesidad. Véase por ejemplo Bentley y col., *Br. J. Pharmac.* **1999**, supl. 126; Bentley y col., *J. Psychopharmacol.* **1997**, suplemento A64: 255; Wooley y col., *Neuropharmacology* **2001**, 41: 210-129; y WO 02/098878.

Ya se han estudiado algunos moduladores de 5-HT₆, pero sigue habiendo demanda de compuestos que puedan ser útiles para la modulación del 5-HT₆.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

n es 0, 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

R¹ es arilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi, o heteroarilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi;

R² es a heterociclilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi.

Otros objetos del presente invento son:

(ii) el compuesto de (i),

5 en donde

n es 2;

10 R^1 es arilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en donde cada sustituyente es independien-
temente hidroxí, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo,
alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)ami-
no, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilami-
no o metilendioxi, o heteroarilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos
15 entre hidroxí, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, al-
quilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino,
alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o
metilendioxi;

20 R^2 es a heterociclilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre
hidroxí, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcar-
bonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alqui-
laminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o meti-
lendioxi;

25 R^3 es hidrógeno, alquilo; y

R^4 es hidrógeno,

30 (iii) el compuesto de (ii), en donde R^2 es piperacín-1-ilo o piperidín-4-ilo, no sustituido o sustituido independiente-
mente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxí, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo,
hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alqui-
lamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), al-
quilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi,

35 (iv) el compuesto de (iii), en donde R^2 es piperacín-1-ilo, 4-metilpiperacín-1-ilo, 3,5-dimetilpiperacín-1-ilo, N-
metil piperidín-4-ilo o piperidín-4-ilo.

(v) el compuesto de (iv), en donde R^2 es piperacín-1-ilo, 4-metilpiperacín-1-ilo o piperidín-4-ilo.

40 (vi) el compuesto de (ii) en donde R' es fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en
donde cada sustituyente es independientemente hidroxí, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo,
hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alqui-
lamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), al-
quilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi, o tienilo no sustituido o sustituido independientemente con
45 uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxí, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxial-
quilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino,
dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilami-
nosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi;

50 (vii) el compuesto de (vi), en donde R^1 es tien-2-ilo o fenilo que está no sustituido o sustituido con alquilo, halo o
haloalquilo.

(viii) el compuesto de (vii), en donde R^1 es fenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-trifluorome-
tilfenilo, 3-bromofenilo o tien-2-ilo.

55 (ix) el compuesto de (ii), en donde R^3 es hidrógeno o metilo.

(x) los compuestos (ii), que son:

60 2-bencenosulfonil-4-piperazín-1-il-1H-indol,

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

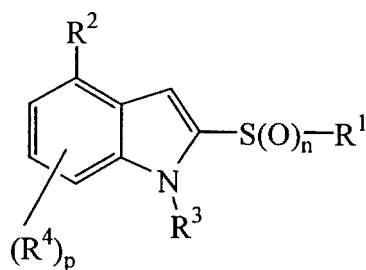
2-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,

65 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-4-(4-metil-piperazín-1-il)-1H-indol,

2-bencenosulfonil-1-metil-4-piperazín-1-il-1H-indol,

2-(2-flúor-bencenosulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol,
 2-(tolueno-2-sulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol,
 5 2-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol,
 2-bencenosulfonil-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-1H-indol,
 2-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol,
 10 2-(tiofeno-2-sulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol,
 2-(2-flúor-bencenosulfonil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol,
 15 2-(2-flúor-bencenosulfonil)-1-metil-4-piperazin-1-il-1H-indol,
 2-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-metil-4-piperazin-1-il-1H-indol,
 2-bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-1H-indol.

(xi) Un proceso para la obtención del indol sustituido en posición 2 de la fórmula:



I

en la que

n es 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

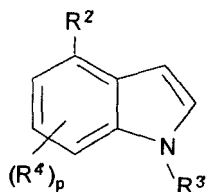
R¹ es arilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi, o heteroarilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi;

R² es a heterociclilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi;

R³ es hidrógeno, alquilo, o -C(=O)-R⁵, en el que R⁵ es alquilo, alcoxi, arilo o ariloxi; y cada R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi,

ES 2 311 721 T3

cuyo procedimiento comprende poner en contacto un indol sustituido de la fórmula:



II

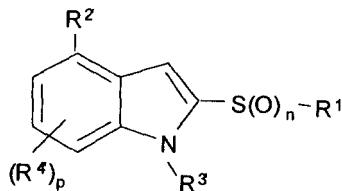
en donde

R² es un heterociclilo, no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarboilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)-amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi, opcionalmente protegido con un grupo protector;

R³ es alquilo, o -C(=O)-R⁵, cada R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi, opcionalmente protegido con un grupo protector,

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

(b) poner en contacto el indol desprotonado con un agente sulfonilante de la fórmula: Y-SO₂-R¹, en la que Y es un haluro, o con un agente disulfuro de la fórmula: R¹-S-S-R¹ para obtener un indol sustituido en posición 2 de la fórmula:



III

(c) eventualmente oxidar el azufre con un agente oxidante; y

(d) eventualmente eliminar el grupo protector para obtener el indol sustituido en posición 2 de la fórmula I.

(xii) El proceso de (xi), en el que Y es flúor.

(xiii) Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I de (i) a (x); y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(xiv) El uso de uno o varios compuestos de cualquiera de (i) a (x) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un estado patológico que se alivia con antagonistas de 5-HT₆.

(xv) El uso de (xiv), en el que el estado patológico consiste en trastornos del SNC.

(xvi) El uso de (xv), en el que el estado patológico comprende sicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastornos de déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

(xvii) El uso de (xiv) en el que el estado patológico consiste en trastornos gastrointestinales.

(xviii) El uso de (xiv) en el que el estado patológico consiste en la obesidad.

ES 2 311 721 T3

La presente invención proporciona además métodos para la fabricación de composiciones y métodos para el uso de los compuestos de la fórmula I.

A menos que se diga lo contrario, los términos siguientes que se emplean en esta solicitud, incluida la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se definen a continuación. Hay que señalar que, del modo que se emplean en la descripción y en las reivindicaciones posteriores, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte explícitamente lo contrario.

“Agonista” significa un compuesto que mejora o amplía la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

“Alquilo” significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, formado exclusivamente con átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de uno a doce, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, etcétera.

“Alcoxi” significa un resto de la fórmula -OR^a en la que R^a es alquilo, ya definido antes.

“Antagonista” significa un compuesto que disminuye u obstaculiza la acción de otro compuesto o sitio receptor.

“Ariilo” significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, que consta de un anillo aromático mono- o bicíclico. El grupo ariilo puede estar eventualmente sustituido por uno, dos o tres, con preferencia uno o dos sustituyentes, siendo los sustituyentes con independencia entre sí: hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilenodioxo, a menos que se indique expresamente lo contrario. Los ejemplos de restos ariilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo eventualmente sustituido y naftilo eventualmente sustituido, etcétera.

“Ariilo” significa un resto de la fórmula -OR^b en la que R^b es ariilo, ya definido anteriormente.

“Cicloalquilo” significa un resto carbocíclico saturado monovalente que tiene anillos mono- o bicíclicos. El resto cicloalquilo puede estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, cada sustituyente con independencia de su aparición puede ser hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique expresamente lo contrario. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera.

“Estado patológico” significa cualquier enfermedad, estado, síntoma o indicación.

Los términos “halo”, “haluro” y “halógeno” se utilizan como sinónimos intercambiables y significan un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor o bromo.

