



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 338**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02795890 .9**
86 Fecha de presentación : **17.12.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1456206**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54 Título: **Derivados de azaindolilalquilamina como ligandos de 5-hidroxitriptamina-6.**

30 Prioridad: **20.12.2001 US 342838 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **Wyeth**
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940, US

72 Inventor/es: **Bernotas, Ronald, Charles;**
Cole, Derek, Cecil y
Lennox, William, Joseph

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Derivados de azaindolilalquilamina como ligandos de 5-hidroxitriptamina-6.

5 La presente invención se refiere a derivados de azaindolilalquilamina como ligandos de 5-hidroxitriptamina-6, a los procedimientos para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central relacionados con el receptor 5-HT6 o afectados por el mismo.

10 Antecedentes de la invención

Varios trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad, la depresión, los trastornos motores, etc., se cree que conllevan una alteración del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina. La serotonina está situada en los sistemas nerviosos central y periférico y es conocido que afecta a muchos tipos de afecciones incluyendo los trastornos psiquiátricos, la actividad motora, el comportamiento en la alimentación, la actividad sexual y la regulación neuroendocrina entre otros. Los efectos de la serotonina están regulados por varios subtipos de receptor 5-HT. Los receptores 5-HT conocidos incluyen la familia 5-HT1 (por ejemplo 5-HT1A), la familia 5-HT2 (por ejemplo 5-HT2A), subtipos 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 y 5-HT7.

20 Se ha clonado el subtipo de receptor 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT6) humano identificado recientemente, y se ha descrito la extensa distribución de su ARNm. Se han observado las más altas concentraciones de ARNm del receptor 5-HT6 en la tuberosidad olfativa, el cuerpo estriado, el nucleus accumbens, la circunvalación dentada y zonas CA1, CA2 y CA3 del hipocampo. Se han observado concentraciones menores del ARNm del receptor 5-HT6 en la capa granular del cerebelo, varios núcleos diencefálicos, amígdalas y en la corteza cerebral. Electroinmunotransferencias Northern han puesto de manifiesto que el ARNm del receptor 5-HT6 parece estar exclusivamente presente en el cerebro, con pocas pruebas de su presencia en los tejidos periféricos. La gran afinidad de numerosos agentes antipsicóticos para el receptor 5-HT6, además de su localización del ARNm en el cuerpo estriado, tubérculo olfativo y nucleus accumbens sugiere que alguna de las acciones clínicas de estos compuestos puede estar mediada por este receptor. Por consiguiente, se cree que los ligandos del receptor 5-HT6 son de utilización potencial en el tratamiento de determinados trastornos del SNC, tales como la ansiedad, depresión, epilepsia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pérdida de atención, cefalea, aumento de la memoria cognitiva (por ejemplo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer), trastornos del sueño, trastornos de la alimentación (por ejemplo anorexia o bulimia), trastornos neurodegenerativos (por ejemplo apoplejía o traumatismo craneal), ataques de pánico, abstinencia de drogadicción (por ejemplo, cocaína, etanol, nicotina o benzodiazepinas), esquizofrenia, o similares; o en el tratamiento de determinados trastornos gastrointestinales tales como el síndrome del intestino irritable.

La patente US nº 6.187.805 da a conocer tres clases de derivados de indol e indolina tales como los ligandos del receptor 5-HT6 útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos clínicos para los que está indicado el agonismo o antagonismo selectivo de los receptores 5-HT6.

40 El documento WO 01/12629 describe determinados compuestos de azaindol con afinidad para los receptores de serotonina, y su utilización médica particularmente en el diagnóstico y tratamiento de afecciones del SNC.

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de una variedad de trastornos del sistema nervioso central relacionados con el receptor de 5-HT6 o afectados por el mismo.

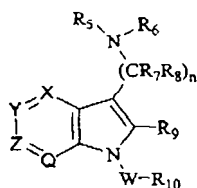
Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central relacionados con el receptor de 5-HT6 o afectados por el mismo.

Una característica de la presente invención consiste en que los compuestos proporcionados pueden utilizarse también para estudiar con mayor detalle y aclarar el receptor de 5-HT6.

55 Estos y otros objetivos y características de la invención resultarán más evidentes mediante la descripción detallada proporcionada a continuación en la presente memoria.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un derivado de indolilalquilalmina de fórmula I



(I)

en la que

W es SO₂, CO, CONR₁₁ o CSNR₁₂;

X es N o CR₁;

Y es N o CR₂;

Z es N o CR₃;

Q es N o CR₄ con la condición de que por lo menos uno y no más de dos de entre X, Y y Z y Q pueden ser N;

n es un número entero de 2 ó 3;

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO₂R₁₃, CO₂R₁₄, CONR₁₅R₁₆, CNR₁₇NR₁₈R₁₉, SO_mR₂₀, NR₂₁R₂₂, OR₂₃, COR₂₄ o un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroarilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R₇ y R₈ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₉ es H, halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₀ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo o heteroarilo o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno en la cabeza de puente y opcionalmente que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O o S con la condición de que cuando Q sea N y X, Y y Z sean CH, entonces R₁₀ debe ser distinto de fenilo;

m es 0 o un número entero de 1 a 2;

R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₃, R₁₄, R₂₀ y R₂₄ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₅, R₁₆ y R₂₃ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₁ y R₂₂ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R₂₁ y R₂₂ pueden ser considerados conjuntamente con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre O, N o S; o

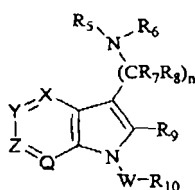
sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona también composiciones útiles para el tratamiento terapéutico de trastornos del sistema nervioso central relacionados con el receptor de 5-HT₆ o afectados por el mismo.

Descripción detallada de la invención

El receptor de 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT6) es uno de los receptores más recientes que se ha identificado por clonación molecular. Su capacidad para unirse a una amplia gama de compuestos terapéuticos utilizados en psiquiatría, acoplados con su distribución fascinante en el cerebro ha estimulado un interés significativo en los nuevos compuestos que son capaces de interactuar con dicho receptor o afectarle. Se han realizado esfuerzos significativos para comprender la posible función del receptor de 5-HT6 en psiquiatría, disfunción cognitiva, función y control motores, memoria, estado de ánimo y similares. Con este fin, los compuestos que demuestran una afinidad de puento para el receptor 5-HT6 son buscados con entusiasmo tanto como ayuda en el estudio del receptor 5-HT6 y como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo véase C. Reavill y D.C. Rogers, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd.

Sorprendentemente, se ha descubierto en la actualidad que los derivados de azaindolalquilamina de fórmula I demuestran afinidad por 5-HT6. Ventajosamente, pueden utilizarse dichos derivados de amina como agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central (SNC) asociados al receptor 5-HT6 o afectados por el mismo. Por consiguiente, la presente invención proporciona derivados de azaindolilalquilamina de fórmula I



(I)

en la que

W es SO₂, CO, CONR₁₁ o CSNR₁₂;

X es N o CR₁;

Y es N o CR₂;

Z es N o CR₃;

Q es N o CR₄ con la condición de que por lo menos uno y no más de dos de entre X, Y y Z y Q pueden ser N;

n es un número entero de entre 2 ó 3;

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO₂R₁₃, CO₂R₁₄, CONR₁₅R₁₆, CNR₁₇NR₁₈R₁₉, SO_mR₂₀, NR₂₁R₂₂, OR₂₃, COR₂₄ o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroarilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R₇ y R₈ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₉ es H, halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₀ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo o heteroarilo o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 elementos opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno en la cabeza de puente y opcionalmente que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O o S con la condición de que cuando Q sea N y X, Y y Z sean CH, entonces R₁₀ debe ser distinto de fenilo;

m es 0 o un número entero de 1 a 2;

R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₃, R₁₄, R₂₀ y R₂₄ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

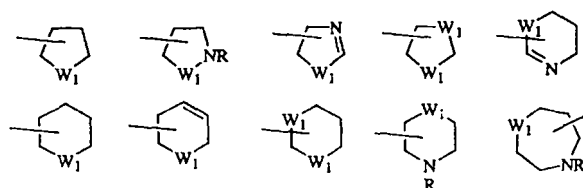
ES 2 305 338 T3

R_{15} , R_{16} y R_{23} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{21} y R_{22} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido; o R_{21} y R_{22} pueden ser considerados conjuntamente con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre O, N o S; o

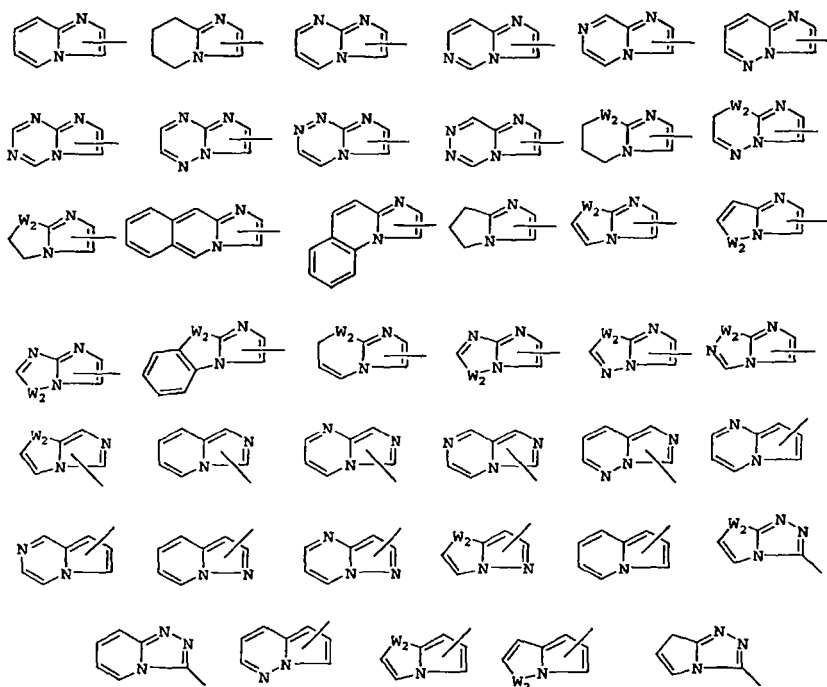
sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones, el término halógeno designa a Br, Cl, I o F y el término cicloheteroalquilo designa un sistema de anillo cicloalquilo de siete eslabones que contiene 1 ó 2 heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre N, O o S y que contiene opcionalmente un doble enlace. A título de ejemplo de sistemas de anillo cicloheteroalquilo incluidos en el término designados en la presente memoria son los siguientes anillos en los que W_1 es NR, O o S; y R es H o un sustituyente opcional descrito a continuación:



Asimismo, tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones, el término heteroarilo designa un sistema de anillo aromático de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre N, O o S. Dichos sistemas de anillo heteroarilo incluyen pirrolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo o similares. El término arilo designa sistemas de anillo aromático carbocíclico, por ejemplo de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo o similares. El término haloalquilo tal como se utiliza en la presente memoria designa un grupo C_nH_{2n+1} con uno a $2n+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes y el término haloalcoxi tal como se utiliza en la presente memoria designa un grupo OC_nH_{2n+1} que tiene de uno a $2n+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplificativas de sistemas de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 eslabones con un átomo de N y una cabeza de puente y que contienen opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O o S incluidos en el término tal como se denomina en la presente memoria son los siguientes sistemas de anillo en los que W_2 es NR, O o S; y R es H o un sustituyente opcional tal como se describe a continuación:



ES 2 305 338 T3

En la memoria y reivindicaciones, cuando las expresiones alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o un sistema con anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 eslabones con un átomo de N en la cabeza de puente se designan como que están opcionalmente sustituidos, los grupos sustituyentes que están opcionalmente presentes pueden ser uno o más, por ejemplo, dos o tres, iguales o diferentes seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, formilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alcanóilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo o cicloalquilo, preferentemente átomos de halógeno o grupos de alquilo inferior. Por lo general, 0 a 3 sustituyentes, iguales o diferentes pueden estar presentes. Cuando alguno de los sustituyentes anteriores representa o contiene un grupo sustituyente alquilo por ejemplo, alcoxi, alcanóilo, éste puede ser lineal o ramificado y puede contener hasta 12, preferentemente hasta 6, más preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

Las sales farmacéuticamente aceptables puede ser cualquier sal de adición de ácido formada por un compuesto de fórmula I y un ácido farmacéuticamente aceptable tal como el ácido fosfórico, sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, cítrico, maleico, malónico, mandélico, succínico, fumárico, acético, láctico, nítrico, sulfónico, p-toluensulfónico, metansulfónico o similares.

Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómero geométricos. Un experto en la materia valorará que un estereoisómero pueda ser más activo o pueda presentar efectos beneficiosos cuando se enriquece con respecto a otro(s) estereoisómero(s) o cuando se separa del o de los otros estereoisómero(s). Además, el especialista experto sabe cómo separar, enriquecer o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Por consiguiente, la presente invención comprende compuestos de fórmula I, los estereoisómeros de la misma y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros aislados o como una forma ópticamente activa.

En los compuestos de la presente invención:

W puede ser por ejemplo SO₂.

Un ejemplo de n es 2.

R₁₀ puede ser por ejemplo un fenilo, naftilo, tienilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzo[1,2,5]-oxadiazolilo, benzo[b]tiofenilo, imidazolilo, isoxazolilo, quinolilo, pirazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirrolo [2,3-b]piridinilo opcionalmente sustituidos o alquilo C₁-C₆ sustituido por fenilo (por ejemplo, bencilo).

Un ejemplo de R₉ es H.

R₇ y R₈ pueden ser ambos por ejemplo H.

Ejemplos de R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno y alquilo C₁-C₆.

En algunas formas de realización X es N; Y es CR₂; Z es CR₃; y Q es CR₄. En otras formas de realización Y = N.

