



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0520579-4 B1



(22) Data do Depósito: 26/10/2005

(45) Data de Concessão: 06/08/2019

(54) Título: COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 401/12; A61K 31/4468; A61K 31/4523.

(30) Prioridade Unionista: 12/08/2005 IN 1127/CHE/2005.

(73) Titular(es): SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED.

(72) Inventor(es): VENKATA SATYA NIROGI RAMAKRISHNA; VIKAS SHREEKRISHNA SHIRSATH; RAMA SASTRI KAMBHAMPATI; SANTOSH VISHWAKARMA; SRINIVASULU KOTA; VENKATESWARLU JASTI; NAGARAJ VISHWOTTAM KANDIKERE.

(86) Pedido PCT: PCT IN2005000345 de 26/10/2005

(87) Publicação PCT: WO 2007/020652 de 22/02/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 12/02/2008

(57) Resumo: COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DESORDEM DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL RELACIONADA A OU AFETADA PELO RECEPTOR 5-HT~ 6~, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO E MÉTODO PARA TESTAR ANTAGONISTAS E ANTAGONISTAS COM ELETIVIDADE PARA O RECEPTOR 5-HT~ 6~. A presente invenção proporciona derivados de aminoaril sulfonamida de fórmula (I), úteis no tratamento de uma desordem do SNC relacionada a ou afetada pelo receptor 5-HT~ 6~, o perfil farmacológico dos referidos compostos incluem alta afinidade de ligação com o receptor 5-HT~ 6~ aliada a uma boa seletividade em relação ao referido receptor. A presente invenção inclui também os estereoisômeros, os sais, os métodos de preparação e um medicamento contendo os referidos derivados de aminoaril sulfonamida.

“COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO E
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Campo da Invenção

[001] A presente invenção se refere a determinados derivados de aminoaril sulfonamida, a seus estereoisômeros, seus sais, a preparação dos mesmos e medicamento contendo os mesmos.]

Antecedentes da Invenção

[002] Acredita-se que diversas desordens do sistema nervoso central, tais como ansiedade, desordens motoras, estejam envolvidas com um distúrbio do neurotransmissor 5-hidróxitriptamina (5-HT) ou serotonina. A serotonina está localizada nos sistemas nervosos central e periférico e é conhecida por afetar muitos tipos de condições incluindo desordens psiquiátricas, atividade motora, comportamento alimentar, atividade sexual, e regulação neuroendócrina dentre outras. Os subtipos de receptor 5-HT regulam os diversos efeitos da serotonina. A família de receptores de 5-HT conhecida inclui a família 5-HT₁ (e.g. 5-HT_{1A}), a família 5-HT₂ (por exemplo, 5-HT_{2A}), e os subtipos 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇.

[003] O subtipo receptor 5-HT₆ foi primeiro clonado a partir de tecido de rato em 1993 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W., Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320 -327) e subsequentemente a partir de tecido humano (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R., Journal of Neurochemistry, 1996, 66, 47 - 56). O receptor é um receptor acoplado a proteína G (GPCR) positivamente acoplado a ciclase adenilato (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C., Biochemical Biophysical Research Communications, 1993, 193, 268 - 276). O receptor é encontrado quase exclusivamente nas áreas do sistema nervoso central (SNC) tanto em rato como em seres humanos.

[004] Os estudos de hibridização in situ do receptor 5-HT₆ em cérebro de rato usando mRNA indicam a principal localização nas áreas de projeção de 5-

HT incluindo corpo estriado, nucleus accumbens, tubérculo olfatório e formação de hipocampo (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M., Neuroscience, 1995, 64, 1105 - 1111). Os níveis mais elevados de mRNA de receptor 5-HT6 foram observados na camada granular do cerebelo, diversos núcleos diencefálicos, amígdala e no córtex. Testes de Northern blot revelaram que o mRNA de receptor 5-HT6 parece estar exclusivamente presente no cérebro, com pouca evidencia para a sua presença nos tecidos periféricos.

[005] A alta afinidade de um número de agentes antipsicóticos para o receptor 5-HT6, além de sua localização de mRNA no corpo estriado, tubérculo olfatório e nucleus accumbens, sugere que algumas das ações clínicas dos referidos compostos pode ser mediada através do referido receptor. A sua capacidade de ligar uma grande faixa de compostos terapêuticos usados em psiquiatria, associados à sua intrigante distribuição no cérebro estimulou interesse significativo em novos compostos que sejam capazes de interagir com ou afetar os referidos receptores. Atualmente, não há agonistas seletivos completamente conhecidos. Esforços significantes estão sendo implementados no sentido de entender o possível papel do receptor 5-HT6 na psiquiatria, disfunção cognitiva, função e controle motor, memória, humor e semelhante. Para este fim, os compostos que demonstram uma finidade de ligação para o receptor 5-HT6 são seriamente pesquisados não só como uma ajuda no estudo do receptor 5-HT6 mas também como agentes terapêuticos potenciais no tratamento das diversas desordens do sistema nervoso central, por exemplo, ver C. Reavill and D. C. Rogers, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1):104 - 109, Pharma Press Ltd.

[006] Há diversos usos terapêuticos potenciais para os ligantes 5-HT6 em seres humanos com base nos efeitos diretos e nas indicações dos estudos científicos disponíveis. Os referidos estudos incluem a localização do receptor, a afinidade dos ligantes com atividade in vivo conhecida, e diversos estudos com animais conduzidos até agora. De forma preferida, os compostos antagonistas dos receptores 5-h6 são pesquisados como agentes terapêuticos. Um uso terapêutico potencial de moduladores

de função de receptor 5-HT6 está no aumento da cognição e da memória em doenças de seres humanos tais como doença de Alzheimer. Os elevados níveis de receptores encontrados nas estruturas importantes no cérebro anterior, incluindo caudato/putamen, hipocampo, nucleus accumbens e córtex, sugere um papel para o receptor na memória e cognição uma vez que as referidas áreas são conhecidas por desempenhar um papel vital na memória (Gerard, C.; Martres, M. -P.; Lefevre, K.; Miquel, M. C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S., Brain Research, 1997, 746, 207-219). A habilidade dos ligantes receptores 5-HT6 de aumentar a transmissão colinérgica também suportou o uso potencial em cognição (Bentley, J. C.; Boursson, A. ; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J., British Journal of Pharmacology, 1999, 126 (7), 1537 - 1542).

[007] Estudos observaram que um antagonista seletivo de 5-HT6 aumentou significativamente os níveis de glutamato e de aspartato no córtex frontal sem elevar os níveis de noradrenalina, dopamina, ou 5-HT. A referida elevação seletiva de neuroquímicos conhecida por estarem envolvidos na memória e na cognição, sugere fortemente um papel para os ligantes 5-HT6 na cognição (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. British Journal of Pharmacology, 2000, 130 (1), 23 - 26). Estudos com animais relativo a memória e aprendizado com um antagonista 5-HT6 seletivo conhecido encontrou alguns efeitos positivos (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. Society of Neuroscience, Abstracts, 2000, 26, 680).

[008] Um uso terapêutico potencial relacionado para os ligantes 5-HT6 é o tratamento de desordens de déficit de atenção (ADD, também conhecida como Desordem de Hiperatividade de déficit de Atenção ou ADHD) tanto em crianças como em adultos. Em virtude dos antagonistas 5-HT6 parecerem aumentar a atividade do trajeto de dopamina microagital e em virtude da ADHD estar associada a anormalidades no caudato (Ernst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M., Journal of Neuroscience, 1998, 18(15), 5901 - 5907), os antagonistas 5-HT6 podem atenuar as desordens de déficit de atenção.

[009] O pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 03/066056 A1 reporta que o antagonismo do receptor 5-HT6 pode promover o desenvolvimento neuronal dentro do sistema nervoso central de um mamífero. Outro pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 03/065046 A2 descreve uma nova variante de receptor 5-HT6, e propõe que o receptor 5-HT6 humano está sendo associado com diversas outras desordens.

[010] Estudos precoces que examinam a afinidade de diversos tipos de ligantes do SNC com utilidade terapêutica conhecida ou uma forte semelhança estrutural para as drogas conhecidas sugere um papel para os ligantes 5-HT6 no tratamento da esquizofrenia e depressão. Por exemplo, clozapina (um antipsicótico clínico eficaz) apresenta alta afinidade para o receptor de subtipo 5-HT6. Ainda, diversos antidepressivos clínicos apresentam alta afinidade para o receptor assim como atuam como antagonistas no referido campo (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P., Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 2000, 40, 319 - 334).

[011] Ademais, estudos recentes in vivo em ratos indicam que os moduladores de 5-HT6 podem ser úteis no tratamento das desordens de movimento incluindo epilepsia (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N., British Journal of Pharmacology, 1999, 127 Proc. Supplement-131P; e Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M., British Journal of Pharmacology, 2000, 30 (7), 1606 - 1612).