“Haloalquilo” significa alquilo, ya definido antes, en el que uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por halógenos iguales o distintos. Son ejemplos de haloalquilos el -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, los perfluoralquilos (p.ej. -CF₃), etcétera.

“Heteroarilo” significa un resto aromático monovalente, mono-, bi- o tricíclico, que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O, o S, los demás átomos del anillo son C. El anillo del heteroarilo está eventualmente sustituido con independencia entre sí por uno o varios sustituyentes, con preferencia por uno o dos sustituyentes, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilenodioxo. Más en concreto, el término heteroarilo incluye pero no se limita a: piridilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzotiofenilo, dibenzofurano y benzodiazepin-2-on-5-ilo, etcétera.

“Heterociclilo” significa un resto saturado monovalente, que tiene de uno a tres anillos e incorpora uno, dos o tres heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo está eventualmente sustituido con independencia entre sí por uno o varios sustituyentes, con preferencia por uno o dos sustituyentes, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilenodioxo. Más en concreto, el término heterociclilo incluye pero no se limita a los ejemplos de restos heterocíclico, pero no se limita a: morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, azetidino, etcétera.

“Grupo saliente” significa el grupo provisto del significado asociado convencionalmente al mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o un grupo que puede desplazarse o expulsarse en las condiciones de una reacción

de sustitución. Hay que señalar que un grupo saliente concreto dependerá de las condiciones de reacción, incluido el átomo al que se halla unido dicho grupo saliente. Por ejemplo, los grupos salientes de compuestos sulfonilo incluyen pero no se limitan a halógeno, sulfonatos, etcétera.

5 “Modulador” significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen pero no se limitan a: agonista, antagonista, etcétera, definidas en esta descripción.

“Eventual” o “eventualmente” significa que el suceso o circunstancia que se describen a continuación puede ocurrir pero no de forma necesaria y que la descripción incluye los términos en los que tiene lugar dicho suceso o circunstancia
10 y otros términos en los que no tiene lugar.

“Disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte” significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción que se describe en relación con el mismo, incluyendo por ejemplo benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato
15 de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina, etcétera. A menos que se indique lo contrario, los disolventes empleados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que lo que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica es seguro en general, no tóxico y no es molesto (indeseable) desde el punto de vista biológico ni de otro tipo e incluye
20 que es aceptable tanto para el uso veterinario como para el farmacéutico humano.

“Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, según se define en esta descripción, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Estas
25 sales incluyen:

las sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etcétera; o formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico,
30 ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, 2-ácido naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoracético, ácido trimetilacético, etcétera; o

las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p. ej. un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, etcétera. Las bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio,
40 hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, y con sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

45 Es obvio que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfas) definidas en la presente, de la misma sal de adición de ácido.

“Principio activo latente” (prodrug) significa una forma farmacológicamente inactiva de un compuesto que tiene que metabolizarse “*in vivo*”, p. ej. por líquidos o enzimas biológicos, en el sujeto después de la administración para convertirse en la forma farmacológicamente activa del compuesto con el fin de producir el efecto farmacológico deseado. El principio activo latente (prodrug) puede metabolizarse antes de la absorción, durante la absorción o después de absorción, o en un sitio específico. Aunque el metabolismo tiene lugar para muchos compuestos fundamentalmente en el hígado, casi todos los tejidos y órganos, sobre todo los pulmones, son capaces de ejecutar el metabolismo en niveles variables. Las formas latentes (prodrug) de los compuestos pueden emplearse por ejemplo para mejorar la bio-
50 disponibilidad, mejorar la aceptación por parte del sujeto, por ejemplo por mascado, o para reducir las características desagradables, como puedan ser un sabor amargo o una irritabilidad gastrointestinal, para modificar la solubilidad, por ejemplo en caso de uso intravenoso, para proporcionar una liberación prolongada o persistente, para mejorar la comodidad de la formulación o para proporcionar una liberación del compuesto en un sitio específico.

60 “Grupo protector” significa un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, permitiendo que la reacción química se efectúe selectivamente en otro punto reactivo no protegido, en el sentido asociado convencionalmente a este término en química sintética. Ciertos procesos de esta invención se basan en grupos protectores que bloquean átomos reactivos de nitrógeno y/o de oxígeno existentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos “grupo protector de amino” y “grupo protector de nitrógeno” son sinónimos intercambiables y se refieren a aquellos grupos orgánicos capaces de proteger al átomo de nitrógeno contra reacciones no deseadas durante los procesos de síntesis. Los grupos protectores de nitrógeno incluyen pero no se limitan a los ejemplos siguientes: trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC), etcétera. De igual manera, el término “grupo protector de hidroxilo”

significa aquellos grupos orgánicos que protegen el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo contra las reacciones no deseadas durante los procesos de síntesis. Los grupos protectores de hidroxilo incluyen pero no se limitan a los ejemplos siguientes: bencilo y sililo, tetrahidropiraniolo, ésteres, etcétera. El experto en la materia ya sabe cómo hay que elegir un grupo capaz de resistir invariable las reacciones siguientes y, una vez finalizadas, que sea fácilmente eliminable.

“Solvatos” significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de dicho disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar y retener una cantidad molar fija de moléculas de disolvente en la forma sólida cristalina, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, entonces el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es un alcohol, entonces el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de la sustancia en la que el agua conserva su estado molecular de H_2O , tal combinación es capaz de dar lugar a uno o a varios hidratos.

“Sujeto” significa mamíferos y no mamíferos. Los mamíferos son cualquier componente del grupo mamíferos, incluyendo pero sin limitarse a los humanos; los primates no humanos, por ejemplo chimpancés y otros monos y simios; los animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; los animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; los animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo las ratas, ratones y cobayas; etcétera. Son ejemplos de no mamíferos las aves, etcétera. El término “sujeto” no denota una edad ni un sexo concretos.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para surtir el efecto deseado de dicho tratamiento. La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar en función del compuesto, de la enfermedad a tratar, de la gravedad de la misma, de la edad y de la salud relativa del sujeto, de la vía y forma de administración, de los considerando que haga el facultativo o veterinario que atiende al sujeto y de otros factores.

Los términos “los definidos antes” y “los definidos en la descripción” referidos a una variable incluyen por referencia una definición amplia de dicha variable así como las definiciones preferida, más preferida y especialmente preferida, si las hay.

El “tratamiento” de un estado patológico incluye:

(i) prevenir dicho estado patológico, es decir, hacer que los síntomas clínicos de una enfermedad no se desarrollen en un sujeto que padece o está predispuesto a adquirir un estado patológico, pero que de momento no presenta o no sufre los síntomas de dicho estado patológico.

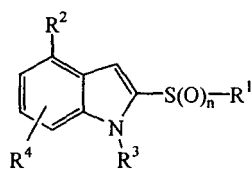
(ii) inhibir el estado patológico, es decir, interrumpir el desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos o

(iii) aliviar el estado patológico, es decir, producir una regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

Los términos “tratamiento”, “poner en contacto” y “hacer reaccionar” referidos a una reacción química significan la adición o la mezcla de dos o más reactivos en condiciones adecuadas para producir el compuesto indicado y/o deseado. Es obvio que la reacción que produce el compuesto indicado y/o deseado no resulta de modo directo y necesario de la combinación de dos reactivos que se cargan inicialmente, es decir, puede haber uno o varios productos intermedios que se forman dentro de la mezcla y que finalmente dan lugar a la formación del compuesto indicado y/o deseado.