En otras formas de realización Q es N; X es CR₁; Y es CR₂; y Z es CR₃.

Cuando R₁, R₂, R₃ y R₄ están presentes pueden ser por ejemplo hidrógeno.

Ejemplos de sustituyentes opcionales, por ejemplo, para grupos tales como R₁₀ se seleccionan de entre uno a tres, iguales o diferentes, de los siguientes: halógeno, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆, amino, ciano, alcanoi-amino C₂-C₇ (por ejemplo, acetilo) y aminoalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, 2-aminoetilo).

Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos de fórmula I en los que W es SO₂. También resultan preferidos los compuestos de fórmula I en los que n es 2. Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que X es N; Y es CR₂; Z es CR₃; y Q es CR₄. Incluso otro grupo de compuestos preferidos de la invención son los compuestos de fórmula I en los que Q es N; X es CR₁; Y es CR₂; y Z es CR₃.

Los compuestos más preferidos de la invención son los compuestos de fórmula I en los que W es SO₂ y R₉ es H. Otro grupo de compuestos más preferido son los compuestos de fórmula I en la que W es SO₂, n es 2; y R₉ es H. Además los compuestos más preferidos son los compuestos de fórmula I en los que W es SO₂; n es 2; R₉ es H; y X es N; Y es CR₂; Z es CR₃; Q es CR₄; y R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo inferior. Incluso otro grupos de compuestos más preferidos de fórmula I son los compuestos en los que W es SO₂; n es 2; R₉ es H; y Q es N; X es CR₁; Y es CR₂; Z es CR₃; y R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo inferior.

ES 2 305 338 T3

Los compuestos de la invención incluyen:

2-[1-(2-clorobencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-[1-(2-naftilsulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-{1-[(3-trifluorometil)bencenosulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(2-cloro-4-(trifluorometil)benceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3-clorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(5-cloxtiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3-metoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-[1-(bencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-{1-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(4-aminobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(2,3-diclorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(2-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3-bromobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(2,6-dicloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3-clorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3-metoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

2-[1-(bencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]etilamina;

2-{1-[(3-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3-trifluorometil)benceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(2,3-diclorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

{2-(1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il)sulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etil dimetilamina;

{2-{1-[(7-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etil} dimetilamina;

{2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etil} dimetilamina;

{2-{1-[(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etil} dimetilamina;

2-{1-[(3-metoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}etilamina;

ES 2 305 338 T3

2-{1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3,5-dimetilisoxazo-4-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}etilamina;
 5 2-{1-[(2,4-difluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}etilamina;
 (2-{1-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}etil}etilamina;
 {2-[1-(2-naftilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]etil}etilamina;
 10 {2-[1-(8-quinolinilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]etil}etilamina;
 {2-{1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}etil}etilamina;
 15 {2-{1-[(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 {2-{1-[(7-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 {2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 20 {2-{1-[(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 2-{1-[(3-metoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 25 2-(1-bencenosulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-[(1-bencilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-[1-(2-naftilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 30 2-{1-[(4-metoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-(1-[(3,4-dimetoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 35 2-(1-{[(4-trifluorometoxi)benceno]sulfonil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2-cianobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(4-cianobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 40 2-{1-[(2-trifluorometil)benceno]sulfonil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3-trifluorometil)benceno]sulfonil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 45 2-{1-[(4-t-butilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3,5-bis-trifluorometil)benceno]sulfonil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(4-i-propilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 50 [2-(1-bencenosulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
 [2-(1-bencilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
 55 {2-[1-(2-naftilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
 {2-[(1-(3-metoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
 {2-[(1-(4-metoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
 60 {2-[(1-(3,4-dimetoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
 {2-[(1-((4-trifluorometoxi)benceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
 65 {2-[1-(2-cianobencenosulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
 {2-[1-(4-cianobencenosulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;

ES 2 305 338 T3

{2-[[1-(2-trifluorometil)bencenosulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 {2-[[1-(3-trifluorometil)bencenosulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 5 {2-[1-(4-t-butilbencenosulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 {2-[[1-(3,5-bis-trifluorometil)bencenosulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 10 2-{1-[[1-(4-trifluorometil)benceno]sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2,5-dimetilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3-cloro-4-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 15 2-{1-[(2-cloro-4-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3-cloro-4-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 20 2-{1-[(3-cloro-2-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3-fluoro-6-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3-cloro-6-metoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 25 2-{1-[(4-cloro-2,5-dimetilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 30 2-{1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2,4-difluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 35 2-{1-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2,3,4-trifluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2-clorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 40 2-{1-[(3-clorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(4-clorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 45 2-{1-[(2,3-diclorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2,5-diclorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3,3-diclorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 50 2-{1-[(2,4-diclorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2,4,5-triclorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 55 2-{1-[(2,4,6-triclorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(5-bromotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 60 2-{1-[(4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 65 2-{1-[(4,5-dibromotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3-bromo-5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;

ES 2 305 338 T3

2-{1-[(4-bromo-5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3-bromo-2,5-diclorotiofen-4-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 5 2-{1-[(2-cloroimidazol[1,2-a]piridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 N-{5-[3-(2-aminoetil)-pirrol[2,3-b]piridina-1-sulfonil]4-metiltiazol-2-il}acetamida;
 2-{1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 10 2-{1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 15 2-{1-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 20 2-{1-(imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(3-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 25 2-{1-[(3-bromobenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2,6-dicloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 {2-{1-[(4-trifluorometil)bencenosulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 30 (2-{1-[(2-cloro-4-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 {2-{1-[(3-cloro-6-metoxibenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 35 (2-{1-[(4-cloro-2,5-dimetilbenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 {2-{1-[(2-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 {2-{1-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 40 {2-{1-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 {2-{1-[(2,3,4-trifluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 45 {2-{1-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 {2-{1-[(2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina;
 {2-{1-[(2-cloroimidazol[1,2-a]piridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}dimetilamina; o sus este-
 50 reoisómeros; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización los compuestos de fórmula I se seleccionan de entre el grupo constituido por:

55 2-[1-(2-clorobencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;
 60 2-{1-[(3-trifluorometil)benceno]sulfonil]-2H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(2-cloro-4-trifluorometil)benceno]sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 65 2-{1-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-[1-(3-clorobencenosulfonil)-2H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

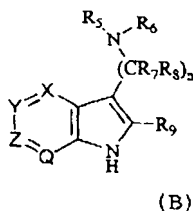
ES 2 305 338 T3

2-[1-(3-metoxibencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-{1-[(imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;
 5 2-[1-(bencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-[1-(3-fluorobencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-[1-(4-aminobencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
 10 2-[1-(3-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-[1-(2,3-diclorobencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-[1-(2-fluorobencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
 15 2-[1-(3-bromobencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-{1-[(2,6-dicloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;
 20 2-{1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil}-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;
 2-[1-(4-clorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]etilamina;
 2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il}etilamina;
 25 2-[1-(4-clorobencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il]etilamina;
 2-[1-(2-naftilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-[1-(3-bromobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina; o
 30 2-[1-(4-aminobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
 {2-[1-(2-naftilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etil}etilamina;
 35 {2-[1-(2-naftilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
 2-{1-[(3-cloro-4-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(4-cloro-2,5-dimetilbenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 40 2-[1-(3-fluorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-[1-(3-clorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
 45 2-[1-(2,3-diclorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-[1-(3,4-diclorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
 2-[1-(3,5-diclorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
 50 2-{1-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(5-bromotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 55 2-{1-[(4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(4,5-dibromotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-{1-[(4-bromo-5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 60 {2-(1-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil}dimetilamina;
 2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;
 2-[1-(3-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
 65 2-[1-(3-bromobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
 sus estereoisómeros; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 305 338 T3

La presente invención también proporciona procedimientos para preparar compuestos de fórmula (I), cuyos procedimientos comprenden uno de entre los siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula B:



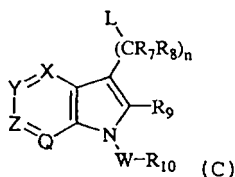
en la que X, Y, Z, Q, n, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la presente memoria con un agente apropiado de sulfonilación, acilación, carbamoylación o tiocarbamoylación que contiene el grupo:



en el que R₁₀ es como se definió en la presente memoria y W es SO₂, CO, CONR₁₁ o CSNR₁₂; dichos reactivos protegidos en zonas reactivas y/o en grupos sustituyentes reactivos como se requiere, y eliminar algunos grupos protectores para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I); o

b) eliminar un grupo protector de un compuesto de fórmula I en el que R₅ es un grupo protector, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que NR₅R₆ es -NHR₆; o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (C):



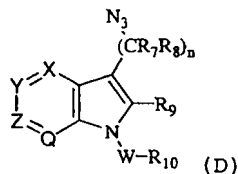
en la que X, Y, Z, Q, n, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la presente memoria y L es un grupo saliente tal como halógeno con una amina de fórmula HNR₅R₆ para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I); o

d) convertir un compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo sustituyente reactivo en un compuesto diferente de fórmula I; o

e) convertir un compuesto básico de fórmula (I) en una sal de adición de ácido o viceversa; o

f) aislar el isómero de un compuesto de fórmula (I) de una mezcla de isómeros; o

g) convertir una azida de fórmula (D);

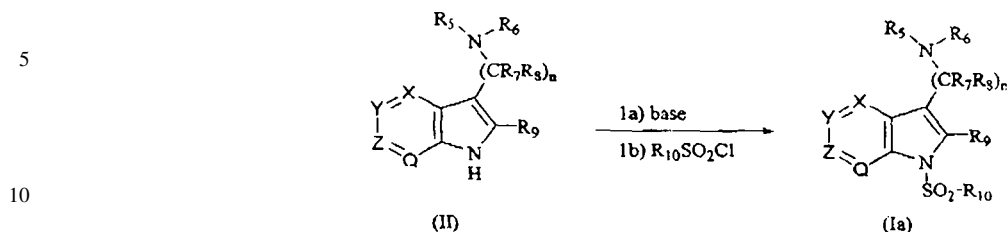


en la que X, Y, Z, Q, n, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la presente memoria para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que R₅ y R₆ son ambos H.

Los compuestos de la invención pueden prepararse convencionalmente utilizando procedimientos de síntesis convencionales y, si se requiere, técnicas de separación y aislamiento habituales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I en los que W es SO₂ y R₅ y R₆ son distintos de H(Ia), pueden prepararse haciendo reaccionar un derivado de azaindol de fórmula II con una base tal como t-butoxido de potasio o hidróxido de sodio seguido de un cloruro de sulfonilo, R₁₀SO₂Cl, para dar el producto deseado de fórmula Ia. La secuencia de la reacción se presenta en el diagrama de flujo I.

ES 2 305 338 T3

Diagrama de flujo I



15 Para los compuestos intermedios de fórmula II en la que R₅ o R₆ son H, la fórmula II amina puede protegerse con un reactivo protector convencional tal como carbonato de di-*t*-butilo, antes de las etapas finales de sulfonilación. El compuesto de fórmula I N-protégido resultante puede desprotegerse a continuación en presencia de ácido.

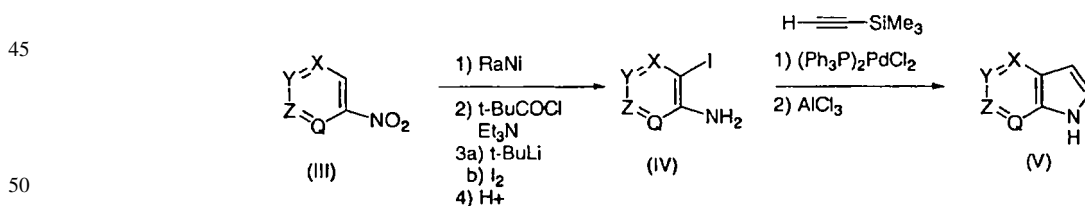
20 Asimismo, los compuestos de fórmula I en los que W es CO, CONR₁₁ o CSNR₁₂ pueden prepararse haciendo reaccionar el sustrato de fórmula II y el cloruro de ácido apropiadamente sustituido, isocianato o isotiocianato en lugar de R₁₀SO₂Cl.

Los grupos protectores útiles en las reacciones descritas anteriormente incluyen *t*-butilcarboxilato, bencilo, acetilo, benciloxycarbonilo o cualquier grupo convencional conocido por proteger un nitrógeno básico en los procedimientos de síntesis habituales.

25 Los azaindoles tales como 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol o 7-azaindol pueden prepararse por los métodos descritos en la bibliografía, es decir, I. Mahadevan, I. Rasmussen, M., *J. Het. Chem.*, 1992, 29, 359-367; Hands, D.; Bishop, B.; Cameron, M.; Edwards, J.S.; Cottrell, I.F.; Wright, S.H.B., *Synthesis*, 1996, 877-882; Dobson, D.; Todd, A.; Gilmore, *J. Synth. Commun.* 1991, 21, 611-167. Además, los azaindoles están también disponibles en el mercado, tal como el 7-azaindol de Aldrich Co.