[012] Juntos, os estudos acima sugerem fortemente que os compostos que são moduladores de receptor 5-HT6, isto é, ligantes, podem ser úteis para as indicações terapêuticas incluindo: o tratamento de doenças associadas com o déficit de memória, cognição, e aprendizado tais como desordem de Alzheimer e déficit de atenção; o tratamento de desordens da personalidade tais como esquizofrenia; o tratamento de desordens comportamentais, por exemplo, ansiedade, depressão, e desordens obsessivas compulsivas; o tratamento de desordens de movimento ou motora tais como a doença de Parkinson e epilepsia; o tratamento de doenças associadas com

neurodegeneração tal como derrame ou traumatismo craniano; ou a retirada de vício de drogas incluindo vício de nicotina, álcool e outras substâncias de abuso.

[013] É esperado também que os referidos compostos sejam de uso no tratamento de determinadas desordens gastrointestinais (GI) tais como desordens funcionais do intestino. Ver, por exemplo, B. L. Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, páginas 1403 - 14120, D. R. Sibley et al., Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320 - 327, A. J. Sleight et al., Neurotransmission, 1995, 11, 1 - 5, e A. J. Sleight et al., Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115 - 118.

[014] Ademais, o efeito do antagonista de 5-HT₆ e dos oligonucleotídeos antisentido de 5-HT₆ para reduzir a ingesta alimentar em ratos foi reportado potencialmente no tratamento de obesidade. Ver, por exemplo, Bentley et al., British Journal of Pharmacology, 1999, Suppl., 126, A64: 255; Wooley et al., Neuropharmacology, 2001, 41: 210 - 129; e WO 02/098878.

[015] Os pedidos de patente internacional publicados sob os Nos. 2004/055026 A1, WO 2004/048331 A1, WO 2004/048330 A1 e WO 2004/048328 A2 (todos cedidos para Suven Life Sciences Limited) descrevem a técnica anterior relacionada. Os referidos pedidos PCT e as referências reportadas nos mesmos são todos aqui incorporados por referência. Ainda, os pedidos de patente internacional publicados sob os Nos. WO 98/27081, WO 99/02502, WO 99/37623, WO 99/42465 e WO01/32646 (todos cedidos para Glaxo SmithKline Beecham PLC) descrevem uma série de aril sulfonamida e compostos sulfóxido como antagonistas receptores de 5-HT₆ e que são reivindicados por serem úteis no tratamento das diversas desordens do SNC. Embora alguns moduladores 5-HT₆ tenham sido descritos, há ainda uma necessidade de compostos que sejam úteis para a modulação do 5-HT₆.

[016] Portanto, é um objetivo da presente invenção proporcionar compostos, que sejam úteis como agentes terapêuticos no tratamento de uma variedade de desordens do sistema nervoso central relacionadas a ou afetadas pelo receptor 5-HT₆.

[017] É um outro objetivo da presente invenção proporcionar

métodos terapêuticos e composições farmacêuticas úteis para o tratamento de desordens do sistema nervoso central relacionadas a ou afetadas pelo receptor 5-HT₆.

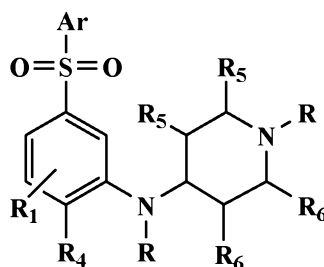
[018] É uma característica da presente invenção que os compostos proporcionados possam ser usados para estudos adicionais e elucidar o receptor 5-HT₆.

[019] O objetivo preferido da presente invenção é sintetizar um potente antagonista receptor de 5-HT₆ seletivo.

Sumário da invenção

[020] A classe de compostos aminoaril sulfonamida foi agora encontrada a qual demonstra a afinidade por receptor 5-HT₆, que pode ser usado como agentes terapêuticos eficazes para o tratamento das desordens do sistema nervoso central (SNC).

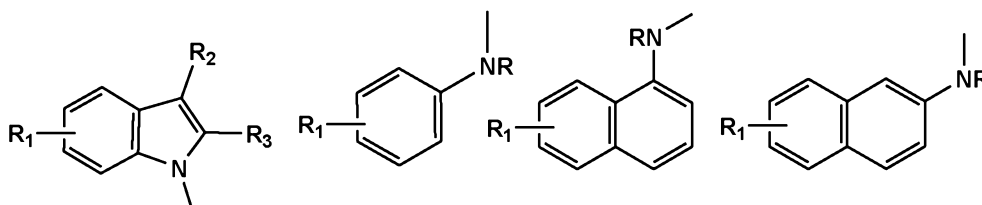
[021] A presente invenção se refere a um composto de fórmula (I), junto com seu estereoisômero, ou o sal do mesmo com um ácido inorgânico ou orgânico,



Fórmula (I)

[022] na qual:

[023] Ar representa qualquer grupo selecionado a partir de fenila, naftila, uma heteroarila monocíclica ou bicíclica, cada um dos quais pode ser adicionalmente substituído por uma ou mais substituições independentes e os substituintes são como definidos como R₁;



[024] R representa ou um átomo de hidrogênio, alquila (C₁-C₃) ou um grupo haloalquila (C₁-C₃);

[025] R₁ e R₄ representam independentemente uma ou múltiplas substituições no anel de benzeno, e incluem um hidrogênio, halogênio, ciano, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), haloalcóxi (C₁-C₃), cicloalquila (C₁-C₃), cicloalcóxi (C₁-C₃);

[026] R₂ sempre que presente, representa hidrogênio, halogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), halo alcóxi (C₁-C₃);

[027] R₃, sempre que presente, representa hidrogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃);

[028] R₅ e R₆ representam ou hidrogênio ou metila.

[029] A presente invenção ainda proporciona métodos de preparação, composições que compreendem, e métodos para uso dos compostos de fórmula (I).

[030] Em um outro aspecto, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas que contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula (I), ou estereoisômeros individuais, mistura de estereoisômeros racêmicos ou não racêmicos, ou os sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em mistura com pelo menos um veículo adequado.

[031] em um outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula (I), na fabricação de um medicamento, para o tratamento ou a prevenção de uma desordem que envolve a afinidade seletiva para o receptor 5-HT₆.

[032] em um outro aspecto, a presente invenção se refere adicionalmente ao processo para a preparação dos compostos de fórmula (I).

[033] Uma listagem parcial dos referidos compostos de fórmula geral (I) é como a seguir:

[034] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-1H-indola;

[035] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-

metoxiindola;

[036] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-

isopropoxiindola;

[037] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-

Bromoindola;

[038] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-

cloroindola;

[039] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-

fluorindola;

[040] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-4-

cloroindola;

[041] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-6-

cloroindola;

[042] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno

sulfonilindola;

[043] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-5-

metoxiindola;

[044] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-5-

isopropoxiindola;

[045] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-5-

bromoindola;

[046] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-5-

cloroindola;

[047] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-5-

fluorindola;

[048] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-4-

cloroindola;

[049] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-6-

cloroindola;		
	[050]	1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metoxi]benzeno sulfonil-
1H-indola;		
	[051]	1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-
5-metoxiindola;		
	[052]	1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-
5-isopropoxiindola;		
	[053]	1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-
5-bromoindola;		
	[054]	1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-
5-cloroindola;		
	[055]	1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-
5-fluorindola;		
	[056]	1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-
4-cloroindola;		
	[057]	1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-
6-cloroindola;		
	[058]	1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-Fluor]benzeno
sulfonilindola;		
	[059]	1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-3-
bromoindola;		
	[060]	1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metoxi]benzeno sulfonil-
3-bromoindola;		
	[061]	1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-3-bromo-5-
fluorindola;		
	[062]	1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-3-bromo-4-
cloroindola;		
	[063]	1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]benzeno sulfonilindola;

[064] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]benzeno sulfoni-5-metoxi-indola;

[065] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]benzeno sulfoni-5-fluorindola;

[066] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)acetamido]benzeno sulfoni-5-fluorindola;

[067] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)acetamido]benzeno sulfoniindola;

[068] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)etilamino]benzeno sulfoni-5-fluorindola;

[069] sal de hidrocloreto de 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-fluorindola;

[070] sal de hidrocloreto de 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metoxi]benzenosulfonil-1H-indola; e um estereoisômero do mesmo; e um sal do mesmo.

Breve Descrição dos Desenhos

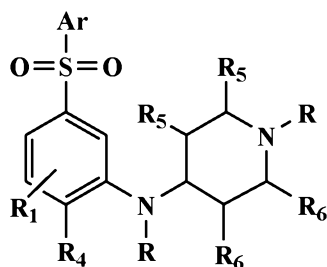
[071] A figura 1 mostra um gráfico de barras que demonstra o efeito do tratamento do exemplo 6 em 10 mg/kg por via oral no tempo de exploração de animais com um novo objetivo, em comparação com o grupo tratado com veículo.