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC.

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



I

una sal farmacéuticamente aceptable o principio activo latente (prodrug) del mismo,

en la que

n es 0, 1 ó 2; con preferencia n es 2;

p es 1 ó 2, con preferencia p es 1;

R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es heterociclilo;

R³ es hidrógeno, alquilo o -C(=O)-R⁵, en el que R⁵ es alquilo, alcoxi, arilo, o ariloxi; y

cada uno de los R⁴ es con independencia de su aparición hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilenodioxo; R⁴ es con preferencia hidrógeno, alquilo, alcoxi, halo, o haloalquilo.

Es obvio que el alcance de esta invención abarca no solo los diferentes isómeros que pueden existir, sino también las diferentes mezclas que puedan formarse de dichos isómeros. Además, el alcance de la presente invención abarca los solvatos y sales de los compuestos de la fórmula I.

R¹ es con preferencia tienilo o fenilo que está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, -SO₂-R^a, -NR^aR^b, -NR^b-C(=O)-R^a, en el que R^a es alquilo o arilo y R^b es hidrógeno o alquilo, y una mezcla de los mismos. R¹ es con mayor preferencia tien-2-ilo, fenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-fluorfenilo, 2-metilfenilo, 2-trifluormetilfenilo, o 3-bromofenilo.

R² es con preferencia piperazinilo o piperidinilo eventualmente sustituidos. Con mayor preferencia, R² es piperazin-1-ilo o piperidin-4-ilo eventualmente sustituidos. R² es con preferencia especial piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, N-metilpiperidin-4-ilo o piperidin-4-ilo. En una forma especial de ejecución, R² es 4-metilpiperazin-1-ilo.

R³ es con preferencia hidrógeno o metilo.

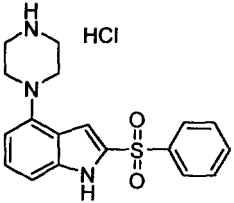
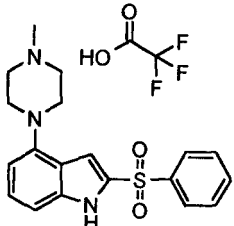
R⁴ es con preferencia hidrógeno.

Otras formas preferidas de ejecución incluyen combinaciones de grupos preferidos ya descritos. Por ejemplo, en una forma de ejecución especialmente preferida R¹ es fenilo, n es 2, R² es piperazin-1-ilo, R³ es hidrógeno o metilo y R⁴ es hidrógeno. De este modo se contempla en las formas de ejecución de la presente invención una gran variedad de compuestos preferidos.

Algunos de los compuestos representativos de la fórmula I se recogen en la siguiente tabla 1:

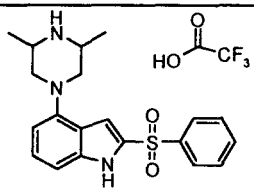
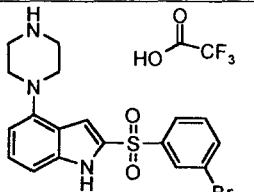
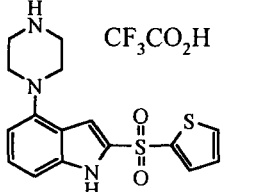
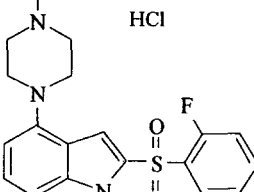
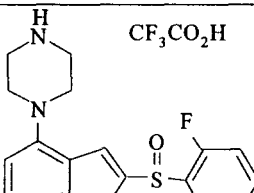
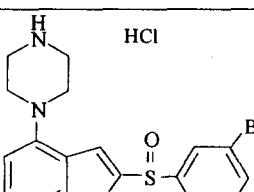
TABLA 1

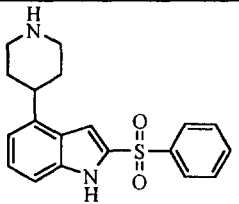
Compuestos representativos de la fórmula I

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

ES 2 311 721 T3

#	Estructura	Nombre	M+H
3		2-(2,3-dicloro-benceno-sulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol	410
4		2-(2,3-dicloro-benceno-sulfonil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol	424
5		2-bencenosulfonil-1-metil-4-piperazin-1-il-1H-indol	356
6		2-(2-fluor-bencenosulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol	360
7		2-(tolueno-2-sulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol	356
8		2-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol	410

#	Estructura	Nombre	M+H
9		2-bencenosulfonil-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-1H-indol	370
10		2-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol	422
11		2-(tiofeno-2-sulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol	348
12		2-(2-fluor-bencenosulfonil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol	374
13		2-(2-fluor-bencenosulfonil)-1-metil-4-piperazin-1-il-1H-indol	374
14		2-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-metil-4-piperazin-1-il-1H-indol	434

#	Estructura	Nombre	M+H
15		2-bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-1H-indol	340

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que consta de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto más de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno del SNC de un sujeto que consiste en administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. El trastorno consiste con preferencia en sicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastornos de déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

En otro aspecto más de la presente invención se facilita un método para el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal de un sujeto que consiste en administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Además, en otro aspecto de la presente invención se facilita un método para el tratamiento de la obesidad de un sujeto que consiste en administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención proporciona a método para la síntesis un compuesto de la fórmula I.

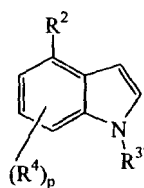
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por un gran número de métodos descritos en los esquemas de reacción de síntesis ilustrativos que se presentan a continuación.

Los materiales de partida y los reactivos empleados para obtener estos compuestos son en general productos comerciales, suministrados por ejemplo por Aldrich Chemical Co., o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia con arreglo a los procedimientos propuestos en obras de referencia, por ejemplo *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Wiley & Sons: Nueva York, **1991**, volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, **1991**, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de los métodos que permiten obtener los compuestos de la presente invención, pudiendo proponerse y efectuarse varias modificaciones de estos esquemas de reacción de síntesis por parte de los expertos en la materia haciendo referencia a la publicación contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse si se desea mediante técnicas convencionales, incluyendo pero sin limitarse a: filtración, destilación, cristalización, cromatografía, etcétera. Dichos materiales pueden caracterizarse por medios convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se diga lo contrario, las reacciones descritas en esta memoria se realizan con preferencia en atmósfera de gas inerte a presión atmósfera, con una temperatura de reacción comprendida entre -78°C y 150°C, con mayor preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y de modo conveniente en torno a la temperatura ambiente, p. ej. 20°C.

En una forma de ejecución se sintetizan los compuestos de la fórmula I desprotonando un indol sustituido de la fórmula:



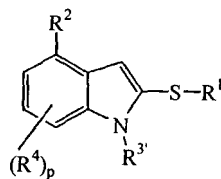
II

con una base y añadiendo un agente sulfonylante de la fórmula: $Y-SO_2-R^1$, en las que R^1 , R^2 , y R^4 tienen los significados definidos antes, $R^{3'}$ es alquilo o $-C(=O)-R^5$, en el que R^5 tiene el significado ya definido, e Y es un grupo saliente, con preferencia un haluro y con mayor preferencia un fluoruro. Es obvio que si R^2 y/o R^4 tienen uno o varios protones ácidos (con respecto a la base empleada), estos deberán protegerse con un grupo protector adecuado. Los grupos protectores idóneos de protones ácidos ya son conocidos de los expertos en la materia y dependerán de la naturaleza del protón ácido, p. ej. de si es un protón amínico o un protón hidroxilo, etc.