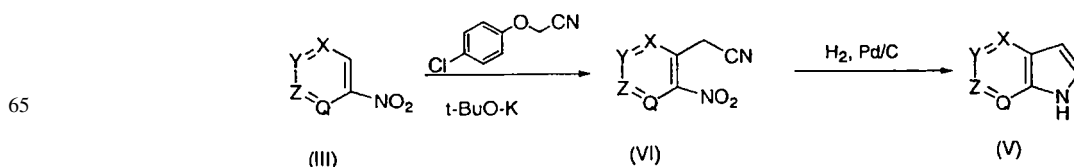
30 Por ejemplo, los azaindoles de fórmula V pueden prepararse por reducción de una nitropiridina sustituida de fórmula III hasta la correspondiente anilina por hidrogenación sobre Nickel Raney; la conversión ulterior en la pivaloíl-amida por reacción de cloruro de pivaloilo en presencia de una base, seguida de desprotonación con terc-butil-litio y oclusión con yodo para dar el compuesto de yodo de fórmula IV. El acoplamiento del compuesto de fórmula IV con un acetileno en presencia de un catalizador de paladio, seguido de eliminación del grupo trimetilsililo con cloruro de aluminio, da el azaindol sustituido de fórmula V (D. Mazeas, F. Guillaumet, M-C. Viaud, *Heterocycles* 1999, 50, 1065). La secuencia de reacción se presenta en el diagrama de flujo II en el que Et es etilo, *t*-Bu es butilo terciario, Me es metilo y Ph es fenilo.

Diagrama de flujo II



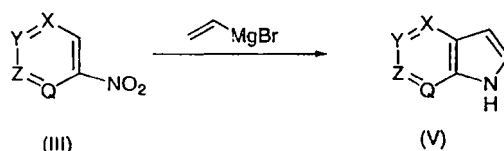
55 Alternativamente, una nitropiridina sustituida de fórmula III se hace reaccionar con 4-clorofenoxiaetonitrilo en presencia de terc-butoxido de potasio para dar el compuesto de fórmula VI. La reducción por hidrogenación sobre paladio en carbón activo del compuesto de fórmula VI da el azaindol deseado de fórmula V. (M. Makosza, *Synthesis* 1991, 103). La reacción se muestra en el diagrama de flujo III.

Diagrama de flujo III



Los azaindoles de fórmula V pueden prepararse también por reacción de las nitropiridinas de fórmula III con bromuro de vinilmagnesio en exceso. (Dobson, D.; Todd, A.; Gilmore, J., *Synth. Commun.* 1991, 21, 611-167). La reacción se muestra en el diagrama de flujo IV.

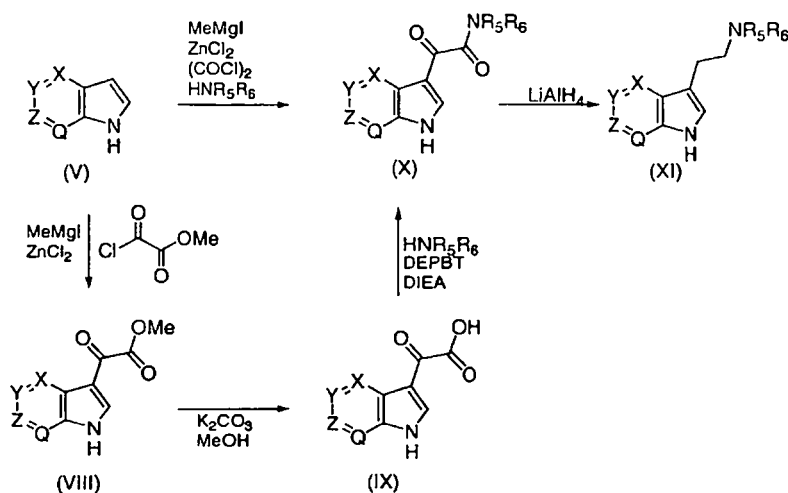
Diagrama de flujo IV



Las azaindolilalquilaminas de fórmula XI pueden prepararse por reacción de un azaindol con yoduro de metil magnesio y cloruro de cinc, seguida de la adición de cloroacetoacetato de metilo para dar el éster metílico de azaindolglioxilo de fórmula VIII. (Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu. P.; Ponomarev, V.G.; Lapkin, I.I., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 1206-1209). La hidrólisis del éster metílico de fórmula VIII proporciona el compuesto de fórmula IX que puede acoplarse con una amina, HNR_5R_6 , en condiciones estándar que forman el enlace amida, por ejemplo 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIEA), para dar la amida de fórmula X que puede reducirse a continuación con LiAlH_4 para dar la azaindolilalquilamina deseada de fórmula XI.

Los compuestos de fórmula X pueden obtenerse también por reacción del azaindole de fórmula V con yoduro de metil-magnesio y cloruro de cinc seguido de cloruro de oxalilo para dar el cloruro de glioxilo, que se hace reaccionar más con una amina, HNR_5R_6 , para dar la amida de fórmula X deseada. La reducción con hidruro de litio y aluminio da la amina deseada de fórmula XI. En el diagrama de flujo V se presentan las reacciones.

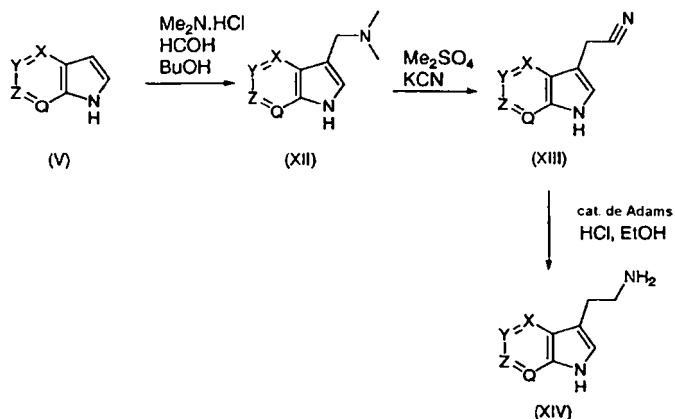
Diagrama de flujo V



Los derivados de amina libre de fórmula XIV pueden obtenerse por reacción de un azaindole de fórmula V con dimetilamina y formaldehído en butanol a reflujo para dar la azagramina de fórmula XII. La cuaternización del compuesto de fórmula XII con sulfato de dimetilo seguida de la reacción con cianuro potásico proporciona el nitrilo de fórmula XIII. Dicho nitrilo puede reducirse hasta la amina libre deseada de fórmula XI con catalizador de Adams y ácido clorhídrico en etanol o con Nickel Raney en amoníaco metanólico. La reacción se presenta en el diagrama de flujo VI.

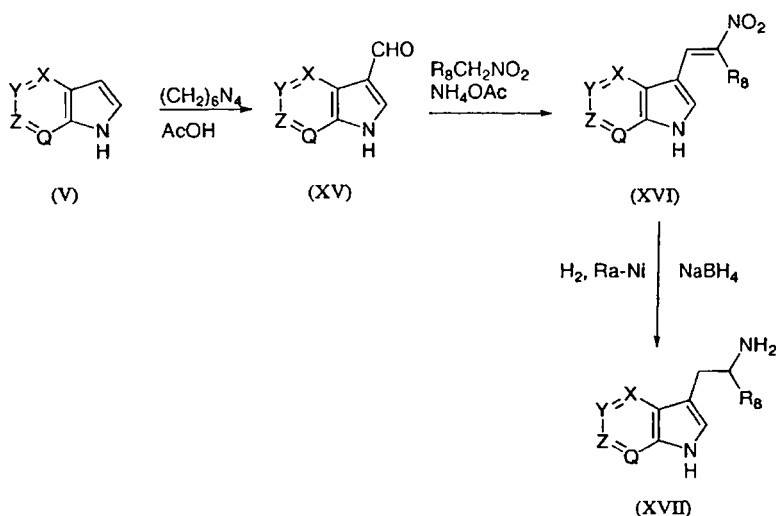
ES 2 305 338 T3

Diagrama de flujo VI



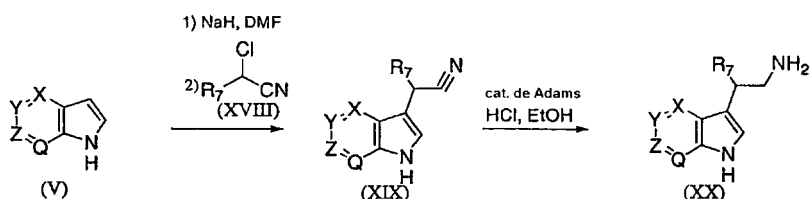
Las alquilaminas ramificadas de fórmula XVII pueden prepararse por reacción de un azaindol de fórmula V con reactivo de Vilsmeier para dar el 3-formilazaindol de fórmula XV. Dichos 3-formilazaindoles se hacen reaccionar con un nitroalcano, $\text{R}_8\text{CH}_2\text{NO}_2$, en presencia de acetato amónico para dar un compuesto de fórmula XVI. La reducción del compuesto de fórmula XVI con borohidruro sódico, seguida de hidrogenación sobre Nickel Raney da la alquilamina ramificada deseada de fórmula XVII. (M. C. Viaud, A. Mamai, V. Guerin, C. Bennejean, P. Renard, P. Delagrangé, B. Guardiola-Lemaitre, H.E. Howell, G. Guillaumet, *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 1998, 4, 47). La reacción se presenta en el diagrama de flujo VII.

Diagrama de flujo VII



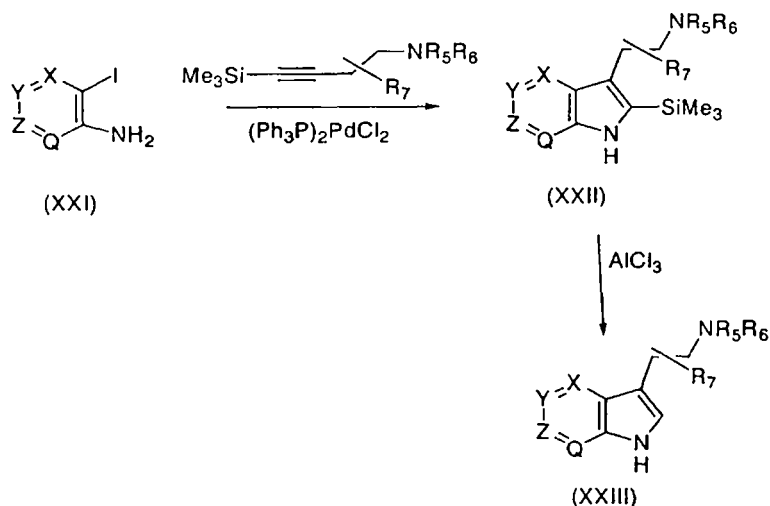
Las alquilaminas ramificadas pueden prepararse también por reacción de un azaindol de fórmula V con hidruro sódico en DMF seguido de la reacción de un cloroacetnitrilo de fórmula XVIII para formar el compuesto de fórmula XIX. El compuesto de fórmula XIX puede reducirse a continuación con catalizador de Adams como se describió anteriormente para dar el compuesto de fórmula XX deseado. La reacción se presenta en el diagrama de flujo VIII.

Diagrama de flujo VIII



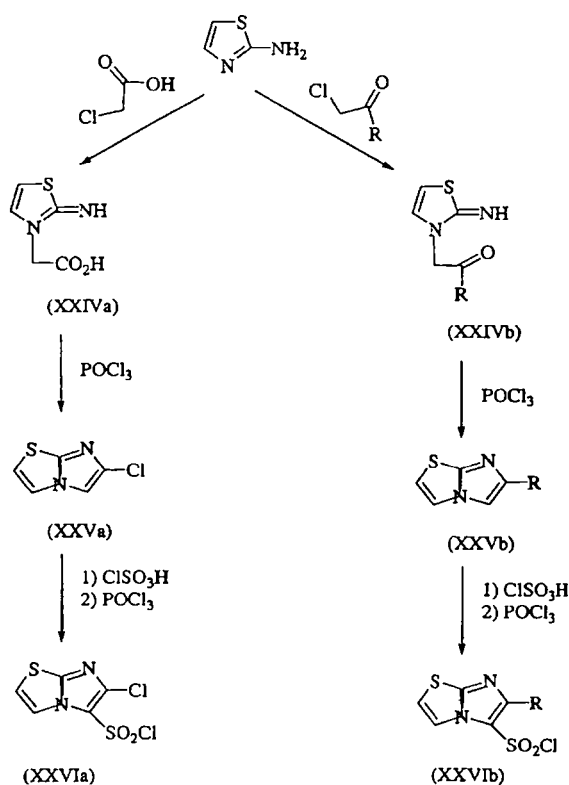
Los derivados de alquilamina ramificados de fórmula XXIII pueden obtenerse también directamente a partir de la yodoaminopiridina de fórmula XXI por acoplamiento catalizado por paladio de dicha piridina con un acetileno adecuado para dar el azaindol de fórmula XXII. La reacción del compuesto de fórmula XXII con AlCl_3 da el producto deseado de fórmula XXIII. La reacción se presenta en el diagrama de flujo IX.

Diagrama de flujo IX



Los cloruros de sulfonilo, $\text{R}_{10}\text{SO}_2\text{Cl}$ pueden adquirirse en el mercado o prepararse por técnicas convencionales. Por ejemplo, los cloruros de imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il sulfonilo 6-sustituídos de fórmulas XXVIa y XXVIb pueden prepararse haciendo reaccionar el 2-aminotiazol con ácido cloroacético o una clorometilcetona adecuada para dar el ácido 2-imino-4-tiazolin-3-ilacético (XXIVa) o la 2-imino-4-tiazolin-3-il cetona (XXIVb), respectivamente; haciendo reaccionar bien XXIVa o XXIVb con POCl_3 para dar, en el caso del XXIVa, 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol (XXVa) o, en el caso de XXIVb, el imidazo[2,1-b] tiazol 6-sustituído XXVb; y ulteriormente hacer reaccionar los compuestos XXVa y XXVb respectivos con el ácido clorosulfónico y POCl_3 para dar los cloruros de sulfonilo deseados de fórmula XXVIa y XXVIb. Las reacciones se ilustran en el diagrama de flujo X en el que R representa un sustituyente opcional como se describe anteriormente en la presente memoria con la exclusión de halógeno.