[072] A figura 2 é um gráfico de barras que demonstra um aumento significativo na latência para alcançar a zona escura em 10 mg/Kg por via oral.

Descrição Detalhada da Realização Preferida

[073] O receptor 5-hidróxi triptamina-6 (5-HT₆) é um dos receptores mais recentes a serem identificados por clonagem molecular. A sua capacidade de se ligar a uma ampla gama de compostos terapêuticos usados em psiquiatria, associado com a sua intrigante capacidade de distribuição no cérebro, estimulou um interesse significativo em novos compostos que sejam capazes de interagir com ou afetar o referido receptor.

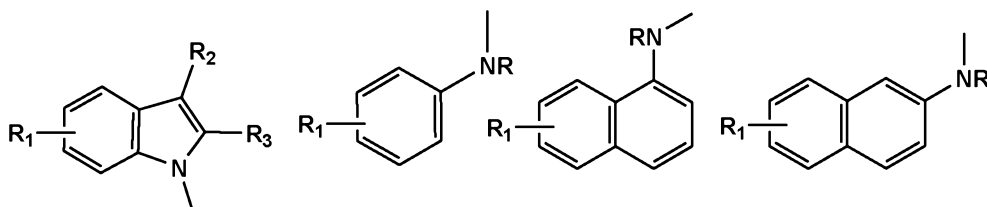
[074] Surpreendentemente, foi agora observado que os derivados de aminoaril sulfonamida de fórmula (I) demonstram afinidade ao receptor 5-HT₆,



Fórmula (I)

[075] na qual:

[076] Ar representa qualquer grupo selecionado a partir de fenila, naftila, uma heteroarila monocíclica ou bicíclica, cada um dos quais pode ser adicionalmente substituído por uma ou mais substituições independentes e os substituintes são como definidos como R₁;



[077] R representa ou um átomo de hidrogênio, alquila (C₁-C₃) ou um grupo haloalquila (C₁-C₃);

[078] R₁ e R₄ representam independentemente uma ou múltiplas substituições no anel de benzeno, e incluem um hidrogênio, halogênio, ciano, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), haloalcóxi (C₁-C₃), cicloalquila (C₁-C₃), cicloalcóxi (C₁-C₃);

[079] R₂ sempre que presente, representa hidrogênio, halogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), halo alcóxi (C₁-C₃);

[080] R₃, sempre que presente, representa hidrogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃);

[081] R₅ e R₆ representam ou hidrogênio ou metila.

[082] Cada grupo do composto (I) é explicado acima. Cada termo usado aqui é definido como dotado dos significados abaixo descritos em qualquer caso de uso único ou conjunto com outros termos, a não ser que observado o contrário.

[083] O termo "halogênio" como usado aqui e nas reivindicações

(a não ser que o contexto indique o contrário) significa átomo tal como flúor, cloro, bromo ou iodo;

[084] O termo "alquila (C_1-C_3)" como usado aqui e nas reivindicações (a não ser que o contexto indique o contrário) significa radicais alquila de cadeia retilínea ou ramificada contendo de um a três átomos de carbono e inclui metila, etila, n-propila e iso-propila.

[085] O termo "alcóxi (C_1-C_3)" como usado aqui e nas reivindicações (a não ser que o contexto indique o contrário) significa radicais alquila de cadeia retilínea ou ramificada contendo de um a três átomos de carbono e inclui metóxi, etóxi, propilóxi e iso-propilóxi, que podem ser adicionalmente substituídos.

[086] O termo "haloalquila (C_1-C_3)" como usado aqui e nas reivindicações (a não ser que o contexto indique o contrário) significa radicais alquila de cadeia retilínea ou ramificada contendo de um a três átomos de carbono e inclui fluorometila, difluorometila, trifluorometila, trifluoroetila, fluoroetila, difluoroetila e semelhante.

[087] O termo "haloalcóxi (C_1-C_3)" como usado aqui e nas reivindicações (a não ser que o contexto indique o contrário) significa radicais alquila de cadeia retilínea ou ramificada contendo de um a três átomos de carbono e inclui fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, trifluoroetóxi, fluoroetóxi, difluoroetóxi e semelhante.

[088] O termo "ciclo alquila (C_3-C_6)" como usado aqui e nas reivindicações (a não ser que o contexto indique o contrário) significa radicais alquila de cadeia retilínea ou ramificada contendo de três a seis átomos de carbono e inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, o grupo cicloalquila pode ser substituído.

[089] O termo "cicloalcóxi (C_3-C_6)" como usado aqui e nas reivindicações (a não ser que o contexto indique o contrário) significa radicais alquila de cadeia retilínea ou ramificada contendo de três a seis átomos de carbono e inclui ciclopropilóxi, ciclobutilóxi, ciclopentilóxi, ciclohexilóxi, o grupo cicloalcóxi pode ser

substituído e semelhante.

[090] O termo "heteroarila" pretende significar um anel aromático monocíclico de 5 ou 6 membros ou um anel aromático bicíclico de 8 a 10 membros fundidos contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos adequados dos referidos anéis aromáticos monocíclicos incluem tienila, furila, pirrolila, triazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, isotiazolila, isoxazolila, tiadiazolila, pirazolila, pirimidila, piridazinila, pirazinila e piridila. Exemplos adequados dos referidos anéis aromáticos fundidos incluem anéis aromáticos benzofundidos tais como quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, cinolinila, naftiridinila, indolila, isoindolila, indazolila, pirrolopiridinila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzoxadiazolila, benzotiadiazolila, benzotriazolila e semelhante. Grupos heteroarila, como descritos acima, podem ser ligados ao restante da molécula por meio de um átomo de carbono ou, quando presente, um átomo de nitrogênio adequado exceto onde indicado o contrário a cima. Será observado que onde os grupos arila ou heteroarila acima mencionados apresentam mais de um substituinte, os referidos substituintes podem estar ligados para formar um anel, por exemplo, o grupo carboxila e amina podem estar ligados para formar um grupo amida.

[091] O termo anel heterocíclico de 5- a 7- membros pretende significar um anel não aromático contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Os referidos anéis podem ser parcialmente insaturados. Exemplos adequados de anéis heterocíclicos de 5 a 7 membros incluem piperidinila, tetrahidropiridinila, pirrolidinila, morfolinila, azepanila, diazepanila e piperazinila. Um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, como descrito acima, pode estar ligado ao restante da molécula por meio do átomo de carbono ou de um átomo de nitrogênio adequado.

[092] Determinados compostos de fórmula (I) são capazes de existir em formas estereoisoméricas (por exemplo, diastereômeros e enantiômeros) e a presente invenção se estende a cada uma das referidas formas estereoisoméricas e às

misturas das mesmas incluindo os racematos. As diferentes formas estereoisoméricas podem ser separadas umas das outras por métodos usuais, ou qualquer isômero determinado pode ser obtido por síntese estereo específica ou assimétrica. A presente invenção se estende também a quaisquer formas tautoméricas e misturas das mesmas.

[093] O termo “estereoisômeros” é um termo geral para todos os isômeros das moléculas individuais que diferem apenas na orientação de seus átomos no espaço. O mesmo inclui isômeros de imagens espelhadas (enantiômeros), isômeros geométricos (cis-trans) e isômeros dos compostos com mais de um centro quiral que não são imagens espelhadas um do outro (diastereômeros).

[094] Os estereoisômeros em regra são em geral obtidos como racematos que podem ser separados em isômeros opticamente ativos de modo conhecido em si. No caso dos compostos de fórmula geral (I) dotados de um átomo de carbono assimétrico, a presente invenção se refere a forma D, a forma L, e as misturas D, L, e no caso de um número de átomos de carbono assimétricos, as formas diastereoméricas e a invenção se estende a cada uma das referidas formas diastereoméricas e às misturas das mesmas incluindo racematos. Os referidos compostos de fórmula geral (I) que apresentam um carbono assimétrico e em regra são obtidos como racematos, podem ser separados um do outro pelos métodos usuais, ou qualquer determinado isômero pode ser obtido por síntese estereo específica ou assimétrica. Entretanto, é também possível se empregar um composto opticamente ativo desde o início, um composto opticamente ativo correspondente ou diastereomérico sendo obtido como o composto final.

[095] Os estereoisômeros dos compostos de fórmula geral (I) podem ser preparados por uma ou mais vias apresentadas abaixo:

[096] um ou mais dos reagentes pode ser usado em sua forma opticamente ativa.