La base tiene que ser lo suficientemente fuerte para desprotonar fundamentalmente la posición 2 del sistema de anillo indol. Tales bases son perfectamente conocidas de los expertos en la materia e incluyen los compuestos organometálicos, por ejemplo los compuestos orgánicos de litio, tales como el tert-butil-litio, y los reactivos de Grignard, tales como los haluros de tert-butilmagnesio. En general, la reacción de desprotonación se lleva a cabo a una temperatura de 0°C o inferior, con preferencia a -40°C o inferior y con mayor preferencia a -70°C o inferior. Por ejemplo, la reacción de desprotonación se lleva a cabo a -75°C .

Los agentes sulfonylantes idóneos incluyen a los haluros de arilsulfonyl, por ejemplo los fluoruros de arilsulfonyl. Los fluoruros de arilsulfonyl pueden obtenerse fácilmente a partir de los correspondientes cloruros de arilsulfonyl por tratamiento con una fuente de fluoruros, por ejemplo el fluoruro potásico u otros compuestos fluoruro metálico idóneos. La conversión del cloruro de arilsulfonyl en su correspondiente derivado fluoruro supone por ejemplo hacer reaccionar el cloruro de arilsulfonyl con fluoruro potásico en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el 1,4-dioxano. La reacción se lleva a cabo en general en condiciones de reflujo durante un período de tiempo comprendido entre 1 y 48 horas, por ejemplo 24 horas. En general se emplea para la reacción un exceso de fluoruro potásico, que puede eliminarse fácilmente durante el proceso de purificación por lavado con agua. El fluoruro de arilsulfonyl resultante se utiliza por ejemplo sin necesidad de purificación alguna.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula I pueden sintetizarse por reacción del grupo indol desprotonado con un reactivo disulfuro de la fórmula: $R^1-S-S-R^1$ para obtener el tioéter de la fórmula:



III

en la que R^1 , R^2 , $R^{3'}$, y R^4 tienen los significados definidos anteriormente. El reactivo disulfuro se añade por ejemplo al indol desprotonado a la misma temperatura a la que se añade la base. Seguidamente se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura entre unos pocos minutos y una pocas horas, por ejemplo entre 1 y 2 horas, y se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente.

El compuesto tioéter de la fórmula III puede oxidarse empleando un agente oxidante para obtener el correspondiente sulfóxido y/o sulfona. Los oxidantes idóneos incluyen el ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPBA), los peryodatos, la Oxone®, así como otros oxidantes de azufre, que el experto en la materia ya conoce. Por ejemplo, el tioéter III puede hacerse reaccionar con el MCPBA combinando ambos reactivos en torno a 0°C en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, y agitando la mezcla a temperatura ambiente durante unas horas. Se elimina el exceso de MCPBA por ejemplo lavando con una solución acuosa, con preferencia una solución acuosa básica. Cualquier oxidación molesta del átomo de nitrógeno puede evitarse tratando el producto en bruto con un compuesto fosfina, por ejemplo la trifenilfosfina.

Si el grupo R^1 o R^2 lleva un grupo protector, o si $R^{3'}$ es un grupo protector, dicho grupo protector puede eliminarse después de la síntesis recurriendo a condiciones de reacción que el experto en la materia ya conoce, véase por ejemplo *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999, que se incorpora en su totalidad como referencia.

En la sección de los ejemplos se dan detalles más concretos de la obtención de los compuestos de la fórmula I.

De modo sorprendente e inesperado, los autores de la presente invención han encontrado que los compuestos que tienen un sustituyente $-S(O)_nR^1$ en la posición 2 despliegan un amplio abanico de actividades farmacológicas que están ausentes de los indoles correspondientes que no tienen tal sustituyente en la posición 2. Por ejemplo, los compuestos de esta invención tienen una afinidad selectiva con el receptor de 5-HT6 y son útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, los trastornos maniaco-depresivos, la sicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, la migraña, la enfermedad de Alzheimer mejora de la memoria cognitiva), los trastornos del sueño, los trastornos de comida tales como la anorexia y la bulimia, los ataques de pánico, el trastorno de hiperactividad por deficiencia de atención (ADHD), el trastorno de la deficiencia de atención (ADD), el síndrome de abstinencia después de un abuso de drogas,

por ejemplo de cocaína, alcohol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia y también los trastornos asociados con un trauma de la columna vertebral y/o lesiones craneales, por ejemplo la hidrocefalia. Tales compuestos se piensa que pueden ser también útiles para el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI), por ejemplo el trastorno intestinal funcional.

5

La farmacología de los compuestos de esta invención se determina mediante procedimientos reconocidos en la técnica. En los ejemplos de 4 a 6 se describen las técnicas "*in vitro*" para determinar la afinidad de los compuestos ensayados con el receptor de 5-HT₆ mediante fijación de un radioligando y ensayos funcionales.

10 La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

15 En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los métodos aceptados de administración de agentes que están destinados a finalidades similares. La dosis idónea se sitúan por ejemplo entre 1 y 500 mg al día, con preferencia entre 1 y 100 mg al día y con mayor preferencia entre 1 y 30 mg al día, en función de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que se quiere tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto aplicado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y el criterio y la experiencia del facultativo que atiende al
20 sujeto. Cualquier experto en el tratamiento de tales enfermedades, sin necesidad de experimentación y en base a sus conocimientos personales y a las descripciones de esta solicitud, podrá averiguar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención que conviene administrar para una enfermedad determinada.

25 En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas, incluidas las que son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluida la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración es generalmente la oral, empleando un régimen conveniente de dosis diarias, que puede ajustar con arreglo a la gravedad de la
30 enfermedad.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o varios adyuvantes, vehículos (excipientes) o diluyentes convencionales, pueden introducirse en las formas de composición farmacéutica y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria pueden contener los ingredientes convencionales
35 en proporciones convenientes, con o sin principios o compuestos activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden llevar cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosis diarias que se pretende aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma sólida, por ejemplo tabletas, cápsulas con relleno, semisólida, pulverulenta, formulaciones de liberación continua, o líquida, por ejemplo solución, suspensión, emulsión, jarabe o cápsulas rellenas para el uso oral; o en forma de supositorios para el uso rectal o vaginal; o en forma de de soluciones inyectables estériles para la aplicación parenteral. Las formulaciones que contienen
40 en torno a un (1) miligramo de principio activo o, más en general de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta son, por tanto, las formas de dosificación unitaria representativa idónea.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para
45 la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en calidad de componente activo. Los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, las tabletas, las píldoras, las cápsulas, los sellos, los supositorios y los gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede ser una o varias sustancias que actúen también como diluyentes, saborizantes,
50 solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración de tabletas o material encapsulante. En los polvos, el excipiente es por lo general un sólido finamente dividido que se mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla generalmente con un excipiente que tenga la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta para adquirir la forma y el tamaño deseados. Los polvos y tabletas contienen con preferencia desde el uno (1) al setenta (70) por
55 ciento de compuesto activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, etcétera. El término "preparación" se pretende que incluya la formación del principio activo con el material encapsulante en forma de excipiente, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin excipientes, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De forma
60 similar se incluyen los sellos y las pastillas. Las tabletas, los polvos, las cápsulas, las píldoras, los sellos y las pastillas pueden ser formas sólidas apropiadas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen las preparaciones de forma líquida, por ejemplo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que se pretende
65 convertir en preparaciones de forma líquida poca antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o goma arábiga. Las soluciones acuosas pueden prepararse por disolución del principio activo en agua y adición de los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse