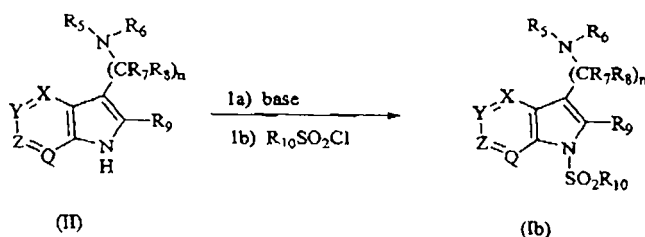
Diagrama de flujo X



Además de los procedimientos descritos anteriormente en la presente memoria en los diagramas de flujo I a X, los compuestos de la invención pueden prepararse según los procedimientos descritos en los Ejemplos publicados a continuación.

Ventajosamente la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, en la que W es SO₂ y R₅ y R₆ son distintos de H (Ib) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un cloruro de sulfonilo, R₁₀SO₂Cl, en presencia de una base opcionalmente en presencia de un disolvente. El procedimiento se muestra en el diagrama de flujo XI.

Diagrama de flujo XI



Las bases adecuadas para su utilización en el procedimiento de la invención son bases fuertes tales como NaH, KOt-Bu o cualquier base convencional capaz de separar un protón de un indol básico o un átomo de nitrógeno de benzazol.

De manera ventajosa, el compuesto de la invención de fórmula I puede utilizarse en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que se refieren a o están afectados por el receptor 5-HT6 tales como trastornos motores, del estado de ánimo, psiquiátricos, cognitivos, neurodegenerativos o similares, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el trastorno de falta de atención, ansiedad, epilepsia, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, cefalea, trastornos del sueño, trastornos neurodegenerativos (tales como el traumatismo craneal o la apoplejía), trastornos de la alimentación (tales como la anorexia o la bulimia), esquizofrenia, pérdida de memoria, trastornos asociados a la abstinencia de la drogadicción o del abuso de nicotina, o similares o determinados trastornos gastrointestinales tales como el síndrome del intestino irritable. Por consiguiente, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se describe en la presente memoria en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central (SCN) relacionado con el receptor 5-HT6 o afectado por el mismo en un paciente necesitado del mismo. El medicamento puede proporcionarse mediante administración oral o parenteral o de cualquier manera corriente conocida por ser una administración eficaz de un agente terapéutico a un paciente necesitado de la misma.

La cantidad terapéuticamente eficaz proporcionada en el tratamiento de un trastorno específico del SNC puede variar según la/las enfermedad(es) específica(s) que está(n) siendo tratada(s), la talla, edad y modelo de respuesta del paciente, la gravedad del trastorno, el criterio del médico y similares. En general, las cantidades eficaces para la administración oral diaria pueden ser de aproximadamente 0,01 a 1.000 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a 500 mg/kg y cantidades eficaces para la administración parenteral pueden ser de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg, preferentemente alrededor de 0,5 a 50 mg/kg.

En la práctica real, los compuestos de la invención se proporcionan administrando el compuesto o un precursor del mismo en una forma sólida o líquida ya sea puro o en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticos convencionales. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente en la presente memoria.

Los portadores sólidos adecuados para su utilización en la composición de la invención incluyen una o más sustancias que pueden también actuar como agentes saborizantes, lubricantes, disolventes, agentes de suspensión, cargas, fluidificantes, adyuvantes de compresión, aglutinantes, agentes disgregadores del comprimido o materiales de encapsulación. En los polvos, el portador puede ser un sólido finamente dividido que está mezclado con un compuesto finamente dividido de fórmula I. En los comprimidos, el compuesto de fórmula I puede estar mezclado con un portador que presenta las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Dichos polvos y comprimidos pueden contener hasta el 99% en peso del compuesto de fórmula I. Los vehículos sólidos adecuados para su utilización en la composición de la invención incluyen fosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, povidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

Cualquier portador líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires puede emplearse en la composición de la invención. Los compuestos de fórmula I pueden disolverse o ponerse en suspensión en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tales como agua, un disolvente orgánico o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos. Dicha composición

líquida puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como disolventes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes de espesamiento, agentes colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes, osmorreguladores o similares. Ejemplos de portadores líquidos adecuados para administración oral y parenteral incluyen el agua (que contiene particularmente aditivos como anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa, preferentemente solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes, incluyendo los alcoholes monohídricos y los alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) o sus derivados, o aceites (por ejemplo aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para la administración parenteral el portador puede ser también un éster aceitoso tal como el oleato de etilo o el miristato de isopropilo.

Las composiciones de la invención que son soluciones o suspensiones estériles son adecuadas para la inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea.

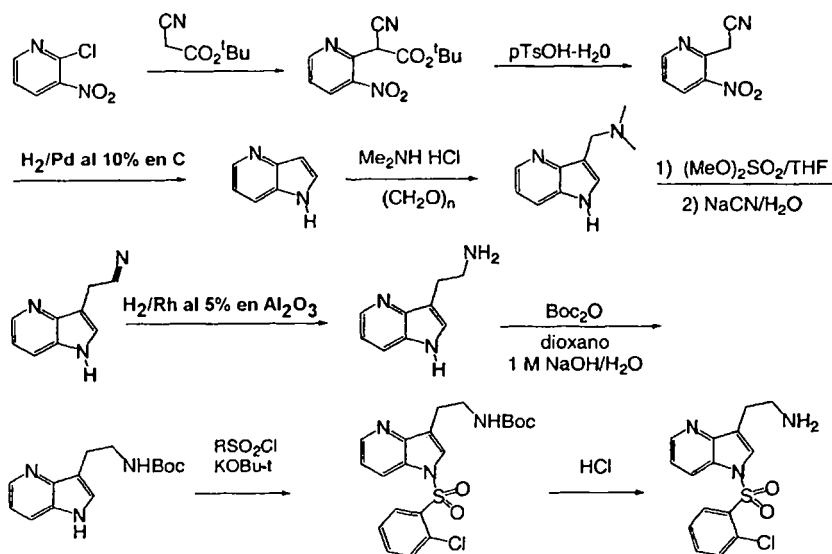
Las soluciones estériles pueden administrarse también por vía intravenosa. Las composiciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de composición líquida o sólida.

Para una comprensión más clara, y con objeto de ilustrar la invención más claramente, se publican a continuación ejemplos específicos de la misma. Los ejemplos siguientes se proporcionan únicamente a título ilustrativo y no limitativo del alcance y de los principios subyacentes de la invención en modo alguno.

A menos que se indique de otra manera, todas las partes se expresan en partes por peso. Los términos RMN y HPLC designan la resonancia magnética nuclear y la cromatografía líquida de alta resolución, respectivamente. Los términos THF y EtOAc designan tetrahidrofurano y acetato de etilo, respectivamente. Los términos TFA y DMF designan el ácido trifluoroacético y la dimetilformamida, respectivamente.

Ejemplo 1

Preparación de 2-[1-[2-clorobencenosulfonyl]-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il]etilamina



Etapas 1 y 2

Preparación de (3-nitropiridin-2-il)acetonitrilo

Utilizando el procedimiento de R. B. Katz, M. Voyle, *Synthesis*, 314-316 (1989), se calienta a la temperatura de reflujo en THF durante 24 horas una mezcla de 2-cloro-3-nitropiridina (9,51 g, 60 mmoles), K_2CO_3 (20,7 g, 150 mmoles) y cianoacetato de t-butilo (13,0 ml, 90 mmoles), se enfría y se concentra al vacío. Se vuelve a poner en suspensión el residuo en agua/ CH_2Cl_2 1:1 y se acidifica con cuidado a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. Se separan las capas y se seca la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío hasta un aceite oscuro. Este aceite se trata con ácido p-toluensulfónico monohidratado (1,0 g) y tolueno, se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 h, se enfría y se decanta. Se lava el residuo oscuro con CH_2Cl_2 . Los lavados con CH_2Cl_2 combinados y tolueno supernatural se lavan con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío hasta un aceite sólido. La disgregación con acetato de etilo:hexanos 20:80 proporciona el compuesto del título como un sólido marrón anaranjado, 6,50 g, (66% de rendimiento), p.f. 106-108°C, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

ES 2 305 338 T3

Etapa 3

Preparación de 4-azaindol

Una mezcla de (3-nitropiridin-2-il)acetonitrilo (4,89 g, 30,0 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (0,50 g) en etanol (100 ml) y ácido acético glacial (6,0 ml) se hidrogena a 55 psi de hidrógeno en un aparato Parr durante 24 h. La reacción se filtra a través de Celite y se concentra al vacío hasta un aceite verde que se trata con agua (25 ml) y NaHCO₃ (-10 g). La mezcla resultante se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) del residuo resultante proporciona el compuesto azaindol del título como un sólido rosa pálido, 2,40 g (rendimiento del 68%), p.f. 126-128°C, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

Etapa 4

Preparación de N,N-dimetil-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)metilamina

Se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 h. una solución de 4-azaindol (0,880 g, 7,45 mmoles), hidrocloreuro de dimetilamina (0,67 g, 8,19 mmoles) y paraformaldehído (0,25 g, 8,19 mmoles eq.) en 1-butanol, se enfría, se concentra al vacío, se trata con agua y NaHCO₃ y se extrae con CH₂Cl₂:etanol 4:1. Se secan los extractos combinados sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El residuo resultante se cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo, seguido de trietilamina:etanol 5:95 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido tostado, 0,838 g (rendimiento del 64%), identificado por análisis de RMN.

Etapa 5

Preparación de (1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-acetonitrilo

Una solución agitada de dimetil-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)metilamina (0,828 g, 4,73 mmoles) en THF anhidro (20 ml) bajo nitrógeno se trata con solución de (CH₃O)₂SO₂ (0,49 ml) en THF, se calienta a reflujo durante 0,5 h, se enfría en un baño con hielo y se decanta. El residuo gomoso se lava con éter, se trata con agua (15 ml) y NaCN (0,39 g, 6,2 mmoles), se calienta a la temperatura de reflujo durante 0,75 h, se enfría y se extrae con CH₂Cl₂:etanol 4:1. Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El residuo resultante se cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blanco 0,51 g (68% de rendimiento), p.f. 201-202°C, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

Etapas 6 y 7

Preparación del [2-(1H-pirrolo-[3,2-b]piridin-3-il)etil]carbamato de t-butilo

Una mezcla de (1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-acetonitrilo (1,03 g, 6,55 mmoles) y rodio al 5% sobre alúmina (1,03 g) en etanol (40 ml) y NH₄OH concentrado (20 ml) se coloca a una presión de 55 psi de hidrógeno en un agitador Parr. Tras 24 h. a temperatura ambiente, se filtra la reacción a través de Celite y se concentra al vacío. El residuo resultante se cromatografía (gel de sílice, conc. NH₄OH:etanol 1:9 como eluyente) para dar la amina primaria como un sólido blanco, 1,03 g, 6,39 mmoles (98% de rendimiento). Este sólido se disuelve en dioxano y se trata con di-t-butiloxidicarbonato (1,39 g, 7,03 mmoles) y NaOH acuoso 1,0 M (7,0 ml, 7,0 mmoles). Después de 16 h. a temperatura ambiente, se trata la reacción con agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se secan los extractos combinados sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. Este residuo se cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo como eluyente) para dar el compuesto del título carbamato como sólido blanco, 1,29 g (77% de rendimiento), identificado por análisis de RMN.

Etapa 8

Preparación de {2-[1-[(2-clorobenceno)sulfonyl]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etil}carbamato de t-butilo

Una solución de [2-(1H-pirrolo-[3,2-b]piridin-3-il)etil]carbamato de t-butilo (26 mg, 1,1 eq.) y cloruro de 2-clorobencenosulfonyl (23 mg, 1,0 eq.) en THF a temperatura ambiente, se trata con t-butoxido de potasio (0,12 ml, solución 1,0 M en THF, 1,2 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 16 h. y se concentra al vacío. El residuo resultante se utiliza como en la etapa 9, a continuación.

ES 2 305 338 T3

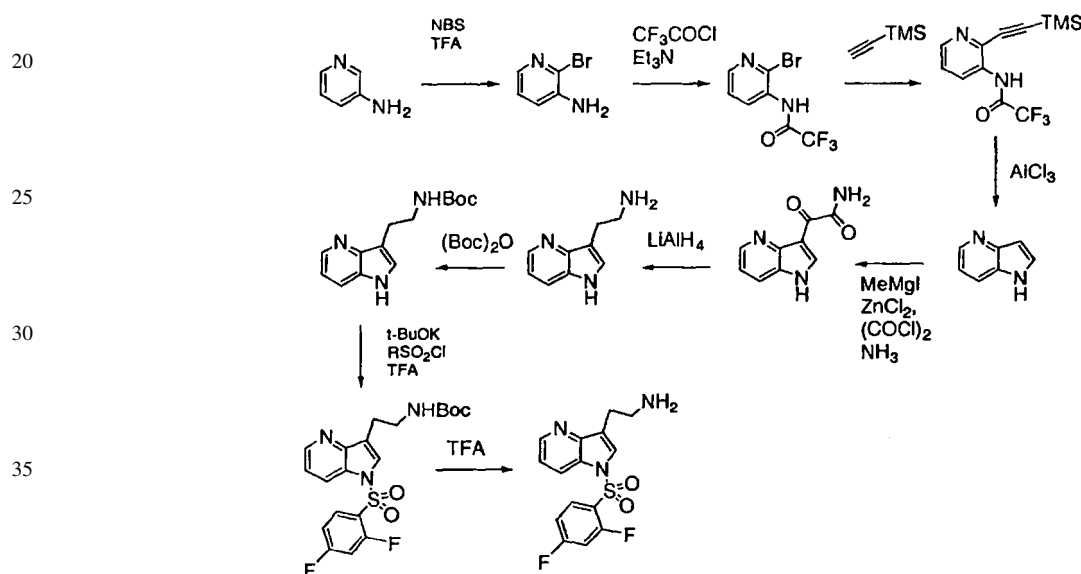
Etapla 9

2-{1-[(2-clorobenceno)sulfonyl]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il}etilamina

Una solución de {2-{1-[(2-clorobenceno)sulfonyl]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il}etil} carbamato de t-butilo en THF (1 ml) y HCl (4 N en metanol, 1 ml) se agita durante 2 h. y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía líquida en fase inversa de preparación (HPLC¹) para dar el producto del título como sólido blanco, M+H 336; 1,94 min. ¹Condiciones de HPLC de preparación de Gilson: sistema HPLC de preparación Gilson; columna YMC Pro C18, de 20 mm × 50 mm de ID, de 5 μM; 2 ml de inyección; disolvente A: TFA al 0,02%/agua; disolvente B: TFA al 0,02%/acetonitrilo; gradiente: tiempo 0: 95% de A; 2 min.: 95% de A; 14 min.: 10% de A, 15 min.: 10% de A, 16 min.: 95% de A; caudal 22,5 ml/min; detección: 254 nm DAD.