[097] catalisador opticamente puro ou ligantes quirais associados com catalisador de metal podem ser empregados no processo de redução. O catalisador de metal pode ser ródio, rutênio, índio e semelhante. os ligantes quirais podem

preferivelmente ser fosfinas quirais (princípios de síntese assimétrica, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).

[098] a mistura de estereoisômeros pode ser resolvida por métodos convencionais tais como a formação de sais diastereoméricos com ácidos quirais ou aminas quirais, ou álcoois amino quirais, amino ácidos quirais. A mistura resultante de diastereômeros pode então ser separada por métodos tais como cristalização fracional, cromatografia e semelhante, que é seguido por uma etapa adicional de isolamento do produto opticamente ativo por hidrolisação do derivado (Jacques et. al., "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).

[099] (iv) a mistura de estereoisômeros pode ser resolvida por métodos convencionais tais como por resolução microbiana, resolvendo os sais diastereoméricos formados com ácidos quirais ou bases quirais.

[100] Ácidos quirais que podem ser empregados podem ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canforsulfônico, amino ácidos e semelhante. As bases quirais que podem ser empregadas podem ser os alcalóides cinchona, brucina ou um grupo amino básico tal como lisina, arginina e semelhante. No caso dos compostos de fórmula geral (I) contendo isomerismo geométrico, a presente invenção se refere a todos os referidos isômeros geométricos.

[101] Os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados serão aparentes daqueles versados na técnica e incluem aqueles descritos em J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1 - 19, tais como os sais de adição ácida formados com ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos hidrocloreídrico, hidrobromico, sulfúrico, nítrico ou fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos succínico, malêico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzóico, p-toluenosulfônico, metanosulfônico, ou naftalenosulfônico. A presente invenção inclui em seu âmbito todas as formas estequiométricas e não estequiométricas.

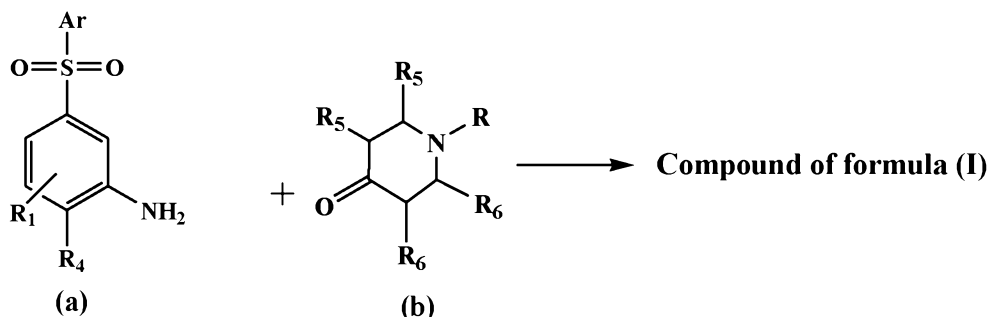
[102] Os sais farmaceuticamente aceitáveis que formam parte da presente invenção podem ser preparados ao se tratar o composto de fórmula (I) com 1-6 equivalentes de uma base tal como hidreto de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio,

hidróxido de sódio, t-butóxido de sódio, hidróxido de cálcio, acetato de cálcio, cloreto de cálcio, hidróxido de magnésio, cloreto de magnésio e semelhante. Os solventes tais como água, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxana, isopropanol, éter isopropílico ou misturas dos mesmos podem ser usados.

[103] Além dos sais farmacologicamente aceitáveis, outros sais são incluídos na presente invenção. Os mesmos podem servir como intermediários na purificação dos compostos, na preparação de outros sais, ou na identificação e caracterização dos compostos ou intermediários.

[104] Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados na forma cristalina ou não cristalina, e, se cristalina, podem opcionalmente ser solvados, por exemplo, como um hidrato. A presente invenção inclui em seu âmbito os solvatos estequiométricos (por exemplo, hidratos) assim como os compostos que contêm quantidades variáveis de solvente (por exemplo, água).

[105] A presente invenção proporciona ainda um processo para a preparação de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, que compreende colocar em contato um composto de fórmula (a) onde R₁, R₄ e Ar são como definidos para o composto de fórmula (I) anteriormente, com o derivado de piperidona de fórmula (b):

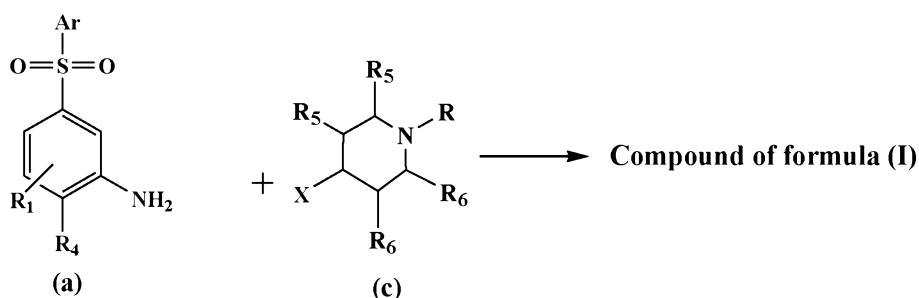


[106] Onde R₅, R₆ e R são como definidos para o composto de fórmula (I) anteriormente; por meio de aminação redutiva usando um agente de redução adequado / catalisador na presença de um solvente inerte a temperatura ambiente para se obter o composto de fórmula (I).

[107] A reação acima é preferivelmente realizada em um solvente

tal como THF, tolueno, acetona, acetato de etila, DMF, DMSO, DME, N-metilpirrolidona, metanol, etanol propanol, e semelhante e preferivelmente usando seja acetona ou DMF. A atmosfera inerte pode ser mantida ao se usar gases inertes tais como N₂, Ar ou He. a reação pode ser afetada na presença de uma base tal como NaBH₄, NaBCNH₃, Na(triacetóxi)BH e semelhante a temperatura ambiente até que a reação esteja completa. Uma grande variedade de agentes básicos pode ser usada na referida condensação. Opcionalmente, outros reagentes tais como isopropóxido de titânio (IV) podem estar presentes. Os tempos de reação de cerca de 30 minutos a 72 horas são comuns. No final da reação, os componentes voláteis são removidos sob pressão reduzida. A mistura de reação pode ser opcionalmente acidificada antes do trabalho. O produto pode ser isolado por precipitação, lavado, seco e adicionalmente purificado por métodos padrão, tais como por recristalização, cromatografia de coluna, etc.

[108] Opcionalmente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados ao se realizar uma substituição nucleofílica em um composto de fórmula (a) onde R₁, R₄ e Ar são como anteriormente definidos, com um haleto de piperidinila de fórmula (c): onde R₅, R₆ e R são como definidos aqui acima;



[109] X representa como um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro ou iodo); na presença de uma base adequada e solvente inerte a temperatura adequada para se obter o composto de fórmula (I).

[110] A reação acima é preferivelmente realizada em um solvente tal como THF, tolueno, acetato de etila, acetona, água, DMF, DMSO, DME, e semelhante e misturas dos mesmos, e preferivelmente usando ou acetona ou DMF. A atmosfera inerte pode ser mantida ao se usar gases inertes tais como N₂, Ar ou He. A reação pode ser

afetada na presença de uma base tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH ou misturas dos mesmos. A temperatura da reação pode variar de 20°C a 150°C com base na escolha do solvente e preferivelmente a uma temperatura na faixa de 30°C a 100°C. A duração da reação pode variar de 1 a 24 horas, preferivelmente de 2 a 6 horas.

[111] O composto intermediário (a) pode ser obtido ao se reagir um derivado de indola com cloretos de sulfonila, RSO_2Cl na presença de um solvente orgânico inerte que inclui, hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, o-, m-, p-xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como cloreto de metileno, clorofórmio, e clorobenzeno; éteres tais como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butilico, dioxana, anisola, e tetrahidrofurano; nitrilas tais como acetonitrila, e propionitrila; cetonas tais como acetona, metil etil cetona, dietil cetona e terc-butil metil cetona; álcoois tais como metanol, etanol, n-propranol, n-butanol, tert-butanol e também DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (N,N-dimetil sulfóxido) e água. A lista de solventes preferidos inclui DMSO, DMF, acetonitrila e THF. Misturas dos referidos em proporções variadas podem ser usadas. Bases adequadas são, em geral, os compostos inorgânicos tais como hidróxidos de metais alcalinos e hidróxidos de metais alcalinos terrosos, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de cálcio; óxidos de metais alcalinos e óxidos de metais alcalinos terrosos, óxido de lítio, óxido de sódio, óxido de magnésio e óxido de cálcio; hidretos de metais alcalinos e hidretos de metais alcalinos terrosos, hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio e hidreto de cálcio; amidas de metais alcalinos e amidas de metais alcalinos terrosos tais como amida de lítio, amida de sódio, amida de potássio e amida de cálcio; carbonatos de metais alcalinos e carbonatos de metais alcalinos terrosos tais como carbonato de lítio e carbonato de cálcio; e ainda os hidrogênio carbonatos de metais alcalinos e hidrogênio carbonatos de metais alcalinos terrosos tais como hidrogênio carbonato de sódio; compostos organometálicos, em particular os álcalis de metais alcalinos tais como metil lítio, butil lítio, fenil lítio; haletos de alquil magnésio tais como cloreto de metil magnésio, e alcóxidos de metais alcalinos e alcóxidos de metais alcalinos terrosos tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, etóxido de potássio, terc-butóxido