dispersando el principio activo finamente dividido en agua con material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, en resinas, en metilcelulosa, en carboximetilcelulosa sódica o en otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden contener, además del principio activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, 5 espesantes, solubilizantes, etcétera.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p. ej. inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, en jeringuillas prerrellenadas, contenedores de infusión de pequeño volumen o contenedores multidosis, con o sin con- 10 servante. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Son ejemplos de vehículos, excipientes, diluyentes y disolventes aceitosos o no acuosos el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p. ej. aceite de oliva) y los ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación tales como conservantes, humectantes, emulsionantes o agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, 15 el principio activo puede estar en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución que se reconstituye antes del uso con un vehículo idóneo, p. ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica a la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones, o en forma de parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden formularse 20 por ejemplo con una base acuosa o aceitosa, añadiendo los espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse con una base aceitosa o acuosa y llevarán además en general uno o varios emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes y colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas que llevan agentes activos en una base aromatizada, normalmente sucrosa y goma arábica o tragacanto; las pastillas llevan el principio activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o 25 sucrosa y goma arábica; y los enjuagues bucales llevan el principio activo en un vehículo líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. Se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o 30 manteca de cacao y se dispersa en ella el principio activo de modo homogéneo, por ejemplo por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte seguidamente en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que además del principio activo llevan vehículos que se 35 consideran técnica apropiados.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un pulverizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis única o de dosis múltiple. En el 40 último caso, con un cuentagotas o una pipeta el mismo paciente puede administrarse un volumen apropiado, predeterminado, de una solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, la administración puede realizarse por ejemplo mediante una bomba atomizadora que dosifique un volumen determinado.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de aerosol, en concreto al tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. El compuesto tendrá por lo general un tamaño de 45 partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Este tamaño de partícula puede lograrse con medios técnicos ya conocidos, por ejemplo por micronizado. El principio activo se aporta en un envase presurizado con un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono o cualquier otro gas idóneo. El aerosol contendrá 50 además de modo conveniente un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse con una válvula dosificadora. Como alternativa, los principios activos pueden aportarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta del compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, tales como la hidroxipropilcelulosa y la polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo del polvo puede formar un gel en la cavidad nasal. La composición de polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas 55 o cartuchos de p. ej. gelatina o en envases de tipo blíster, de los cuales puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos, adaptados para una administración de liberación persistente o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse para dispositivos de entrega farmacológica transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de entrega son 60 ventajosos cuando sea necesaria la liberación persistente del compuesto y cuando sea vital que el paciente siga rigurosamente el régimen de tratamiento. Los compuestos de los sistemas de entrega transdérmica se fijan a menudo en un soporte sólido que se pega sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse con un mejorador de penetración, p. ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega de liberación persistente se insertan de forma subcutánea en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan el compuesto en- 65 capsulado en una membrana soluble en lípidos, p. ej. un caucho de silicona o en un polímero biodegradable, p. ej. el ácido poliláctico.

Los preparados farmacéuticos se presentan con preferencia en formas de dosis unitaria. En esta forma, el preparado se divide en dosis unitarias que contienen las cantidades adecuadas del principio activo. La forma de dosis unitaria puede ser un preparado envasado, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, una tableta, un sello o una pastilla tal cual, o bien puede consistir un número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.

Otros vehículos o excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* **1995**, coordinado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen en los ejemplos de 6 a 12.

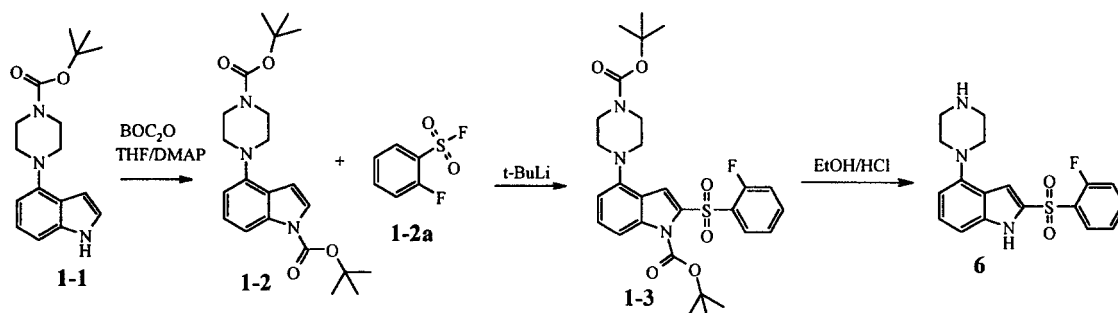
Ejemplos

Las preparaciones y ejemplos siguientes se facilitan para que el experto en la materia pueda comprender con mayor claridad y poner en práctica la presente invención.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra un método de obtención de compuestos de la fórmula I empleando el esquema de síntesis que se presenta a continuación.

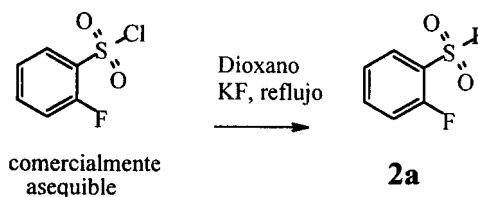
2-(2-fluor-bencenosulfonyl)-4-piperazin-1-il-1H-indol



Etapa 1

A una solución del indol 1-1 (1,38 g, 4,6 mmol) en THF (35 ml) a temperatura ambiente se le añade dicarbonato de di-tert-butilo (1,0 g, 4,6 mmol) y después DMAP (56 mg, 0,46 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, a continuación se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Se lava la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml) y después con salmuera (25 ml). Se seca la capa orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite transparente. Se cristaliza el aceite en hexano, obteniéndose 1,65 g (89%) de boc-piperazina-boc-indol (1-2) en forma de sólido blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 402,2$.

Etapa 2a



Se añade fluoruro potásico (99%) (12 g, 216 mmol) a una solución de cloruro de 2-fluorobencenosulfonyl (10 g, 51 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 24 h., después se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre agua-hielo (200 ml). Se extrae el agua-hielo con cloroformo (3 x 50 ml). Se reúnen las capas de cloroformo, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonyl (2a) en forma de aceite incoloro: 6,7 g (74%). $(\text{M}+\text{H})^+ = 177$.

Etapa 2

A una solución del bis-boc-indol 2 (500 mg, 1,25 mmol) en THF (25 ml) enfriada a -75°C se le añade lentamente el t-BuLi (1,47 ml, 2,5 mmol). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos, a continuación se añade fluoruro de 2-fluorbenzenosulfonilo 2a (222 mg, 1,5 mmol). Se agita la mezcla reaccionante durante 1,5 h, después de lo cual se retira el baño de hielo y se deja calentar la mezcla reaccionante durante 45 min. Se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico (55 ml). A continuación se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las capas de acetato de etilo y se lavan con salmuera (25 ml). Se seca la capa orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo. Se cromatografía el aceite a través de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (17:3), de este modo se obtienen 300 mg (43%) del 2-fenilsulfonil-4-piperazin-1-il-indol (1-3).