Ejemplo 2

Preparación de la 2-{1-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il}-etilamina



Etapla 1

Preparación de 3-amino-2-bromopiridina

Se trata con cuidado una solución de 3-aminopiridina en TFA con N-bromo-succinimida (NBS) (1,1 eq.), se agita durante 8 h. y se concentra al vacío. Se recrystaliza el residuo en hexano para dar el compuesto del título.

Etapla 2

Preparación de 2-bromo-3-trifluoroacetaminopiridina

Una solución de 3-amino-2-bromopiridina en éter a 0°C se trata con el anhídrido trifluoroacético (1,2 eq.) seguido de carbonato sódico (1,3 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 10 h., a continuación se vierte en agua y se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice da el compuesto del título.

Etapla 3

Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-(2-trimetilsilaniletinil-piridin-3-il)-acetamida

Una mezcla de 2-bromo-3-trifluoroacetaminopiridina (1,0 eq.), trimetilsilil acetileno (1,8 eq.), PdCl₂ (PPh₃)₂ (0,05 eq.), CuI (0,1 eq.) y trietilamina (3,5 eq.) se calienta a 100°C en un tubo sellado durante 10 h. Se elimina el disolvente al vacío y el residuo se divide entre EtOAc y agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra para dar el compuesto del título, que se utiliza sin purificación adicional.

ES 2 305 338 T3

Etapa 4

Preparación de 4-azaindol

- 5 Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-(2-trimetilsilaniletinil-piridin-3-il)-acetamida (1,0 eq.) y de etóxido sódico (5 eq.) en etanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 10 h., se enfría y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por HPLC en fase inversa de preparación para dar el 4-azaindol del título.

10 Etapa 5

Preparación de 2-oxo-2-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamida

- 15 Una solución de 4-azaindol (1,0 eq.) en éter se trata con yoduro de metilmagnesio (1,1 eq.) a temperatura ambiente, se agita durante 1 h., se trata con cloruro de cinc (1,2 eq.), se agita durante 1 h. más, se trata con cloruro de oxalilo (10 eq.), se agita durante 10 h. y se concentra al vacío para dar un residuo. Se disuelve el residuo en acetonitrilo y piridina (1,6 eq.), se trata con amoníaco (2 eq., solución en dioxano), se agita durante 1 h. y se concentra al vacío. El concentrado se purifica por cromatografía [gel de sílice, CH₂Cl₂/metanol (que contiene hidróxido de amonio al 5%) como eluyente] para dar el compuesto acetamida del título.

20

Etapa 6

4-azatriptamina

- 25 Una solución de 2-oxo-2-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (1 eq.) en éter se trata con hidruro de litio y de aluminio (4 eq.), se calienta a la temperatura de reflujo durante 8 h., se enfría a 0°C, se enfría mediante la adición de solución de sal de la Rochelle y se extrae con CH₂Cl₂. Se combinan los extractos se secan sobre MgSO₄ y se concentran para proporcionar la amina del título, que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

30

Etapa 7

N-t-butiloxycarbonil-4-azatriptamina (Boc-4-azatriptamina)

- 35 Se trata una solución de 4-azatriptamina (1,0 eq.) en acetona/agua 1:1 con bicarbonato de di-t-butilo (1,1 eq.) y carbonato potásico (1,2 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 16 h. y se concentra para eliminar la acetona. Se extrae el concentrado con EtOAc; se combinan los extractos, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para dar un residuo. Se cristaliza el residuo en EtOAc/hexano para proporcionar la amina protegida del título.

40

Etapa 8

Preparación de {2-[1-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etil-carbamato de t-butilo

- 45 Una mezcla de Boc-4-azatriptamina (1,1 eq.) y cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonyl (1,0 eq.) en THF a temperatura ambiente se trata en porciones con t-butoxido potásico (1,2 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 16 h., se vierte en NaHCO₃ saturado y se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para dar un residuo. La purificación de este residuo por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/hexanos como eluyente) proporciona el compuesto carbamato del título.

50

Etapa 9

- 55 *Preparación de 2-[1-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina*

Una solución de {2-[1-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etil-carbamato de t-butilo en cloruro de metileno se trata con TFA, se agita durante 2 h. y se concentra al vacío. Se purifica el residuo resultante por HPLC de preparación en fase inversa para proporcionar el producto del título.

60

Ejemplos 3-34

Derivados de 2-[1-(sulfonyl sustituido)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]-etilamina

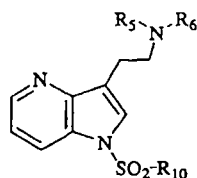
65

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, y utilizando la amina apropiado en la etapa 5 del Ejemplo 2 y el cloruro de sulfonyl apropiado en la etapa 8 de los Ejemplos 1 ó 2, se preparan los compuestos mostrados en la Tabla I y se purifican por HPLC en fase inversa de preparación utilizando las siguientes

ES 2 305 338 T3

condiciones de HPLC: sistema HP 1100 HPLC; columna Waters Xterra MS C18, de 2 mm (d.i.) × 50 mm (longitud), 3,5 • m, fijado a 50°C; caudal 1,0 ml/min., disolvente A: ácido fórmico al 0,02% en agua; disolvente B, ácido fórmico al 0,02% en ACN; gradiente: tiempo 0: 10% de B; 2,5 min. 90% de B; 3 min. 90% de B; concentración de la muestra: 2,0 mM; volumen de inyección: 5 µl; detección: 220 nm, 254 nm DAD.

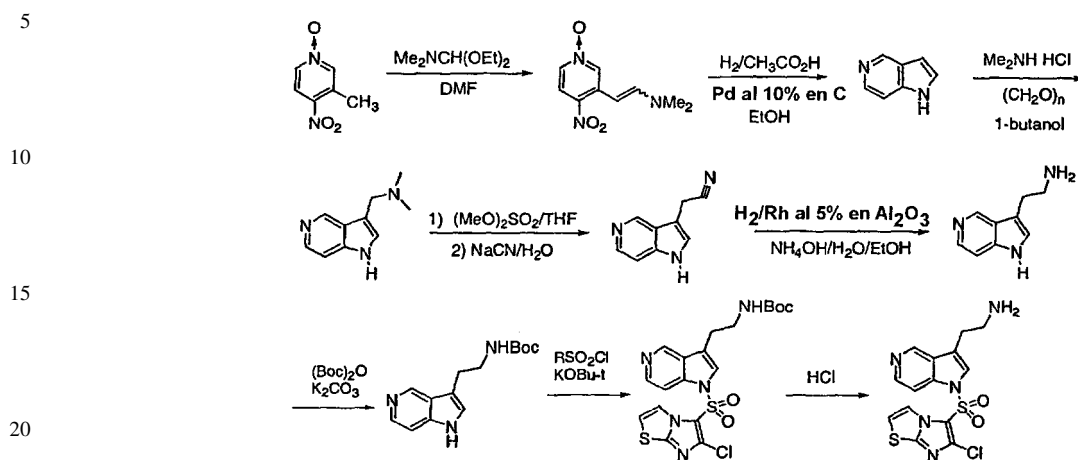
TABLA I



Ej. nº	R ₅	R ₆	R ₁₀	M+H	HPLC Min.
3	H	H	1-metil-1H-imidazol-4-ilo	-	-
4	H	H	3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo	-	-
5	H	H	5-clorotiofeno-2-ilo	342	2,06
6	H	H	naft-2-ilo	352	2,19
7	H	H	quinolin-8-ilo	-	-
8	H	H	5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo	-	-
9	H	H	benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilo	-	-
10	H	H	7-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilo	-	-
11	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	-	-
12	H	H	5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilo	382	2,37
13	H	H	3-(trifluorometil)fenilo	-	-
14	H	H	2-cloro-4-(trifluorometil)-fenilo	370	2,10
15	H	H	3,4-difluorofenilo	404	2,18
16	H	H	3-clorofenilo	338	1,96
17	H	H	3-metoxifenilo	336	2,04
18	H	H	imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	332	2,42
19	H	H	fenilo	348	2,17
20	H	H	3-fluorofenilo	302	2,32
21	H	H	4-aminofenilo	320	2,38
22	H	H	3-metilfenilo	318	2,16
23	H	H	2,3-diclorofenilo	316	2,45
24	H	H	2-fluorofenilo	371	2,55
25	H	H	3-bromofenilo	320	2,33
26	H	H	2,6-dicloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	381	2,53
27	H	CH ₃	5-clorotiofen-2-ilo	417	2,55
28	H	CH ₃	naft-2-ilo	-	-
29	H	CH ₃	quinolin-8-ilo	-	-
30	H	CH ₃	5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo	-	-
31	CH ₃	CH ₃	benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilo	-	-
32	CH ₃	CH ₃	7-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilo	-	-
33	CH ₃	CH ₃	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	-	-
34	CH ₃	CH ₃	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo	-	-

Ejemplo 35

Preparación de 2-[[1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonyl]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]etilamina



Etapas 1 y 2

Preparación de 5-azaindol

Este compuesto se prepara en un procedimiento similar al descrito por J. R. Dormoy y A. Hermes en *Tetrahedron*, 1993, 49(14), 2885-2914. Una solución agitada de N-óxido de 3-metil-4-nitropiridina (10,0 g, 65,0 mmoles) y N,N-dimetilformamida dietil acetal (14,5 g, 99 mmoles) en DMF se coloca en un baño precalentado (90°C) durante 1,25 h, se enfría y se filtra. La torta filtrante se enjuaga con una pequeña cantidad de metanol y se seca con aire para dar un sólido púrpura-marrón (12,1 g). Una parte de este sólido (2,09 g, 10,0 mmoles) se disuelve en etanol (50 ml) y ácido acético (2 ml), se trata con paladio al 10% sobre carbono colocado bajo 54 psi de hidrógeno en un agitador Parr durante 16 h. y se filtra a través de Celite. Se concentra el filtrado al vacío y el concentrado se cromatografía (gel de sílice), etanol:EtOAc 20:80), seguido de etanol:EtOAc 50:50 como eluyente) para dar el compuesto 5-azaindol del título como un sólido rosa, 0,601 g (51% de rendimiento), identificado por comparación de la RMN con la bibliografía (*Can. J. Chem.*, 1969, 47, 3257).

Etapa 3

Preparación de N,N-dimetil-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metilamina

Una solución de 5-azaindol (1,19 g, 10,0 mmoles), hidrocloreuro de dimetilamina (0,98 g, 12,0 mmoles) y paraformaldehído (0,36 g, 12,0 mmoles-equivalentes) en 1-butanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 h. y se concentra al vacío. El concentrado se diluye con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrae con CH_2Cl_2 :etanol 4:1. Los extractos se secan sobre MgSO_4 , se concentran al vacío y se filtran. La torta filtrante se seca con aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 0,680 g (39% de rendimiento), identificado por análisis RMN.

Etapa 4

Preparación de (1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-acetonitrilo

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, anteriormente en la presente memoria y utilizando el compuesto N,N-dimetil-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metilamina como sustrato y etanol:acetato de etilo 1:2 como efuyente de cromatografía proporciona el acetonitrilo como sólido amarillo, 0,160 g (26% de rendimiento), identificado por análisis RMN.

Etapa 5

Preparación de 5-azatriptamina

Una mezcla de (1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-acetonitrilo (0,260 g, 1,66 mmoles) y 5% de rodio sobre alúmina (0,26 g) en etanol (10 ml) y NH_4OH concentrado (5 ml) se coloca a una presión de hidrógeno de 55 psi en un agitador Parr. Después de 24 h. a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se concentra al vacío para dar la amina del título, identificada por RMN y análisis de espectros de masas.

Etapa 6

Preparación de 3-[(2-t-butoxicarbonil)aminoetil]pirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxilato de t-butilo (Boc-5-azatriptamina)

Una solución de 5-azatriptamina (107 mg) en acetona/agua 1:1 se trata con dicarbonato de di-t-butilo (146 mg, 1,1 eq.) y carbonato potásico (184 mg, 2 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 16 h., se concentra al vacío para eliminar la acetona y se extrae con EtOAc. Se combinan los extractos, se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para dar la amina protegida del título, identificada por HPLC y análisis de espectro de masas.

Etapa 7

Preparación de {2-[[1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonyl]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]etil}-carbamato de t-butilo

Una solución de Boc-5-azatriptamina (26 mg, 1,1 eq.) y cloruro de (6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonylo (23 mg, 1,0 eq.) en THF se trata con t-butoxido de potasio (0,12 ml, solución 1,0 M en THF, 1,2 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 16 h. y se concentra al vacío para dar el compuesto del título, identificado por análisis RMN.