de potássio e di-metoximagnésio, bases mais orgânicas adicionais, por exemplo, trietilamina, triisopropilamina, e N-metilpiperidina, piridina. Hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio e trietilamina são os especialmente preferidos. Adequadamente, a reação pode ser efetuada na presença de um catalisador de transferência de fase tal como hidrogensulfato de tetra-n-butilamônio e semelhante. A atmosfera inerte pode ser mantida pelo uso de gases inertes tais como N₂, Ar ou He. Os tempos de reação podem variar de 1 hora a 24 horas, preferivelmente de 2 horas a 6 horas, após o que, se desejado, o composto resultante é contido em um sal do mesmo. Cloretos de sulfonila, R₁₀SO₂Cl podem ser obtidos comercialmente ou preparados por técnicas convencionais.

[112] Os compostos obtidos pelo método de preparação acima da presente invenção podem ser transferidos a outro composto da presente invenção por modificações químicas adicionais de reações bem conhecidas tais como oxidação, redução, proteção, desproteção, reação de reorganização, halogenação, hidroxilação, alquilação, alquiltiulação, demetilação, O-alquilação, O-acilação, N-alquilação, N-alquenilação, N-acilação, N-cianação, N-sulfonilação, reação de acoplamento usando metais de transição e semelhante.

[113] Se necessário, qualquer uma ou mais de uma das etapas a seguir podem ser realizadas,

[114] conversão de um composto de fórmula (I) em outro composto de fórmula (I),

[115] remoção de quaisquer grupos de proteção; ou

[116] formação de um sal, solvato farmaceuticamente aceitável, ou uma prodroga do mesmo.

[117] No processo (i), os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados convencionalmente por reação com um ácido ou derivado ácido apropriado como descrito aqui anteriormente.

[118] No processo (ii), exemplos de grupos de proteção e o meio

para a remoção dos mesmos pode ser encontrado em T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Grupos de proteção amina adequados incluem sulfonila (por exemplo, tosila), acila (por exemplo, acetila, 2', 2', 2'-tricloroetóxicarbonila, benzilóxicarbonila ou t-butóxicarbonila) e arilalquila (por exemplo, benzila), que podem ser removidos por hidrólise (por exemplo, usando um ácido tal como ácido hidrocloreídrico ou trifluoro acético) ou por redução (por exemplo, hidrogenólise de um grupo benzila ou remoção redutiva do grupo 2', 2', 2'-tricloroetóxicarbonila usando zinco em ácido acético) como apropriado. Outros grupos de proteção amina adequados incluem trifluoroacetil(-COCF₃) que pode ser removido por hidrólise catalisada a base ou uma resina de fase sólida ligada ao grupo benzila, tal como uma resina de Merrifield ligada ao grupo 2,6-dimetóxi benzila (ligante de Ellman), que pode ser removido por hidrólise catalisada a ácido, por exemplo, com ácido trifluoro acético.

[119] O processo (iii) pode ser realizado usando procedimentos de interconversão convencionais tais como epimerização, oxidação, redução, alquilação, substituição aromática nucleofílica ou eletrofílica, hidrólise de éster ou formação de ligação amida.

[120] De modo a usar os compostos de fórmula (I) em terapia, os mesmos serão normalmente formulados em uma composição farmacêutica de acordo com a prática de padrão farmacêutico.

[121] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser formuladas de modo convencional usando um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Assim, os compostos ativos da presente invenção podem ser formulados para administração oral, bucal, intranasal, parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular ou subcutânea) ou administração retal ou uma forma adequada para a administração por inalação ou insuflação.

[122] Para a administração oral, as composições farmacêuticas podem adotar a forma, por exemplo, de tabletes ou cápsulas por meios convencionais com excipientes farmaceuticamente aceitáveis tais como agentes de ligação (por exemplo,

amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona ou hidróxipropil metilcelulose); cargas (por exemplo, lactose, celulose microcristalina ou fosfato de cálcio); lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (por exemplo, amido de batata ou glicolato amido de sódio); ou agentes umectantes (por exemplo, lauril sulfato de sódio). Os tabletes podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na técnica. As preparações líquidas para a administração oral podem adotar a forma, por exemplo, de soluções, xaropes ou suspensões, ou as mesmas podem ser apresentadas como um produto seco para a constituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. As referidas preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmacologicamente aceitáveis tais como agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, metil celulose ou gorduras edíveis hidrogenadas); agentes emulsificantes (por exemplo, lecitina ou acácia); veículos não voláteis (por exemplo, óleo de amêndoa, ésteres oleosos ou álcool etílico); e conservantes (por exemplo, metil ou propil p-hidróxibenzoatos ou ácido sórbico).

[123] Para a administração bucal, a composição pode adotar a forma de tabletes ou pastilhas formuladas de modo convencional.

[124] Os compostos ativos da presente invenção podem ser formulados por administração parenteral por injeção, incluindo o uso de técnicas de cateterização convencionais ou de infusão. As formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de unidade de dosagem, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de múltiplo uso, com um conservante adicionado. As composições podem adotar as referidas formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, de estabilização e/ou de dispersão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser na forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril livre de pirogênio, antes do uso.

[125] Os compostos ativos da presente invenção podem também ser formulados em composições retais tais como supositórios ou enemas de retenção, por

exemplo, contendo bases de supositórios convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

[126] Para a administração intranasal ou administração por inalação, os compostos ativos da presente invenção são convenientemente enviados na forma de um spray de aerossol a partir de um recipiente pressurizado ou um nebulizador, ou a partir de uma cápsula usando um inalador ou insuflador. No caso de um aerossol pressurizado, um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, ou outro gás adequado e a unidade de dosagem pode ser determinada ao se proporcionar uma válvula para enviar uma quantidade medida. O medicamento para o recipiente pressurizado ou nebulizador pode conter uma solução ou suspensão do composto ativo enquanto para uma cápsula é preferível que o mesmo seja na forma de um pó. As cápsulas e cartuchos produzidos, por exemplo, a partir de gelatina para uso em um inalador ou insuflador podem ser formuladas contendo uma mistura de pó de um composto da invenção e uma base de pó adequada tal como lactose ou amido.

[127] Formulações de aerossol para tratamento das condições acima referidas (por exemplo, enxaqueca) em um adulto humano médio são preferivelmente dispostas de modo a que cada dose medida ou “puff” do aerossol contém de 20 µg a 1000 µg do composto da presente invenção. A dose diária geral com um aerossol estará dentro de uma faixa de 100 µg a 10 mg. A administração pode ser diversas vezes ao dia, por exemplo, 2, 3, 4 ou 8 vezes, administrando, por exemplo, 1, 2 ou 3 doses de cada vez.

[128] Uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral (I), ou de seus derivados como acima definidos pode ser usada para produzir um medicamento, associado com os auxiliares farmacêuticos veículos e aditivos convencionais.

[129] A referida terapia inclui múltiplas escolhas: por exemplo, a administração de dois compostos compatíveis simultaneamente em uma única forma de

dosagem ou a administração de cada composto individualmente em uma dosagem separada; ou se necessário, no mesmo intervalo de tempo ou separadamente de modo a aumentar o efeito benéfico ou minimizar os efeitos colaterais potenciais das drogas de acordo com a presente invenção aos princípios de farmacologia conhecidos.

[130] A frase “farmaceuticamente aceitável” indica que a substância ou composição deve ser química e/ou toxicologicamente compatível, com outros ingredientes compreendendo uma formulação, e/ou o mamífero sendo tratado com a mesma.

[131] Os presentes compostos são úteis como farmacêuticos para o tratamento de diversas condições nas quais o uso de um antagonista receptor de 5-HT₆ é indicado, tal como no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central tais como psicose, esquizofrenia, depressão maníaca, depressão, distúrbios neurológicos, distúrbios de memória, Parkinsonismo, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer, desordem de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD) e doença de Huntington.

[132] O termo “esquizofrenia” significa esquizofrenia, esquizofreniforme, desordem, desordem esquizoafetiva e desordem psicótica onde o termo “psicótico” se refere a delusões, alucinações proeminentes, fala desorganizada ou comportamento desorganizado ou catatônico. Ver, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition, American Psychiatric Association, Washington, D.C.