Etapa 3

Se disuelve el 2-fenilsulfonil-4-piperazin-1-il-indol (1-3) (300 mg, 0,54 mmol) en una solución 1 M de HCl en etanol (30 ml) y se calienta a ebullición con reflujo. Pasadas 2,5 h se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade éter (30 ml). Se recoge el precipitado gris, obteniéndose 150 mg (65%) de la sal diclorhidrato del producto (6). $(\text{M}+\text{H})^+ = 360$.

De modo similar se sintetizan por el método anterior los compuestos 1, 3, 7, 8, 9, 10 y 11 de la siguiente tabla 1.

2-bencenosulfonil-4-piperazin-1-il-1H-indol,

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

2-(tolueno-2-sulfonil)-4-Piperazin-1-il-1H-indol,

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

2-bencenosulfonil-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-1H-indol,

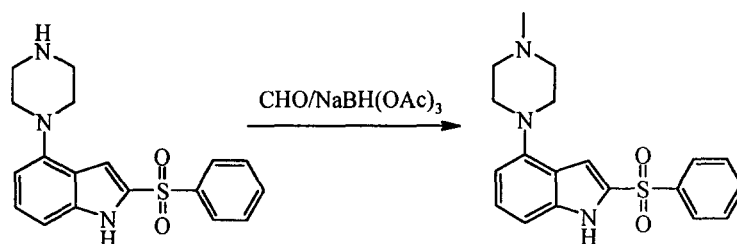
2-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol,

2-(tiofeno-2-sulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol.

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra un método para la alquilación del resto piperazina de los compuestos de la fórmula I.

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



A una solución de la base libre del compuesto 1 de la tabla 1 (269 mg, 0,79 mmol) y formaldehído (30%) (0,3 ml, 3,97 mmol) en THF (20 ml) en atmósfera inerte se le añade triacetoxiborohidruro sódico (250 mg, 1,2 mmol) en una sola porción. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre hidróxido sódico 1 M (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se reúnen las capas orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se cromatografía el aceite restante a través de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (5:1), de este modo se obtiene el producto en forma de aceite transparente (140 mg, 0,39 mmol). La sal TFA del aceite se obtiene disolviendo el aceite en diclorometano (10 ml) y añadiendo TFA (90 mg, 0,79 mmol). Se evapora el diclorometano y se cristaliza el aceite restante en etanol, obteniéndose 110 mg (39%) del compuesto 2 de la tabla 1. $\text{M}+\text{H} = 356$.

ES 2 311 721 T3

De manera similar se obtienen los compuestos 4 y 12 de la tabla 1 por el mismo método anterior.

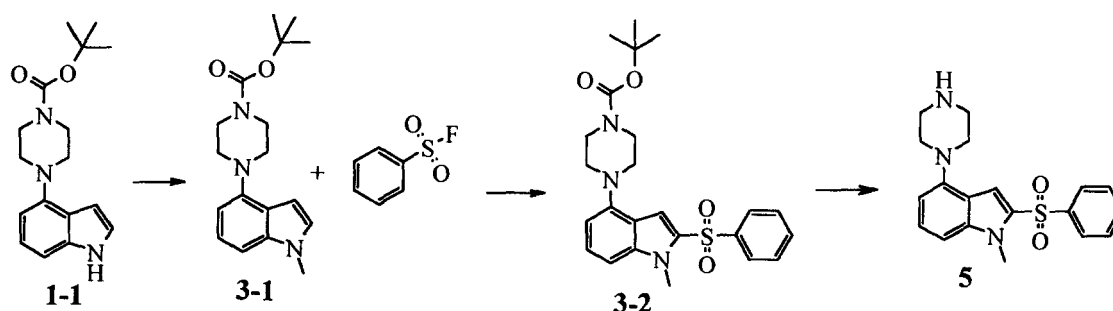
2-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol,

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

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra otro método para la síntesis de los compuestos de la fórmula I.

2-bencenosulfonil-1-metil-4-piperazin-1-il-1H-indol



Etapla 1

A una solución de indol 1-1 (500 mg, 1,7 mmol) en THF (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añade tert-butoxido potásico (223 mg, 2,0 mmol). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min, después se añade yodometano (0,16 ml, 2,5 mmol). Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h, después se interrumpe la reacción con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lava la capa del acetato de etilo con salmuera (25 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite verde (540 mg, 1,6 mmol). Se cromatografía el aceite a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:6), de este modo se obtienen 420 mg (80%) del compuesto 3-1 en forma de sólido blanco. M+H = 316.

Etapla 2

A una solución del compuesto N-metilindol 3-1 (330 mg, 1,05 mmol) en THF (25 ml) enfriada a -75°C se le añaden lentamente t-BuLi (1,2 ml, 2,1 mmol). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos a -75°C, después se calienta en un baño de hielo durante 15 min. Se enfría de nuevo la mezcla reaccionante a -75°C y se le añade fluoruro de bencenosulfonilo (0,2 ml, 1,6 mmol). Se agita la mezcla reaccionante en frío durante 1,5 h, después se retira el baño de hielo y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente (45 min). Se interrumpe la reacción añadiendo una solución saturada de cloruro amónico (55 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo. Se cromatografía el aceite a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1), de este modo se obtienen 190 mg (40%) del producto (3-2).

Etapla 3

Se disuelve el indol 3-2 (190 mg, 0,54 mmol) en HCl 1 M en etanol (30 ml) y se calienta a ebullición con reflujo. Pasadas 2,5 h se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade éter (30 ml). Se recoge el precipitado blanco, obteniéndose 130 mg (87%) de la sal diclorhidrato del compuesto 5 de la tabla 1. M+H = 356.

De igual manera se obtienen los compuestos 4 y 12 de la tabla 1 anterior por el método recién descrito.

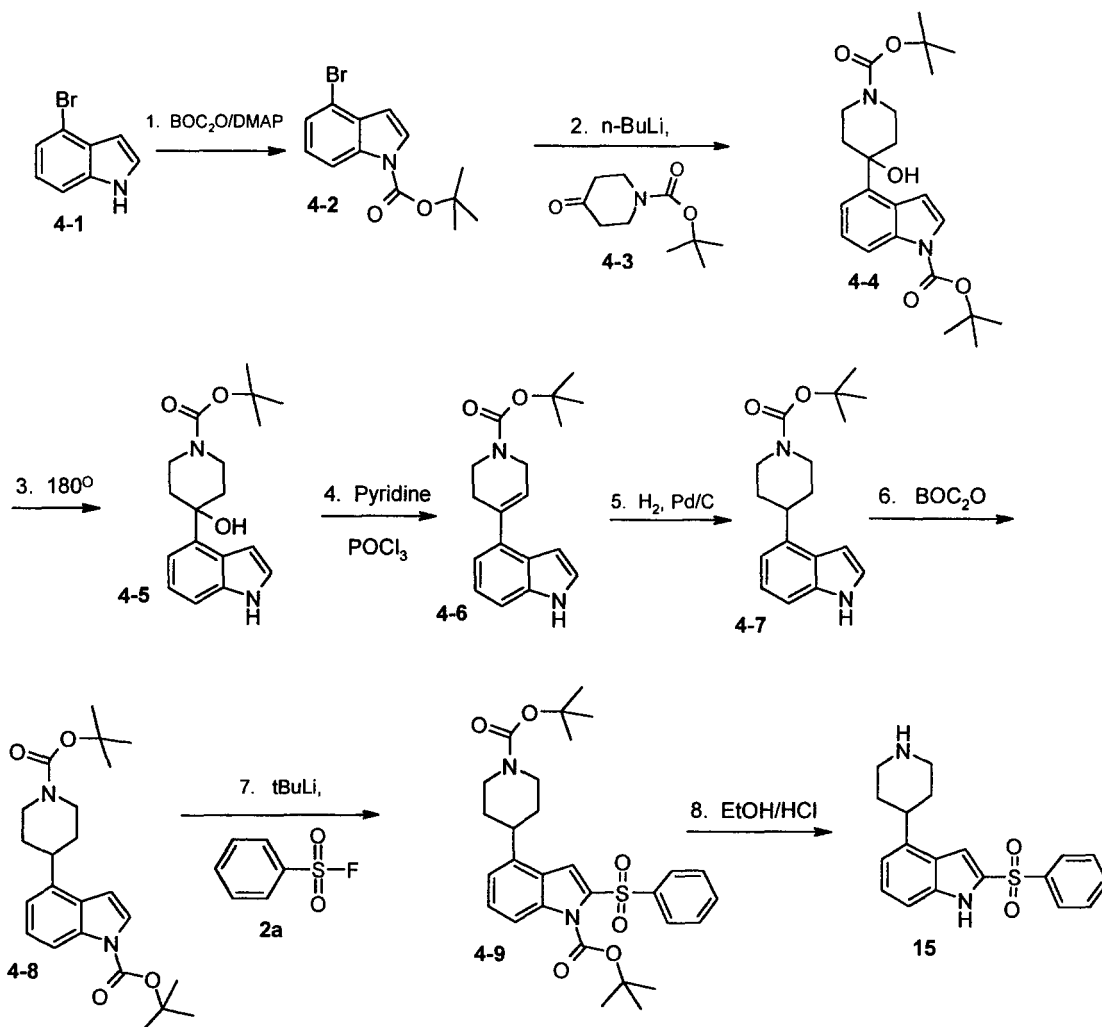
2-(2-fluor-bencenosulfonil)-1-metil-4-piperazin-1-il-1H-indol,