Etapa 8

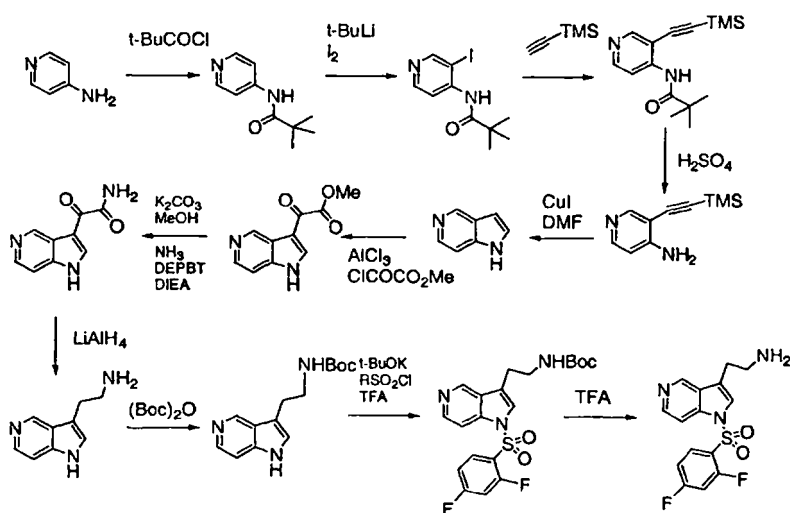
Preparación de 2-[[1-(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonyl]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-etilamina

Una solución de {2-[[1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonyl]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]etil}-carbamato de t-butilo en THF se trata con HCl (4 N en metanol) se agita durante 2 h. y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por HPLC¹ de preparación en fase inversa, M+H 382, 1,93 min.

¹Condiciones de la HPLC de preparación Gilson: Sistema HPLC de preparación de Wilson; columna YMC Pro C18, 20 mm x 50 mm D.I., 5 μM ; 2 ml de inyección; disolvente A: TFA al 0,02%/agua; disolvente B: TFA al 0,02%/acetonitrilo; gradiente: tiempo 0: 95% de A; 2 min: 95% de A; 14 min: 10% de A; 15 min: 10% de A; 16 min: 95% de A; caudal: 22,5 ml/min.; detección: 254 nm DAD.

Ejemplo 36

Preparación de 2-[[1-(2,4-difluorofenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]etilamina



Etapa 1

Preparación de 2,2-dimetil-N-piridin-4-il-propionamida

Una solución de cloruro de pivalóilo (1,1 eq.) en CH_2Cl_2 se añade a una solución de 4-aminopiridina (1 eq.) y trietilamina (1,2 eq.) en CH_2Cl_2 , se agita a 0°C durante 2 h., se lava con bicarbonato sódico acuoso, se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía de flash sobre gel de sílice para dar el compuesto propionamida del título.

ES 2 305 338 T3

Etapa 2

Preparación de 3-2,2-dimetil-N-(3-yodopiridin-4-il)propionamida

Una suspensión de 2,2-dimetil-N-piridin-4-il-propionamida (1 eq.) en una mezcla de THF y TMEDA (2,6 eq.) a -78°C se trata con n-butil-litio (2,6 eq.), se calienta a -10°C durante 2 h., se enfría a -78°C, se trata con una solución de yodo (2,6 eq.) en THF, se agita a -78°C durante 2 h., se calienta a 0°C y se enfría con solución saturada de tiosulfato potásico. Se separan las fases; se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto de yodo del título.

Etapa 3

Preparación de 2,2-dimetil-N-[(3-trimetilsilanil)etnil]piridin-4-il}propinamida

Una mezcla de 3-2,2-dimetil-N-(3-yodopiridin-4-il)propionamida (1,0 eq.), trimetilsililacetileno (1,8 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05 eq.), CuI (0,1 eq.) y trietilamina (3,5 eq.) se calienta a 100°C en un tubo sellado durante 10 horas. Se elimina el disolvente al vacío y el residuo se divide entre EtOAc y agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentra al vacío para dar el compuesto etnilo del título que se utiliza sin purificación adicional en la etapa 4, a continuación.

Etapa 4

Preparación de [(3-trimetilsilanil)etnil]-piridin-4-il}amina

El compuesto obtenido en la etapa 3 anteriormente se trata con ácido sulfúrico al 10% a la temperatura de reflujo durante 15 h., a continuación se basifica con solución NaOH al 50% y se extrae con acetato de etilo. Se secan las capas orgánicas sobre MgSO₄ y se concentran. La purificación del residuo resultante por cromatografía de flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/metanol como eluyente) da el compuesto de piridinilamina del título.

Etapa 5

Preparación de 5-azaindol

Una solución de [(3-trimetilsilanil)etnil]-piridin-4-il}amina en DMF se trata con yoduro cuproso (2 eq.), se agita a la temperatura de reflujo durante 2 h., se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se filtra a través de Celite y se concentra al vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de flash (gel de sílice, EtOAc/hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto 5-azaindol del título.

Etapa 6

Preparación de oxo-(1H-pirrolol[3,2-c]-piridin-3-il)acetato de metilo

Una suspensión de cloruro de aluminio (5 eq.) en CH₂Cl₂ se trata con 5-azaindol (1 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 1 h., se trata gota a gota con cloroacetato de metilo (5 eq.), se agita durante 8 h, se enfría mediante adición minuciosa de metanol y se concentra al vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto acetato del título.

Etapa 7

Preparación de 2-oxo-2-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-3-il)-acetamida

Una mezcla de oxo-(1H-pirrolol[3,2-c]-piridin-3-il)acetato de metilo (1 eq.) y K₂CO₃ (2 eq.) en metanol se agita a temperatura ambiente durante 8 h. y se filtra. Se seca la torta filtrante para dar 5-azaindol-3-dioxilato de potasio. Una mezcla de esta sal de dioxilato, amoniaco (solución en dioxano (5 eq.), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) (1 eq.) y diisopropiletilamina (DIEA) en DMF se agita durante 8 h., se diluye con EtOAc y carbonato sódico acuoso. Se separa la fase acuosa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica sobre gel de sílice con EtOAc/MeOH como eluyente para dar el compuesto del título.

ES 2 305 338 T3

Etapa 8

Preparación de 2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-etilamina

- 5 Una solución de 2-oxo-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-acetamida (1 eq.) en éter se trata con hidruro de litio de aluminio (4 eq.), se calienta a reflujo durante 8 h., se enfría a 0°C y se enfría mediante la adición de solución de sal de Rochelle.

10 La mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂. Se combinan los extractos secados sobre MgSO₄ y se concentra al vacío para dar el producto de la amina del título, que se utiliza como en la etapa 9, a continuación.

Etapa 9

Preparación de [2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-etil]-carbamato de t-butilo (Boc-5-azatriptamina)

- Una solución de 2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-etilamina (1 eq.) en acetona/agua 1:1 se trata con dicarbonato de di-t-butilo (1,1 eq.) y carbonato potásico (1,2 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 16 h., se concentra para eliminar la acetona y se extrae con EtOAc. Se combinan los extractos, se secan sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cristalización en EtOAc/hexano para dar la azatriptamina protegida del título.

Etapa 10

Preparación de {2-[1-[(2,4-difluorofenil)-sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]etil}carbamato

- Una mezcla de Boc-5-azatriptamina (1,1 eq.) y cloruro de 2,4-difluorofenilsulfonilo (1,0 eq.) en THF a temperatura ambiente se trata en porciones con t-butoxido de potasio sólido (1,2 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 16 h., se vierte en NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se combinan los extractos, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexanos como eluyente) da el producto carbamato del título.

Etapa 11

Preparación de 2-{1-[(2,4-difluorofenil)-sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina

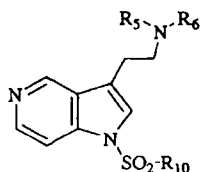
- Una solución de {2-[1-[(2,4-difluorofenil)-sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]etil}carbamato en CH₂Cl₂ se trata con ácido trifluoroacético, se agita durante 2 h. y se concentra al vacío. Se purifica el residuo resultante por HPLC de preparación en fase inversa para proporcionar el producto del título.

Ejemplos 37-55

Preparación de derivados de 2-[1-(sulfonil sustituido)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-etilamina

- Utilizando esencialmente los mismos procedimientos descritos para los Ejemplos 35 y 36, y utilizando la amina apropiada en la etapa 7 del Ejemplo 36 y el cloruro de sulfonilo apropiado en la etapa 7 del Ejemplo 35 o en la etapa 10 del Ejemplo 36, se preparan los compuestos mostrados en la Tabla II y se purifican por HPLC de preparación en fase inversa utilizando las condiciones HPLC siguientes: sistema HP 1100 HPLC; columna Waters Xterra MS C18, de 2 mm (d.i.) × 50 mm (longitud), columna de 3,5 μm, ajustada a 50°C; caudal 1,0 ml/min., disolvente A: ácido fórmico al 0,02% en agua; disolvente B, ácido fórmico al 0,02% en ACN; gradiente: tiempo 0: 10% de B; 2,5 min. 90% de B; 3 min. 90% de B; concentración de la muestra: 2,0 mM; volumen de inyección: 5 μl; detección: 220 nm, 254 nm DAD.

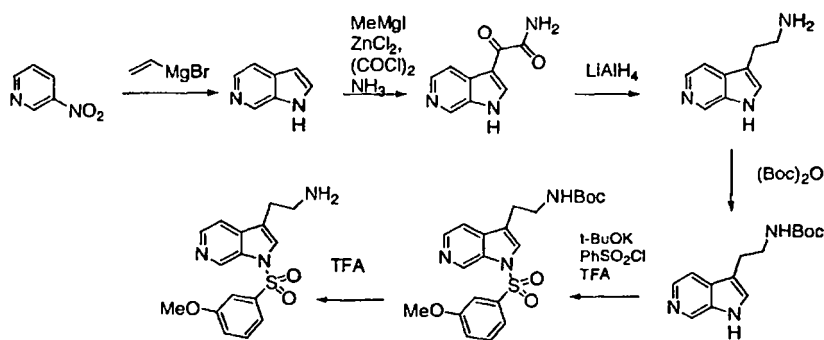
TABLA II



Ej. nº	R ₅	R ₆	R ₁₀	M+H	HPLC Min.
37	H	H	1-metil-1H-imidazol-4-ilo	-	-
38	H	H	3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo	-	-
39	H	H	imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	348	1,81
40	H	H	3-clorofenilo	336	2,2
41	H	H	3-fluorofenilo	320	2,09
42	H	H	3-metoxifenilo	332	2,09
43	H	H	5-clorotiofeno-2-ilo	342	2,24
44	H	H	fenilo	302	1,84
45	H	H	3-metilfenilo	316	2,16
46	H	H	3-(trifluorometil)fenilo	370	2,36
47	H	H	2,3-diclorofenilo	370	2,06
48	H	CH ₃	5-clorotiofen-2-ilo	-	-
49	H	CH ₃	naft-2-ilo	-	-
50	H	CH ₃	quinolin-8-ilo	-	-
51	H	CH ₃	5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo	-	-
52	CH ₃	CH ₃	benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilo	-	-
53	CH ₃	CH ₃	7-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilo	-	-
54	CH ₃	CH ₃	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	-	-
55	CH ₃	CH ₃	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo	-	-

Ejemplo 56

Preparación de 2-{1-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-2,3-c}piridin-3-il)etilamina



Etapa 1

Preparación de 6-azaindol

Una solución de 3-nitropiridina en THF a -78°C se trata con bromuro de vinil magnesio (3 eq.), se agita a -20°C durante 8 h. y se enfría con cloruro de amonio al 20%. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con EtOAc. La fase orgánica y los extractos combinados se mezclan juntos, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice para dar el 6-azaindol del título.

ES 2 305 338 T3

Etapa 2

Preparación de 2-oxo-2-(1H-pirrol[2,3-c]-piridin-3-il)acetamida

5 Una solución de 6-azaindol (1,0 eq.) en éter se trata con yoduro de metil magnesio (1,1 eq.) a temperatura ambiente, se agita durante 1 h., se trata con cloruro de cinc (1,2 eq.), se agita durante 1 h. más, se trata con cloruro de oxalilo (10 eq.), se agita durante 10 h. y se concentra al vacío para eliminar el disolvente y el cloruro de oxalilo en exceso. El residuo resultante se disuelve en CH₃CN y piridina (1,6 eq.), se trata con amoníaco (2 eq., solución en dioxano), se agita durante 1 h. y se concentra al vacío. Se purifica el residuo por cromatografía [gel de sílice, CH₂Cl₂/metanol (que
10 contiene hidróxido amónico al 5%) como eluyente] para dar el compuesto acetamida del título.

Etapa 3

Preparación de 6-azatriptamina

Una solución de 2-oxo-2-(1H-pirrol[2,3-c]-piridin-3-il)acetamida (1 eq.) en éter se trata con hidruro de litio y aluminio (4 eq.), se calienta a la temperatura de reflujo durante 8 h., se enfría a 0°C y se enfría mediante la adición de la solución de sal de Rochelle. Se extrae la mezcla de reacción con CH₂Cl₂, los extractos combinados se secan sobre
20 MgSO₄ y se concentran al vacío para dar el producto 6-azatriptamina del título, que se utiliza directamente en la etapa 4, a continuación.

Etapa 4

Preparación de N-t-butiloxycarbonil 6-azatriptamina (Boc-6-azatriptamina)

Una solución de 6-azatriptamina (1,0 eq.) en acetona/agua 1:1 se trata con dicarbonato de di-t-butilo (1,1 eq.) y carbonato potásico (1,2 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 16 h., se concentra al vacío para eliminar la acetona y se extrae con EtOAc. Se combinan los extractos, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Este concentrado
30 se purifica por cristalización en EtOAc/hexanos para dar la amina protegida del título.