[133] Os termos “tratamento” ou “tratar” englobam todos os significados tais como preventivo, profilático e paliativo.

[134] “Quantidade terapeuticamente eficaz” é definida como “uma quantidade de um composto da presente invenção que (i) trata ou previne uma doença, condição ou desordem particular, (ii) atenua, melhora, ou elimina um ou mais sintomas da doença, condição ou desordem particular, ou (iii) evita ou retarda a instalação de um ou mais sintomas da doença, condição ou desordem particular descrita aqui acima”.

[135] A dose dos compostos ativos pode variar dependendo de fatores tais como a via de administração, a idade e o peso do paciente, da natureza e da

gravidade da doença a ser tratada e de fatores similares. Portanto, qualquer referência aqui à quantidade farmacologicamente ativa dos compostos de fórmula geral (I) se refere aos fatores acima mencionados. Uma dose proposta de compostos ativos da presente invenção, seja para administração oral, parenteral, nasal ou bucal, a um ser humano adulto médio, para o tratamento das condições acima referidas, é de 0,1 mg a 200 mg do ingrediente ativo por unidade de dosagem que pode ser administrada, por exemplo, de 1 a 4 vezes ao dia.

[136] Com o objetivo de ilustração, o esquema de reação ilustrado aqui proporciona vias potenciais para a sintetização dos compostos da presente invenção assim como dos intermediários chave. Para uma descrição mais detalhada das etapas de reação individuais, ver a seção de exemplos. Aqueles versados na técnica observarão que outras vias sintéticas podem ser usadas para sintetizar os compostos da presente invenção. Embora os materiais de partida específicos e os reagentes sejam ilustrados nos esquemas e discutidos abaixo, outros materiais de partida e reagentes podem ser facilmente substituídos para proporcionar uma variedade de derivados e/ou condições de reação. Ademais, muitos dos compostos preparados pelos métodos abaixo descritos podem ser adicionalmente modificados na luz da presente descrição usando a química convencional conhecida daqueles versados na técnica.

[137] Reagentes comerciais foram utilizados sem purificação adicional. Temperatura ambiente se refere a 25°C-30°C. Os pontos de fusão não são corrigidos. Os espectros de IR foram obtidos usando KBr e em estado sólido. A não ser que determinado o contrário, todos os espectros de massa foram realizados usando as condições ESI. Os espectros ¹H NMR foram registrados a 300 MHz em um instrumento Bruker. Clorofórmio deuterado (99,8% D) foi usado como solvente. TMS foi usado como o padrão de referência interno. Os valores de desvio químicos são expressos e são reportados em partes por milhão (δ)-valores. As abreviações a seguir são para uma multiplicidade de sinais NMR: s = singlet, bs = singlet amplo, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintet, h = heptet, dd = duplo doublet, dt = duplo triplet, tt = triplet de triplets,

m = multiplet. NMR, massa foram corrigidos para picos de fundo. As rotações específicas foram emendas a temperatura ambiente usando o sódio D (589 nm). Cromatografia se refere à cromatografia de coluna realizada usando sílica gel de malha 60-120 e executada sob condições de pressão de nitrogênio (cromatografia flash).

[138] Todas as publicações incluindo mas não são limitados a, patentes e pedidos de patente, citados na presente especificação se encontram aqui incorporadas por referência como se cada publicação individualmente fosse específica e individualmente indicada por estar aqui incorporada por referência em sua totalidade.

[139] As descrições e exemplos a seguir ilustram a preparação dos compostos da presente invenção.

[140] Descrição 1: cloreto de 3-nitrobenzenosulfonila (D1)

[141] Ácido clorosulfônico (475 g) foi adicionado a um frasco de fundo arredondado dotado de três pescoços e capacidade de 1 L equipado com um tubo de segurança e um funil de adição de líquido. Ácido clorosulfônico foi resfriado em um banho de gelo a 5 °C-10 °C e nitrobenzeno foi adicionado ao ácido lentamente, em um coeficiente tal que a temperatura foi mantida abaixo de 10 °C. A mistura de reação foi então trazida a 25 °C e então lentamente aquecida em um banho de óleo a 80 °C - 85 °C. A mistura de reação foi agitada adicionalmente a 80 °C-85 °C por 3 horas. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi resfriada a 10 °C e vertida sobre a mistura de água gelada junto com agitação e mantendo a temperatura abaixo de 10 °C; a pasta resultante é então filtrada em funil de Buchner. A pasta sólida no funil é lavada com 500 mL de água. A pasta sólida resultante é seca em pentóxido de fósforo em um dessecador para se obter o D1 como um sólido bege.

[142] Descrição 2: 1-(3-Nitro)benzenosulfonilindola (D2)

[143] A uma solução de indola (17.09 mmoles, 2.0 g) em 20 mL de 1,2-dicloroetano em um frasco de fundo arredondado dotado de três pescoços com capacidade de 100 mL, foi adicionado (34.19 mmoles, 3.45 g) de trietilamina a 25 °C. À mistura acima foi adicionado uma solução de cloreto de 3-nitrobenzenosulfonila (25.64

mmols, 5.68 g) em 25 mL. De diclorometano mantendo a temperatura abaixo de 10 °C. A mistura de reação foi então agitada por 24 horas a 25 °C. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi vertida em uma mistura de água gelada junto com agitação e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). Os extratos combinados de acetato de etila foram então lavados com água, salmoura e secos sobre sulfato de magnésio anídrico. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se obter 5.4 g do óleo espesso bruto. O referido composto foi purificado em coluna usando sílica acídica e n-hexano a 5 % de acetato de etila:n-hexano como eluente.

[144] Descrição 3: 1-(3-Aminobenzenosulfonil)indola (D3)

[145] A uma solução de 1-(3-Nitrobenzenosulfonil)indola (6.62 mmoles, 2.0 g) em 10 mL de etanol em um frasco de fundo arredondado dotado de três pescoços com capacidade de 50 mL, foi adicionado (33.11 mmoles, 1.85 g) de pó de ferro a 25 °C. À mistura acima foi adicionado 2 mL de água e 1 - 2 gotas de ácido hidrocloreídrico. A mistura de reação foi então agitada por 4 horas a 75 °C-80 °C. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi filtrada através de funil de Buchner e o resíduo foi lavado com 20 mL X 2 porções de etanol quente. As camadas de etanol combinadas foram destiladas a vácuo, o resíduo foi rapidamente resfriado em 30 mL de água gelada e basificado com 40 % solução de hidróxido de sódio. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (50 mL x 3). Os extratos combinados de diclorometano foram então lavados com água, salmoura e secos sobre sulfato de magnésio anídrico. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se obter 2.4 g de um óleo espesso bruto. O referido composto foi purificado em coluna usando sílica neutra e n-hexano a 40 % de acetato de etila:n-hexano como eluente.

[146] Descrição 4: N-acetil-2-anisidina

[147] Orto anisidina (0.67 moles, 82 g) foi adicionado a um frasco de fundo arredondado com capacidade de 1 L equipado com a um funil de adição de líquido e um tubo de segurança; trietilamina (1.0 mole, 100 g) foi adicionado ao mesmo em um lote. A mistura acima foi resfriada a 0 °C - 5 °C e cloreto de acetila foi adicionado gota

a gota mantendo a temperatura abaixo de 10 °C. Após a adição de cloreto de acetila o resfriamento foi removido e a mistura de reação foi agitada a 25 °C-28 °C por 3 horas. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi vertida em água gelada, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 X 300 mL). Os extratos combinados de diclorometano foram então lavados com água, salmoura e secos sobre sulfato de magnésio anídrico. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se obter 96.5 g de sólido.

[148] Descrição 5: Cloreto de 3-Acetamido-4-metoxibenzenosulfonila

[149] Ácido clorosulfônico (475 g) foi adicionado a um frasco de fundo arredondado dotado de três pescoços equipado com um tubo de segurança e resfriado a 10 °C. 2-metoxi acetanilida (95 g) foi adicionado em pequenas porções mantendo a temperatura abaixo de 10 °C. Após a completa adição de 2-metoxi acetanilida, o resfriamento foi removido e reação foi trazida a 25 °C. A mistura de reação foi agitada a 25 °C por mais 24 horas. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi vertida em uma mistura de água gelada e a pasta resultante foi filtrada em funil de Buchner. A pasta sólida no funil foi lavada com 500 mL de água e o sólido resultante é seco em pentóxido de fósforo em um dessecador para proporcionar 114.5 gramas de um sólido bege.