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

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra un método de obtención de compuestos de la fórmula I en la que R² es piperidin-4-ilo, empleando el esquema de síntesis que se presenta seguidamente:

2-bencenosulfonil-4-piperidin-4-il)-1H-indol



Etapa 1

Se añade dicarbonato de di-tert-butilo (17 g, 76,5 mmol) a una solución de 4-bromoindol 4-1 (10 g, 51 mmol) y DMAP (0,62 g, 0,51 mmol) en THF (120 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 15 minutos y después se concentra por evaporación. Se reparte el aceite restante entre éter y agua. Se lava la capa etérea 3 veces con 50 ml una solución saturada de bicarbonato sódico y 1 veces con 75 ml de salmuera. Se seca la capa etérea con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se cromatografía el aceite marrón restante a través de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 1:100 de acetato de etilo:hexanos, de este modo se obtienen 15 g (rendimiento del 100%) del 4-bromoindol-1-carboxilato de tert-butilo 4-2.

Etapa 2

Se enfría a -70°C en atmósfera de argón una solución del 4-bromo-indol-1-carboxilato de tert-butilo 4-2 (4,9 g, 16,5 mmol) en THF (150 ml) y en 20 min se le añade n-BuLi (12,4 ml, 24,8 mmol). Se calienta la mezcla reaccionante a -5°C en un baño de hielo y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se enfría la mezcla a -70°C y en 15 min se le añade una solución de la N-boc-piperidona 4-3 (3,3 g, 16,5 mmol) en THF (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -70°C durante 45 min y después se calienta a temperatura ambiente. Se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico (75 ml) y se reparte entre agua (25 ml) y acetato de etilo (75 ml). Se lava la capa orgánica con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se cromatografía el aceite marrón restante, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:9), de este modo se obtienen 1,32 g (rendimiento del 19%) del 4-(1-tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidin-4-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo 4-4.

ES 2 311 721 T3

Etapla 3

Se calienta a 180°C con el vacío de la red el 4-(1-*tert*-butoxicarbonil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo 4-4 (1,32 g, 3,17 mmol), hasta que cesa el borboteo. Se enfría la mezcla reaccionante y solidifica, obteniéndose el 4-hidroxi-4-(1-*H*-indol-4-il)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, rendimiento del 100%) 4-5.

Etapla 4

Se combina a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno el 4-hidroxi-4-(1-*H*-indol-4-il)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 4-5 (1,0 g, 3,17 mmol) con piridina (20 ml) y oxiclورو de fósforo (0,7 ml, 7,4 mmol) y se agita durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (55 ml) y agua (55 ml). Se lava la capa de acetato de etilo con agua (2 X 30 ml) y salmuera (55 ml), después se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 670 mg (71%) del 4-(1-*H*-indol-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo 4-6.

Etapla 5

En un agitador Parr se introduce una mezcla de 4-(1-*H*-indol-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo 4-6 (670 mg, 2,24 mmol) y Pd al 10% sobre C (70 mg) en etanol (75 ml), se somete a una presión de 50 psi de H₂ y se agita durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, soportado sobre un filtro de vidrio. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 650 mg (96%) del 4-(1-*H*-indol-4-il)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 4-7.

Etapla 6

A una solución de 4-(1-*H*-indol-4-il)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 4-7 (650 mg, 2,16 mmol) en THF (75 ml) se le añade a temperatura ambiente dicarbonato de di-*tert*-butilo (519 mg, 2,38 mmol) y después una cantidad catalíticamente suficiente de DMAP (5,6 mg, 0,046 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas, después se concentra la mezcla reaccionante. Se reparte el residuo restante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Se lava la capa orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml) y con salmuera (25 ml). Se seca la capa orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose a aceite transparente. Se cromatografía el aceite, eluyendo con una mezcla de hexanos/acetato de etilo (23:1), de este modo se obtienen 470 mg (54%) del 4-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo 4-8.

Etapla 7

A una solución de 4-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo 4-8 (470 mg, 1,2 mmol) en THF (20 ml), enfriada a -75°C, se le añade lentamente *t*-BuLi (1,6 ml, 2,25 mmol). Se agita la mezcla reaccionante durante 45 minutos a -75°C y se le añade el fluoruro de bencenosulfonilo 2a (0,22 ml, 1,8 mmol). Se agita la mezcla reaccionante durante 2,5 h, después se retira el baño de hielo y se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, después se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico (25 ml). A continuación se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las capas de acetato de etilo, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo. Se cromatografía el aceite a través de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexanos/acetato de etilo (4:1), de este modo se obtienen 310 mg (60%) del producto 2-bencenosulfonil-4-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo 4-9.

Etapla 8

Se disuelve el 2-bencenosulfonil-4-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo 4-9 (310 mg, 0,57 mmol) en HCl 1M en etanol (30 ml) y se calienta a ebullición con reflujo. Pasadas 2,5 h se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade éter (30 ml). Se recoge el precipitado blanco, obteniéndose 138 mg (64%) del producto 2-bencenosulfonil-4-piperidin-4-il)-1-*H*-indol 15.

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra los estudios de fijación de un radioligando “*in vitro*” sobre el compuesto de la fórmula I.

La actividad de fijación de los compuestos de esta invención “*in vitro*” se determina del modo siguiente. Se efectúan determinaciones por duplicado de la afinidad con el ligando por competición con la fijación del [³H]LSD en membranas celulares derivadas de células HEK293 que se expresan de modo estable en receptor de 5-HT₆ recombinante humano.