Etapa 5

Preparación de [2-{1-(3-metoxibencenosulfonyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il}-etil]carbamato de t-butilo

Una mezcla de Boc-6-azatriptamina (1,1 eq.) y cloruro de 3-metoxibencenosulfonyl (1,0 eq.) en THF a temperatura ambiente se trata en porciones con t-butoxido potásico sólido (1,2 eq.), se agita a temperatura ambiente durante
40 16 h., se vierte en NaHCO₃ saturada y se extrae con EtOAc. Se secan los extractos combinados sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. La purificación cromatográfica de este concentrado utilizando gel de sílice y EtOAc/hexanos como eluyente da el compuesto sulfonado del título.

Etapa 6

Preparación de 2-{1-(3-metoxibencenosulfonyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il}etilamina

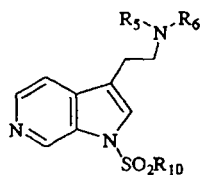
Una solución de [2-{1-(3-metoxibencenosulfonyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il}-etil]carbamato de t-butilo en
50 CH₂Cl₂ se trata con ácido trifluoroacético, se agita durante 2 h. y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por HPLC en fase inversa de preparación para dar el producto final del título.

Ejemplos 57-67

Preparación de derivados de 2-[1-(sulfonilo sustituido)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]-etilamina

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos para el Ejemplo 56 y empleando la amina apropiada en la etapa 2 y cloruro de sulfonilo en la etapa 5, se preparan los compuestos mostrados en la Tabla III y se purifican por
60 HPLC de preparación en fase inversa.

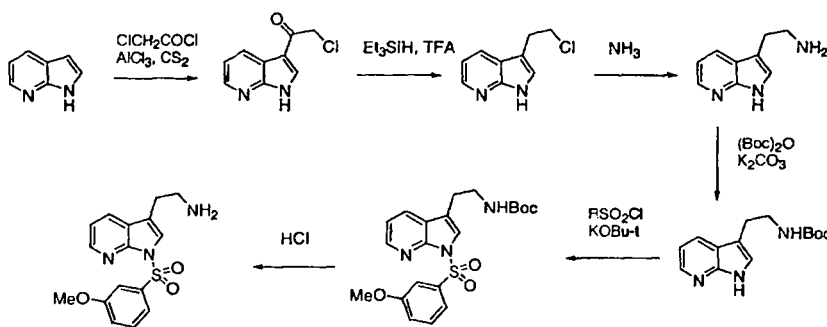
TABLA III



Ej. nº	R ₅	R ₆	R ₁₀
57	H	H	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
58	H	H	3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo
59	H	H	2,4-difluorofenilo
60	H	CH ₃	5-clorotiofen-2-ilo
61	H	CH ₃	naft-2-ilo
62	H	CH ₃	quinolin-8-ilo
63	H	CH ₃	5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo
64	CH ₃	CH ₃	benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilo
65	CH ₃	CH ₃	7-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilo
66	CH ₃	CH ₃	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo
67	CH ₃	CH ₃	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo

Ejemplo 68

Preparación de 2-[1-(3-metoxibencenosulfonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]etilamina



Etapa 1

Preparación de 2-cloro-1-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]etanona

Una mezcla de 7-azaindol (10 g) y cloruro de cloroacetilo (7,4 ml, 1,1 eq.) se disuelven en disulfuro de carbono tratado con cloruro de aluminio (85 g, 7,5 eq.), se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 h., se trata con cloruro de cloroacetilo (7,4 ml, 1,1 eq.), se continúa calentando a la temperatura de reflujo durante 2 h. más, se enfría a la temperatura ambiente y se decanta para eliminar el disolvente. Se enfría el sedimento a 0°C, se enfría con agua con hielo, se trata con carbonato sódico a pH 9 y se extrae con EtOAc. Se combinan los extractos, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para dar la etanona del título, 12,5 g (75% de rendimiento), identificado por HPLC y análisis espectral de masas.

Etapa 2

Preparación de 3-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridina

Una solución agitada de 2-cloro-1-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]etanona (12,5 g) en TFA a temperatura ambiente se trata con trietilsilano (72 ml, 7 eq.), se agita durante 16 h., se diluye con EtOAc y carbonato sódico saturado a pH 8. Se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc al 10% en éter como eluyente) para dar el compuesto pirrol-2,3-b]piridina del título, identificado por RMN y análisis espectral de masas.

ES 2 305 338 T3

Etapa 3

Preparación de 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etilamina

5 Una mezcla de 3-(2-cloroetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (4,0 g) y yoduro sódico (3,2 g, 0,95 eq.) en una solución de amoníaco en metanol (7 N, 20 ml) se calienta a 60°C en una botella Fischer-Porter sellada a presión durante 48 h. Se enfría la botella, se abre con cuidado y se elimina el disolvente al vacío. Se recristaliza el residuo resultante en THF para dar el compuesto etilamina del título como un sólido tostado, 4,8 g, identificado por HPLC y análisis espectral de masas.

Etapa 4

Preparación de N-t-butiloxycarbonil 7-azatriptamina

15 Una solución de 7-azatriptamina (3,6 g) en acetona/agua 1:1 se trata con dicarbonato de di-t-butilo (5,4 g, 1,1 eq.) y carbonato potásico (9,3 g, 2 eq.), se agita a temperatura ambiente durante 16 h., se concentra para eliminar la acetona y se extrae con EtOAc. Se combinan los extractos, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc al 30% en éter como eluyente) para dar la 7-azatriptamina protegida del título, 2,0 g, identificada por HPLC y análisis de espectro de masas.

Etapa 5

Preparación de {2-[1-(3-metoxibenceno)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}carbamato de t-butilo

25 Una solución de N-t-butiloxycarbonil 7-azatriptamina (52,2 mg, 1,1 eq.) y cloruro de 3-metoxibencenosulfonyl (51 mg, 1,1 eq.) en THF, se trata con t-butoxido de potasio (solución 1,0 M en THF, 1,2 eq., 0,24 ml), se agita a temperatura ambiente durante 16 h. y se concentra al vacío. El residuo resultante se utiliza en la etapa 6, a continuación.

Etapa 6

Preparación de 2-{1-(3-metoxibencenosulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-etilamina

35 Una solución de {2-[1-(3-metoxibenceno)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}etil}carbamato de t-butilo en THF, se trata con HCl 4 N en metanol, se agita durante 2 h. y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por HPLC 1 de preparación en fase inversa, M+H 332, 2,17 min.

40 ¹Las condiciones de la HPLC son las mismas que las utilizadas en la Tabla I.

Ejemplos 69-158

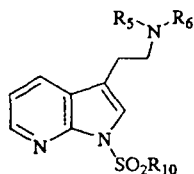
Preparación de derivados de 2-[1-(sulfonyl sustituido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina

50 Utilizando esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 68 y empleando la amina apropiada en la etapa 3 y el cloruro de sulfonyl apropiado en la etapa 5, se preparan los compuestos mostrados en la Tabla IV y se purifican por HPLC de preparación en fase inversa utilizando las mismas condiciones de HPLC descritas para la Tabla I.

55 (Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 305 338 T3

TABLA IV



Ej. nº	R ₅	R ₆	R ₁₀	M+H	HPLC Min.
69	H	H	1-metil-1H-imidazol-4-ilo	-	-
70	H	H	3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo	321	1,69
71	H	H	2,4-difluorofenilo	338	1,66
72	H	CH ₃	5-clorotiofeno-2-ilo	-	-
73	H	CH ₃	naft-2-ilo	-	-
74	H	CH ₃	quinolin-8-ilo	-	-
75	H	CH ₃	5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo	-	-
76	CH ₃	CH ₃	benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilo	-	-
77	CH ₃	CH ₃	7-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilo	-	-
78	CH ₃	CH ₃	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	-	-
79	CH ₃	CH ₃	5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilo	-	-
80	H	H	fenilo	302	1,74
81	H	H	bencilo	316	1,91
82	H	H	2-naftilo	352	2,41
83	H	H	4-aminofenilo	317	1,58
84	H	H	4-metoxifenilo	332	2,15
85	H	H	3,4-dimetoxifenilo	362	2,05
86	H	H	4-(trifluorometoxi)fenilo	386	2,54
87	H	H	2-cianofenilo	327	2,06
88	H	H	4-cianofenilo	327	2,05
89	H	H	2-(trifluorometil)fenilo	370	2,36
90	H	H	3-(trifluorometil)fenilo	370	2,46
91	H	H	4-t-butilfenilo	358	2,79
92	H	H	3,5-bis-(trifluorometil)-fenilo	438	2,78
93	H	H	4-i-propilfenilo	344	2,63
94	CH ₃	CH ₃	fenilo	330	2,56
95	CH ₃	CH ₃	bencilo	344	2,53
96	CH ₃	CH ₃	2-naftilo	380	3,19
97	CH ₃	CH ₃	3-metoxifenilo	360	2,67
98	CH ₃	CH ₃	4-metoxifenilo	360	2,63
99	CH ₃	CH ₃	3,4-dimetoxifenilo	390	1,52
100	CH ₃	CH ₃	4-(trifluorometoxi)fenilo	414	3,03
101	CH ₃	CH ₃	2-cianofenilo	355	2,45
102	CH ₃	CH ₃	4-cianofenilo	355	2,45
103	CH ₃	CH ₃	2-(trifluorometil)fenilo	398	2,82
104	CH ₃	CH ₃	3-(trifluorometil)fenilo	398	2,98
105	CH ₃	CH ₃	4-t-butilfenilo	387	1,96
106	CH ₃	CH ₃	3,5-bis-(trifluorometil)-fenilo	366	2,45
107	H	H	4-(trifluorometil)fenilo	370	1,83
108	H	H	2,5-dimetilfenilo	330	1,84
109	H	H	3-cloro-4-fluorofenilo	354	1,87
110	H	H	2-cloro-4-fluorofenilo	354	1,78

ES 2 305 338 T3

TABLA IV (continuación)

	Ej. nº	R ₅	R ₆	R ₁₀	M+H	HPLC Min.
5	111	H	H	3-cloro-4-metilfenilo	350	1,93
	112	H	H	3-fluoro-6-metilfenilo	334	1,81
	113	H	H	3-fluoro-6-metoxifenilo	366	1,81
	114	H	H	4-cloro-2,5-dimetil-fenilo	364	2,09
10	115	H	H	2-fluorofenilo	320	1,6
	116	H	H	3-fluorofenilo	320	1,67
	117	H	H	4-fluorofenilo	320	1,66
	118	H	H	3,4-difluorofenilo	338	1,75
15	119	H	H	2,3,4-trifluorofenilo	356	1,75
	120	H	H	2-clorofenilo	336	1,69
	121	H	H	3-clorofenilo	336	1,8
	122	H	H	4-clorofenilo	336	1,82
20	123	H	H	2,3-diclorofenilo	371	1,88
	124	H	H	2,5-diclorofenilo	371	1,92
	125	H	H	3,4-diclorofenilo	371	2,02
	126	H	H	3,5-diclorofenilo	371	2,01
25	127	H	H	2,4-5-triclorofenilo	405	2,14
	128	H	H	2,4,6-triclorofenilo	405	2,1
	129	H	H	5-cloro-tiofen-2-ilo	342	1,79
	130	H	H	5-bromo-tiofen-2-ilo	387	1,83
30	131	H	H	4,5-diclorotiofen-2-ilo	376	2,01
	132	H	H	2,5-diclorotiofen-3-ilo	376	1,93
	133	H	H	4,5-dibromotiofen-2-ilo	466	2,05
	134	H	H	3-bromo-5-clorotiofen-2-ilo	420	1,96
35	135	H	H	4-bromo-5-clorotiofen-2-ilo	420	2,04
	136	H	H	3-bromo-2,5-diclorotiofen-4-ilo	456	2,11
	137	H	H	2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo	376	1,74
	138	H	H	2-acetilamino-4-metiltiazol-5-ilo	380	1,53
40	139	H	H	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo	320	1,29
	140	H	H	5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo	354	1,61
	141	H	H	benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilo	344	1,61
	142	H	H	benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilo	360	1,61
45	143	CH ₃	CH ₃	4-(trifluorometil)fenilo	398	2,09
	144	CH ₃	CH ₃	2-cloro-4-fluorofenilo	382	1,96
	145	CH ₃	CH ₃	3-cloro-6-metoxifenilo	394	2,01
	146	CH ₃	CH ₃	4-cloro-2,5-dimetil-fenilo	392	2,32
50	147	CH ₃	CH ₃	2-fluorofenilo	348	1,77
	148	CH ₃	CH ₃	3-fluorofenilo	348	1,87
	149	CH ₃	CH ₃	3,4-difluorofenilo	366	1,95
	150	CH ₃	CH ₃	2,3,4-trifluorofenilo	384	1,95
55	151	CH ₃	CH ₃	5-clorotiofen-2-ilo	370	2
	152	CH ₃	CH ₃	2,5-diclorotiofen-3-ilo	405	2,16
	153	CH ₃	CH ₃	2-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo	404	1,96
	154	H	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	382	2,32
60	155	H	H	Imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo	348	2,10
	156	H	H	3-metilfenilo	316	2,36

ES 2 305 338 T3

TABLA IV (continuación)

Ej. nº	R ₅	R ₆	R ₁₀	M+H	HPLC Min.
157	H	H	3-bromofenilo	381	2,48
158	H	H	2,6-dicloroimidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo	417	2,61

La afinidad de los compuestos de ensayo para el receptor 5-HT₆ de serotonina se evalúa de la siguiente manera. Se recogen células Hela cultivadas que expresan los receptores humanos 5-HT₆ clonados y se centrifugan a baja velocidad (1.000 × g) durante 10,0 min. para eliminar el medio de cultivo. Las células cultivadas se ponen en suspensión en medio volumen de solución salina tamponada con fosfato fisiológica reciente y se centrifugan a la misma velocidad. Se repite esta operación. Las células recogidas se homogeneizan en diez volúmenes de Tris·HCl 50 mM (pH 7,4) y EDTA 0,5 mM. Se centrifuga el homogeneizado a 40.000 × g durante 30,0 min. y se recoge el precipitado. El sedimento obtenido se vuelve a poner en suspensión en 10 volúmenes de tampón Tris·HCl y se vuelve a centrifugar a la misma velocidad. El sedimento final se pone en suspensión en un pequeño volumen de tampón Tris·HCl y el contenido de la proteína del tejido se determina en alícuotas de volúmenes de 10 a 25 µl. Se utiliza albúmina de suero bovino como patrón en la determinación de la proteína según el procedimiento descrito en Lowry *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 193:265 (1951). El volumen de las membranas celulares suspendidas se ajusta para dar una concentración de proteína tisular de 1,0 mg/ml de suspensión. La suspensión de la membrana preparada (concentrada 10 veces) se divide en alícuotas en volúmenes de 1,0 ml y se guarda a -70°C hasta que se utilice en ulteriores experimentos de fijación.