[150] Descrição 6: 1-(3-Acetamido-4-metoxi)benzenosulfonil indola

[151] Indola (17.09 mmoles, 2.0 g) foi adicionado a um frasco de fundo arredondado dotado de 3 pescoços e com capacidade de 100 mL, junto com N,N-dimetil formamida (20 mL). A solução acima foi então adicionada lentamente a uma suspensão de hidreto de sódio (25.64 mmoles, 1.02 g) em DMF, mantendo a temperatura abaixo de 10 °C. A mistura de reação foi então agitada por 1 hora a 25 °C. À esta solução bem agitada foi então adicionada o cloreto de 3-(N-acetil)-4-metoxibenzenosulfonila (22.22 mmoles, 5.86 g), lentamente, em um coeficiente tal, que a temperatura é mantida

abaixo de 10 °C. A mistura de reação foi adicionalmente agitada por 2 horas. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi vertida em 100 g de uma mistura de água gelada junto com agitação e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 X 30 mL). Os extratos combinados de acetato de etila foram então lavados com água, salmoura e secos sobre sulfato de magnésio anídrico. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se obter 6.52 g. de um óleo espesso bruto.

[152] Descrição 7: 1-(3-Amino-4-metoxi)benzenosulfonil indola

[153] 1-(3-acetilamino)benzenosulfonil-1H-indola (18.95 mmoles, 6.52 g) foi adicionado a um frasco de fundo arredondado dotado de três pescoços com capacidade de 50 mL com 15 mL etanol. A solução acima foi aquecida em um banho de óleo a 50 °C - 55 °C e ácido hidrocloreídrico (47.38 mmoles, 5.76 g, 30% de pureza) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi refluída a 80 °C-85 °C por 3 horas. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi vertida em 60 g de água gelada, basificada com 20 % Solução de NaOH e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 X 60 mL). Os extratos combinados de acetato de etila foram então lavados com água, salmoura e secos sobre sulfato de magnésio anídrico. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se obter um óleo espesso bruto. O composto foi purificado sobre coluna de sílica gel com acetato de etila e n-hexano (5 to 30 %) como eluentes para se obter 3.2 gramas de um sólido branco.

[154] Descrição 8: N-acetil-2-toluidina

[155] Orto toluidina (0.75 moles, 80 g) foi adicionado a um frasco de fundo arredondado de um litro de capacidade equipado com a um funil de adição de líquido e um tubo de segurança. Trietilamina (1.13 moles, 113.77 g) foi adicionado ao mesmo em um lote. A mistura acima foi resfriada a 0 °C - 5 °C e cloreto de acetila foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura abaixo de 10 °C. Após a adição de cloreto de acetila o resfriamento foi removido a reação foi agitada a 25 °C-28 °C por 3 horas. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi vertida em 500 g. de água gelada, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 X 300 mL). Os extratos combinados

de diclorometano foram então lavados com água, salmoura e secos sobre sulfato de magnésio anídrico. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se obter 113.6 gramas de sólido.

[156] Descrição 9: cloreto de 3-Acetamido-4-metilbenzenosulfonila

[157] Ácido clorosulfônico (500 g) foi adicionado a um frasco de fundo arredondado dotado de três pescoços equipado com um tubo de segurança e resfriado a 10 °C. N-acetil 2-toluidina (100 g) foi adicionado em pequenas porções mantendo temperatura abaixo de 10 °C. Após a completa adição de 2-metóxi acetanilida o resfriamento é removido e reação foi trazida a 25 °C. A mistura de reação foi agitada a 25 °C por mais 24 horas. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi vertida em água gelada, e a pasta resultante foi filtrada em um funil de Buchner. A pasta sólida no funil foi lavada com 500 mL de água e o sólido resultante foi seco em pentóxido de fósforo em um dessecador para se obter 113.5 gramas de um sólido bege. O mesmo foi observado conter uma mistura de dois isômeros como confirmado a partir de NMR e HPLC; entretanto o isômero desejado foi obtido por cristalização parcial usando benzeno e usado para mais experimentação, após caracterização completa.

[158] Descrição 10: 1-(3-Acetamido-4-metil)benzenosulfonil indola

[159] Indola (17.09 mmoles, 2.0 g) foi adicionado a um frasco de fundo arredondado dotado de 3 pescoços e com capacidade de 100 mL, junto com N,N-dimetil formamida (20 mL). A solução acima foi então adicionada lentamente a uma suspensão de hidreto de sódio (25.64 mmoles, 1.02 g) em DMF mantendo a temperatura abaixo de 10 °C. A mistura de reação foi então agitada por 1 hora a 25 °C. A esta solução bem agitada foi então adicionado o cloreto de 3-(N-acetil)-4-metilbenzenosulfonila (22.22 mmoles, 5.86 g), lentamente, mantendo a temperatura abaixo de 10 °C. A mistura de reação foi adicionalmente agitada por 2 horas. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi vertida em uma mistura de água gelada junto com agitação e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 X 30 mL). Os extratos combinados

de acetato de etila foram então lavados com água, salmoura e secos sobre sulfato de magnésio anídrico. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se obter 5.8 g de um óleo espesso bruto. O composto foi purificado sobre coluna de sílica gel com acetato de etila e n-hexano (5% a 50%) como eluentes para proporcionar 1.3 g de um sólido pegajoso.

[160] Descrição 11: 1-(3-Amino-4-metil)benzenosulfonil indola

[161] 1-(3-(N-acetamido)-4-metil)benzenosulfonil-1H-indola (3.96 mmoles, 1.3 g) foi adicionado a um frasco de fundo arredondado dotado de três pescoços e capacidade de 50 mL com 3 mL etanol. A solução acima foi aquecida em um banho de óleo a 50 °C - 55 °C e ácido hidrocloreídrico (9.9 mmoles, 1.21 g, 30% de pureza) é adicionado gota a gota. A mistura de reação foi refluída a 80 °C-85 °C por 3 horas. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi vertida em água gelada, basificada com 40 % Solução de NaOH e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 X 60 mL). Os extratos combinados de acetato de etila foram então lavados com água, salmoura e secos sobre sulfato de magnésio anídrico. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se obter 1.5 g de um óleo espesso bruto.

[162] Exemplo 1: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-1H-indola

[163] A uma solução de 1-(3-aminobenzenosulfonil)indola (4.49 mmoles, 1.0 g) em 20 mL ácido acético foi adicionado N-metil 4-piperidona (8.99 mmoles, 1.01 g) e sulfato de sódio (44.98 mmoles, 6.388 g) a 10 °C. A mistura de reação foi agitada a 25 °C por 1 hora. Após 1 hora, triacetóxi borohidreto de sódio (13.47 mmoles, 3.3 g) em pequenas porções em um período de 30 minutos, após a completa adição de triacetóxi borohidreto de sódio a reação é agitada a 250 °C por 24 horas. Após a conclusão da reação (TLC), a mistura de reação foi vertida em uma mistura de água gelada, basificada com 20 % de solução de NaOH e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 60 mL). Os extratos combinados de acetato de etila foram então lavados com água, salmoura e secos sobre sulfato de magnésio anídrico. Os voláteis foram removidos sob pressão

reduzida para se obter um óleo espesso bruto. O composto foi purificado sobre coluna de sílica gel com acetato de etila e trietilamina (0.2 % a 1.0 %) como eluente para proporcionar 494 mg de um sólido cristalino. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1129, 1172, 1600, 2940, 3406; Massa (m/z): 370.3 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -NMR (δ , ppm): 1.40 - 1.46 (2H, m), 1.89 - 1.93 (2H, m), 2.07 - 2.12 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.76 - 2.79 (2H, d, $J = 11.48$ Hz), 3.17 - 3.19 (1H, m), 3.77 - 3.79 (1H, d, $J = 7.76$ Hz), 6.64 - 6.65 (2H, m), 6.95 - 6.96 (1H, t, $J = 1.96$ e 1.84 Hz), 7.12 - 7.13 (2H, m), 7.22 - 7.32 (2H, m), 7.52 - 7.54 (2H, m), 7.99 - 8.01 (1H, d, $J = 8.28$ Hz).