ES 2 311 721 T3

Todas las determinaciones se efectúan en un tampón de ensayo que contiene 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 1 mM ácido ascórbico, pH 7,4 a 37°C, en un volumen de reacción de 250 microlitros. Se incuban los tubos de ensayo que contienen [³H]LSD (5 nM), ligando competidor, y membrana en un baño de agua en agitación a 37°C durante 60 min., se filtran en placas Packard GF-B (preimpregnadas con un 0,3% de PEI) empleando un colector celular Packard de 96 hoyos y se lavan 3 veces con 50 mM Tris-HCl enfriado con hielo. Se determina el [³H]LSD fijado en forma de cuentas radiactivas por minuto empleando un contador TopCount de Packard.

Se cuantifica el desplazamiento del [3H]LSD de los sitios en los que estuvo fijado introduciendo los datos de concentración-fijación en una ecuación lógica de 4 parámetros:

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

en la que Hill es la pendiente de Hill, [ligand] es la concentración del radioligando competidor e IC₅₀ es la concentración del radioligando que produce una fijación específica semimáxima del radioligando. El intervalo (ventana) específico de fijación es la diferencia entre la Bmax y los parámetros basales.

Aplicando los procedimientos del ejemplo 4 se comprueban los compuestos de la fórmula I y se observa que son antagonistas selectivos del 5-HT₆. Las actividades representativas se recogen en la tabla 2.

TABLA 2

Datos de fijación de radioligando

#	Nombre	pKi
1	2-bencenosulfonil-4-piperazin-1-il-1H-indol	9,9
2	2-bencenosulfonil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol	9,9
5	2-bencenosulfonil-1-metil-4-piperazin-1-il-1H-indol	9,7
9	2-bencenosulfonil-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-1H-indol	9,1
12	2-(2-fluor-bencenosulfonil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol	9,9
14	2-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-metil-4-piperazin-1-il-1H-indol	9,3

Ejemplo 6

Las propiedades de mejora del conocimiento de los compuestos de la invención se estudian en un modelo cognitivo animal: el modelo de la tarea de reconocimiento de un objeto. Se emplean ratas Wistar macho de cuatro meses de edad (Charles River, Holanda). Se preparan los compuestos a diario y se disuelven en solución salina fisiológica y se ensayan

ES 2 311 721 T3

en tres dosis. La administración se efectúa siempre por vía i.p. (volumen inyectado: 1 ml/kg) 60 minutos antes de T1. Se inyecta bromhidrato de escopolamina 30 minutos después de haber inyectado el compuesto. Se forman dos grupos iguales de ensayo con 24 ratones y se ensayan a cargo de dos experimentadores. El orden de ensayo de las dosis se determina de forma aleatoria. Se efectúan los experimentos empleando un doble protocolo en blanco. Se tratan todas las ratas una vez con cada una de las dosis previstas. Se lleva a cabo el ensayo de reconocimiento del objeto con arreglo al método descrito por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav. Brain Res.* **31**, 47-59.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

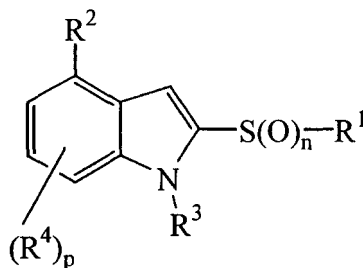
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en la que

n es 0, 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

R¹ es arilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi, o heteroarilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi;

R² es a heterociclilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi;

R³ es hidrógeno, alquilo, o -C(=O)-R⁵, en el que R⁵ es alquilo, alcoxi, arilo o ariloxi; y

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

2. El compuesto de la reivindicación 1,

en el que

n es 2;

R¹ es arilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi, o heteroarilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi;

R² es a heterociclilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alqui-

laminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi;

R³ es hidrógeno, alquilo; y

R⁴ es hidrógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que R² es piperazin-1-ilo o piperidin-4-ilo R² es a heterocicli-
lo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo,
alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo,
arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquil-
carbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R² es piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 3,5-dimetilpipe-
razin-1-ilo, N-metilpiperidin-4-ilo o piperidin-4-ilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R² es piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o piperidin-4-ilo.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹ es fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres susti-
tuyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo,
haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo,
amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(al-
quilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi, o tienilo no sustituido o sustituido independien-
temente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalqui-
lo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsufonilo, amino, al-
quilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino),
alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R¹ es tien-2-ilo o fenilo que está eventualmente sustituido por
alquilo, halo o haloalquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R¹ es fenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-fluorfenilo, 2-metilfenilo, 2-
trifluormetilfenilo, 3-bromofenilo o tien-2-ilo.

9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R³ es hidrógeno o metilo.

10. Los compuestos de la reivindicación 2, que son:

2-bencenosulfonil-4-piperazin-1-il-1H-indol,

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

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

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

2-bencenosulfonil-1-metil-4-piperazin-1-il-1H-indol,

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

2-(tolueno-2-sulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol,

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

2-bencenosulfonil-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-1H-indol,

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

2-(tiofeno-2-sulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-indol,

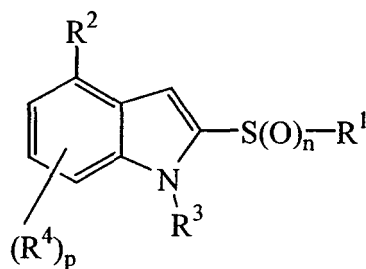
2-(2-fluor-bencenosulfonil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol,

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

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

2-bencenosulfonil-4-piperidin-4-il-1H-indol.

11. Un proceso para producir un indol sustituido en posición 2 de la fórmula:



I

en la que

n es 0, 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

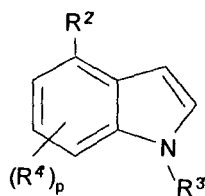
R¹ es arilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi, o heteroarilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi;

R² es a heterociclilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi;

R³ es hidrógeno, alquilo, o -C(=O)-R⁵, en el que R⁵ es alquilo, alcoxi, arilo, o ariloxi; y

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

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



II

en la que

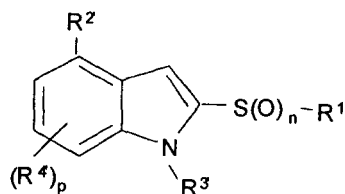
R² es a heterociclilo no sustituido o sustituido independientemente con uno o mas sustituyentes elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilendioxi; opcionalmente protegido con un grupo protector

R³ es alquilo o -C(=O)-R⁵; cada uno de los R⁴ con independencia de su aparición es hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, al-

quilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o metilenodioxi, eventualmente protegido con un grupo protector,

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

(ii) poner en contacto el indol desprotonado con un agente sulfonilante de la fórmula: $Y-SO_2-R^1$, en la que Y es un haluro o un agente disulfuro de la fórmula: $R^1-S-S-R^1$ para obtener un indol sustituido en posición 2 de la fórmula:



III

(iii) eventualmente oxidar el azufre con un agente oxidante; y

(iv) eventualmente eliminar el grupo protector para obtener el indol sustituido en posición 2 de la fórmula I.

12. El proceso de la reivindicación 11, en el que Y es flúor.

13. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1 a 10; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Uso de uno o varios compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de un estado patológico que se alivia con antagonistas de 5-HT₆.

15. El uso según la reivindicación 14, en el que el estado patológico consiste en trastornos del SNC.

16. El uso según la reivindicación 15, en el que el estado patológico comprende psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastornos de déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

17. El uso según la reivindicación 14 en el que el estado patológico comprende trastornos del tracto gastrointestinal.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el estado patológico comprende la obesidad.