Los experimentos de fijación se realizan en una placa de microvaloración con formato de 96 pocillos, en un volumen total de 200 µl. A cada pocillo se añade la mezcla siguiente: 80,0 µl de tampón de incubación preparado en tampón Tris·HCl 50 mM (pH 7,4) que contiene MgCl₂ 10,0 mM y EDTA 0,5 mM y 20 µl de [³H]-LSD (S.A., 86,0 Ci/mmoles, disponible en Amersham Life Science), 3,0 nM. La constante de disociación, K_D del [³H]LSD en el receptor 5-HT₆ de serotonina humano es 2,9 nM, determinada por fijación de saturación con concentraciones crecientes de [³H]LSD. La reacción se inicia mediante la adición final de 100,0 µl de suspensión del tejido. Se mide la fijación no específica en presencia de metiotepina 10,0 µM. Los compuestos de ensayo se añaden en un volumen de 20,0 µl.

Se deja que proceda la reacción en la oscuridad durante 120 min. a temperatura ambiente, en cuyo tiempo, el complejo ligando-receptor unido se filtra en un unifiltro de 96 pocillos con recogedor Packard Filtermate[®] 196. El complejo unido captado en el disco filtrante se deja secar al aire y se mide la radioactividad en un Packard TopCount[®] equipado con seis detectores fotomultiplicadores, tras la adición de 40,0 µl de centelleante Microscint[®]-20 a cada pocillo poco profundo. La placa unifiltro se sella térmicamente y se hace el recuento en un Packard TopCount[®] con una eficacia en tritio del 31,0%.

La fijación específica del receptor 5-HT₆ se define como la radioactividad total ligada menos la cantidad ligada en presencia de metiotepina 10,0 µM no marcada. La fijación en presencia de concentraciones variables de compuestos de ensayo se expresa como porcentaje de fijación específica en ausencia del compuesto de ensayo. Los resultados se representan como % log unido frente a la concentración log del compuesto de ensayo. El análisis de la regresión no lineal de los puntos de los datos con un programa Prism[®] asistido por ordenador proporcionó los valores de IC₅₀ y de K_i de los compuestos de ensayo con límites de confianza del 95%. Una línea de regresión lineal de los puntos de los datos se representa, a partir de la cual se determina el valor IC₅₀ y el valor K_i basándose en la ecuación siguiente:

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

en la que L es la concentración del ligando radioactivo utilizado y K_D es la constante de disociación del ligando para el receptor, ambas expresadas en nM.

Utilizando este análisis, se determinan los valores de K_i y se comparan con los valores obtenidos por compuestos representativos conocidos para demostrar la fijación al receptor 5-HT₆. Los datos se muestran en la Tabla V, a continuación.

ES 2 305 338 T3

TABLA V

	Compuesto de ensayo (Ej. nº) (nM)	K _i de fijación a 5-HT6
5	1	5,0
	5	2,0
	11	0,8
	13	5,0
10	14	15,0
	15	16,0
	16	1,6
	17	2,9
15	18	1,6
	19	4,5
	20	3,3
	21	0,6
20	22	2,4
	23	2,1
	24	5,3
	25	3,5
25	26	7,3
	35	15,7
	39	47,0
	40	110,3
30	41	170,3
	42	198,0
	43	47,5
	44	164,3
35	45	151,7
	46	173,0
	47	32,7
	68	33,3
40	71	113,3
	80	43,0
	82	12,0

45

50

55

60

65

ES 2 305 338 T3

TABLA V (continuación)

	Compuesto de ensayo (Ej. nº) (nM)	K _i de fijación a 5-HT ₆
5	83	2,4
	84	74,6
	85	106,0
10	87	79,0
	89	38,3
	90	21,0
	91	114,3
15	93	39,3
	94	40,0
	96	19,6
	97	24,6
20	99	76,6
	103	38,0
	104	29,3
	105	60,3
25	108	23,7
	109	61,3
	110	38,3
	111	3,6
30	112	38,7
	113	185,7
	114	17,7
	115	39,3
35	116	13,4
	118	89,3
	120	27,0
	121	6,0
40	122	50,0
	123	2,5
	124	72,7
	125	20,3
45	126	16,3
	127	106,3
	128	24,0
	129	11,7
50	130	8,5
	131	19,7
	132	52,0
	133	10,7
	134	29,0
55	135	16,3
	136	40,0
	137	25,0
	141	42,3
60	142	69,7
	144	56,3
65		

TABLA V (continuación)

	Compuesto de ensayo (Ej. nº) (nM)	K _i de fijación a 5-HT6
5	146	31,7
	147	47,3
	148	28,0
10	151	13,0
	152	53,7
	153	57,3
	154	7,4
15	157	5,6
	158	90,7
	Ejemplos comparativos	K _i de fijación a 5-HT6 (nM)
20	Clozapina	6,0
	Loxapina	41,4
	Bromocriptina	23,0
	Metiotepina	8,3
25	Mianserina	44,2
	Olanzepina	19,5

30 Como puede apreciarse a partir de los resultados expuestos anteriormente, los compuestos de la presente invención presentan un grado significativamente alto de afinidad para el receptor 5-HT6 de serotonina.

35

40

45

50

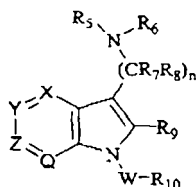
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



(I)

en la que

W es SO₂, CO, CONR₁₁ o CSNR₁₂;

X es N o CR₁;

Y es N o CR₂;

Z es N o CR₃;

Q es N o CR₄ con la condición de que por lo menos uno y no más de dos de entre X, Y, Z y Q pueden ser N;

n es un número entero de 2 ó 3;

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, OCO₂R₁₃, CO₂R₁₄, CONR₁₅R₁₆, CNR₁₇NR₁₈R₁₉, SO_mR₂₀, NR₂₁R₂₂, OR₂₃, COR₂₄ o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R₇ y R₈ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R₉ es H, halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₀ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo o heteroarilo o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que presenta un átomo de nitrógeno en la cabeza de puente y que contiene opcionalmente 1,2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O o S con la condición de que cuando Q sea N y X, Y y Z sean CH, entonces R₁₀ debe ser distinto de fenilo;

m es 0 o un número entero de 1 ó 2;

R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₃, R₁₄, R₂₀ y R₂₄ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R₁₅, R₁₆ y R₂₃ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₁ y R₂₂ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R₂₁ y R₂₂ pueden ser considerados conjuntamente con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre O, N o S;

en la que “opcionalmente sustituido” significa que un grupo puede estar sustituido por 1 a 3 sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de entre halógeno, nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, formilo, (alcoxi C₁-C₆) carbonilo, carboxilo, alcanilo C₂-C₇, alcanilo C₂-C₇-amino, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, carbamilo, (alquil C₁-C₆)amido, fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo o cicloalquilo C₃-C₆,

ES 2 305 338 T3

en la que “cicloheteroalquilo” designa a un sistema de anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene de 1 ó 2 heteroátomos, iguales o diferentes, seleccionados de entre N, O o S y que contiene opcionalmente un doble enlace;

en la que “arilo” designa a un sistema de anillo aromático carbocíclico C₆-C₁₀; y

en la que “heteroarilo” designa un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos, iguales o diferentes, seleccionados de entre N, O o S;

o sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es SO₂.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que n es 2.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁₀ es un fenilo, naftilo, tienilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzo[1,2,5]-oxadiazolilo, benzo[b]tiofenilo, imidazolilo, isoxazolilo, quinolilo, pirazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo opcionalmente sustituidos o alquilo C₁-C₆ sustituido por fenilo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₉ es H.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₇ y R₈ son H.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₅ y R₆ se seleccionan cada uno de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es N; Y es CR₂; Z es CR₃; y Q es CR₄.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Q es N; X es CR₁; Y es CR₂; y Z es CR₃.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₁, R₂, R₃ y R₄ cuando están presentes son hidrógeno.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan de entre uno a tres, iguales o diferentes, de los siguientes: halógeno, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆, amino, ciano, alcanoilamino C₂-C₇ y aminoalquilo C₁-C₆.

12. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo constituido por:

2-[1-(2-clorobencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-{1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3-trifluorometil)benceno]sulfonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(2-cloro-4-trifluorometil)benceno]sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}etilamina;

2-{1-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-[1-(3-clorobencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-[1-(3-metoxibencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-{1-[(imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il}etilamina;

2-[1-(bencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-[1-[(3-fluorobencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-[1-(4-aminobencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-[1-(3-metilbencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-[1-(2,3-diclorobencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

2-[1-(2-fluorobencenosulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;

ES 2 305 338 T3

- 2-[1-(3-bromobencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-[(2,6-dicloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(4-clorobencenosulfonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(4-clorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(2-naftilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(4-aminobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- {2-[1-(2-naftilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etil}etilamina;
- {2-[1-(2-naftilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
- 2-[1-[(3-cloro-4-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-[(4-cloro-2,5-dimetilbenceno)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(3-fluorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(3-clorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(2,3-diclorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(3,4-diclorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(3,5-diclorobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-[(5-bromotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-[(4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-[(4,5-dibromotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-[(4-bromo-5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- {2-[1-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etil}dimetilamina;
- 2-[1-[(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(3-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;
- 2-[1-(3-bromobencenosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]etilamina;

un estereoisómero del mismo; y

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Utilización de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de un estereoisómero del mismo o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor 5-HT₆ en un paciente.

14. Utilización según la reivindicación 13, en la que dicho trastorno es un trastorno motor, un trastorno de ansiedad o un trastorno cognitivo.

15. Utilización según la reivindicación 13, en la que dicho trastorno es la esquizofrenia o la depresión.

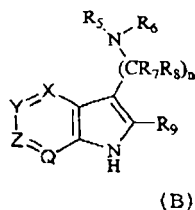
16. Utilización según la reivindicación 14, en la que dicho trastorno es la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

17. Utilización según la reivindicación 13, en la que dicho trastorno es el trastorno de la falta de atención o el trastorno obsesivo compulsivo.

18. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un estereoisómero del mismo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

19. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 que comprende uno de los siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula B:



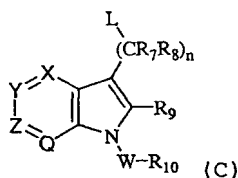
en la que X, Y, Z, Q, n, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la reivindicación 1, con un agente apropiado de sulfonilación, acilación, carbamoilación o tiocarbamoilación que contiene el grupo:



en el que R₁₀ es como se definió en la reivindicación 1 y W es SO₂, CO, CONR₁₁ o CSNR₁₂; dichos reactivos protegidos en sitios reactivos y/o en grupos sustituyentes reactivos según se requiera, y eliminar cualesquiera grupos protectores para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula (I); o

b) eliminar un grupo protector de un compuesto de fórmula I en el que R₅ es un grupo protector, para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que NR₅R₆ es -NHR₆; o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (C):



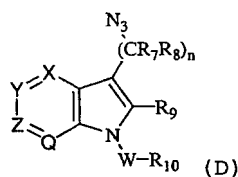
en la que X, Y, Z, Q, n, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la reivindicación 1 y L es un grupo saliente tal como halógeno con una amina de fórmula HNR₅R₆ para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula (I); o

d) convertir un compuesto de fórmula (I) que presenta un grupo sustituyente reactivo en un compuesto diferente de fórmula I; o

e) convertir un compuesto básico de fórmula (I) en una sal de adición de ácido o viceversa; o

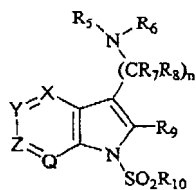
f) aislar un isómero de un compuesto de fórmula (I) de una mezcla de isómeros; o

g) convertir una azida de fórmula (D);



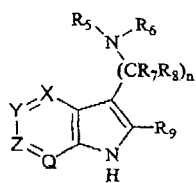
en la que X, Y, Z, Q, n, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la reivindicación 1 y para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que R₅ y R₆ son ambos H.

20. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula Ib



(Ib)

en la que X, Y, Z, Q, n y R₇-R₁₀ son como se han definido en la reivindicación 1; y R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 1 pero no son H; comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



(II)

en la que X, Y, Z, Q, n, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido anteriormente en la presente memoria para la fórmula Ib;

con un cloruro de sulfonilo R₁₀SO₂Cl, en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un disolvente.