[164] Exemplo 2: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-metoxiindola

[165] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1145, 1225, 1336, 3374; Massa (m/z): 400.4 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -NMR (δ , ppm): 1.39 - 1.48 (2H, m), 1.90 - 1.97 (2H, m), 2.09 - 2.17 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.79 - 2.82 (2H, m), 3.18 - 3.2 (1H, m), 3.75 - 3.77 (1H, d, $J = 7.74$ Hz), 3.81 (3H, s), 6.57 - 6.58 (1H, d, $J = 3.66$ Hz), 6.61 - 6.66 (1H, m), 6.90 - 6.93 (2H, m), 6.97 - 6.979 (1H, d, $J = 2.416$ Hz), 7.098 - 7.18 (2H, m), 7.482 - 7.491 (1H, d, $J = 3.65$ Hz), 7.881 - 7.9 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

[166] Exemplo 3: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-isopropoxiindola

[167] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1147, 1455, 1601, 2936, 3403; Massa (m/z): 428.4 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -NMR (δ , ppm): 1.31 - 1.33 (d, 6H, $J = 6.07$ Hz), 1.41 - 1.47 (2H, m), 1.9 - 1.93 (2H, d, $J = 12.06$ Hz), 2.08 - 2.14 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.79 - 2.81 (2H, d, $J = 11.32$ Hz), 3.18 - 3.2 (1H, m), 3.76 - 3.78 (1H, d, $J = 7.71$ Hz), 4.48 - 4.52 (q, 1H), 6.55 - 6.55 (1H, d, $J = 3.58$ Hz), 6.63 - 6.66 (1H, dd), 6.88 - 6.91 (1H, d, $J = 2.43, 2.4$ e 9.0 Hz), 6.92 - 6.92 (1H, t, $J = 1.82$ e 1.62 Hz), 6.97 - 6.98 (1H, d, $J = 2.34$ Hz), 7.07 - 7.18 (2H, m), 7.46 - 7.47 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.86 - 7.88 (1H, d, $J = 9.03$ Hz).

[168] Exemplo 4: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-bromoindola

[169] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1129, 1600, 2936, 3254; Massa (m/z): 448, 450 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (δ , ppm): 1.42 - 1.47 (2H, m), 1.89 - 1.93 (2H, m), 2.08 - 2.14 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.79 - 2.82 (2H, d, $J = 11.52$ Hz), 3.17 - 3.19 (1H, m), 3.79 - 3.81 (1H, d, $J = 7.84$ Hz), 6.58 - 6.59 (1H, d, $J = 3.64$ Hz), 6.65 - 6.69 (1H, dd), 6.89 - 6.9 (1H, t, $J = 2.08$ e 2.0 Hz), 7.65 - 7.11 (1H, m), 7.15 - 7.18 (1H, t, $J = 8.0$ e 7.92 Hz), 7.38 - 7.41 (1H, dd, $J = 1.92$ e 8.8 Hz), 7.52 - 7.53 (1H, d, $J = 3.68$ Hz), 7.66 - 7.67 (1H, d, $J = 1.88$ Hz), 7.87 - 7.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

[170] Exemplo 5: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-cloroindola

[171] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1130, 1367, 1600, 2939, 3255; Massa (m/z): 404.3, 406.3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (δ , ppm): 1.39 - 1.48 (2H, m), 1.89 - 1.92 (2H, d, $J = 12.2$ Hz), 2.08 - 2.14 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.79 - 2.82 (2H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.17 - 3.18 (1H, m), 3.79 - 3.81 (1H, d, $J = 6.88$ Hz), 6.58 - 6.59 (1H, d, $J = 3.72$ Hz), 6.67 - 6.68 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.9 - 6.91 (1H, t, $J = 2.0$ e 1.76 Hz), 7.07 - 7.19 (2H, m), 7.24 - 7.27 (1H, dd, $J = 2.0$ e 8.8 Hz), 7.5 - 7.5 (1H, d, $J = 1.96$ Hz), 7.54 - 7.55 (1H, d, $J = 3.64$ Hz), 7.91 - 7.94 (1H, d, $J = 8.84$ Hz).

[172] Exemplo 6: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-fluoroindola

[173] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1139, 1363, 1693, 2933, 3265; Massa (m/z): 388.3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (δ , ppm): 1.38 - 1.47 (2H, m), 1.89 - 1.93 (2H, m), 2.07 - 2.12 (2H, m), 2.3

(3H, s), 2.77 - 2.8 (2H, d, J = 11.52 Hz), 3.17 - 3.22 (1H, m), 3.8 - 3.82 (1H, d, J = 7.82 Hz), 6.6 - 6.61 (1H, d, J = 3.97 Hz), 6.65 - 6.69 (1H, d), 6.91 - 6.92 (1H, t, J = 2 Hz), 7.09 - 7.19 (4H, m), 7.56 - 7.57 (1H, d, J = 3.65 Hz), 7.92-7.96 (1H, m).

[174] Exemplo 7: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-4-cloroindola

[175] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1135, 1475, 1600, 2935, 3252; Massa (m/z): 404.3, 406.3(M+H)⁺; ¹H-NMR (δ , ppm): 1.38 - 1.47 (2H, m), 1.9 - 1.93 (2H, m), 2.09 - 2.17 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.77 - 2.8 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.15 - 3.22 (1H, m), 3.79 - 3.81 (1H, d, J = 7.76 Hz), 6.66 - 6.68 (1H, dd, J = 1.64, 1.56 e 8.0 Hz), 6.77 - 6.77 (1H, d, J = 3.64 Hz), 6.92 - 6.93 (1H, t, J = 1.96 e 1.88 Hz), 7.09 - 7.23 (4H, m), 7.58 - 7.59 (1H, d, J = 3.72 Hz), 7.88 - 7.93 (1H, m).

[176] Exemplo 8: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-6-cloroindola

[177] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1128, 1176, 1510, 1601, 3415; Massa (m/z): 404.3, 406.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ , ppm): 1.41 - 1.49 (2H, m), 1.92 - 1.96 (2H, m), 2.11 - 2.16 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.79 - 2.82 (2H, d, J = 11.48 Hz), 3.21 - 3.23 (1H, m), 3.83-3.85 (1H, d, J = 7.68 Hz), 6.6 - 6.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.65 - 6.69 (1H, dd), 6.97 - 6.98 (1H, t, J = 2.04 e 1.92 Hz), 7.08-7.22 (3H, m), 7.42-7.44 (1H, d, J = 8.36 Hz), 7.51-7.52 (1H, d, J = 3.68 Hz), 8.03-8.03 (1H, d, J = 1.24 Hz)

[178] Exemplo 9: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzenosulfonilindola

[179] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1133, 1170, 1365, 1516, 2933, 3428; Massa (m/z):

384.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ, ppm): 1.36-1.45 (2H, m), 1.88-1.92 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.11-2.11 (2H, t, J = 11.0 e 10.32), 2.32 (3H, s), 2.76 -2.79 (2H, d, J = 11.28 Hz), 3.19-3.28 (1H, m), 3.48 - 3.5 (1H, d, J = 7.36 Hz), 6.62 - 6.63 (1H, d, J = 3.76 Hz), 6.90 - 6.91 (1H, d, J = 1.72 Hz), 7.03-7.05 (1H, d, J = 7.84 Hz), 7.08 -7.12 (1H, dd), 7.18 - 7.31 (2H, m), 7.5 - 7.55 (2H, m), 8.01 –8.03 (1H, d, J = 8.32 Hz)

[180] Exemplo 10: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzenosulfonil-5-metoxiindola

[181] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm⁻¹): 1147, 1364, 1467, 1928, 3412; Massa (m/z): 414.4 (M+H)⁺; H-NMR (ppm): 1.42 -1.48 (2H, m), 1.88-1.92 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.1-2.17 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.81-2.84 (2H, t, J = 10 Hz), 3.19-3.28 (2H, m), 3.47-3.52 (1H, m), 3.81 (3H, s), 6.55 - 6.56 (1H, d, J = 3.56 Hz), 6.86 - 6.86 (1H, d, J = 1.52 Hz), 6.88-6.91 (1H, dd, J = 2.52, 2.48 e 9.02 Hz), 6.96-6.96 (1H, d, J = 2.48 Hz), 7.02-7.04 (1H, d, J = 7.88 Hz), 7.066-7.09 (1H, dd, J = 1.68, 1.72 e 7.82 Hz), 7.477-7.486 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.9–7.92 (1H, d, J = 8.96 Hz).

[182] Exemplo 11: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzenosulfonil-5-isopropoxiindola

[183] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Massa (m/z): 443 (M+H)⁺

[184] Exemplo 12: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzenosulfonil-5-bromoindola

[185] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm⁻¹): 1129, 1368, 1439, 1680, 2936, 3419; Massa (m/z): 462.2, 464.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ, ppm): 1.38-1.49 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.14-2.17 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.8-2.84 (2H, m), 3.16–3.22 (1H, m), 3.49-3.55 (1H, m),

6.57 - 6.57 (1H, d, J = 3.53 Hz), 6.83 - 6.84 (1H, d, J = 1.26 Hz), 7.04– 7.07 (2H, m), 7.37– 7.4 (1H, dd, J = 1.92 e 8.8 Hz), 7.52–7.53 (1H, d, J = 3.64 Hz), 7.65-7.66 (1H, d, J = 1.87 Hz), 7.89–7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz).

[186] Exemplo 13: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzenosulfonil-5-cloroindola

[187] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Massa (m/z): 419 (M+H)⁺, 421 (M+H)⁺

[188] Exemplo 14: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzenosulfonil-5-fluoroindola

[189] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm⁻¹): 1138, 1170, 1367, 1459, 2940, 3422; Massa (m/z): 402.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ, ppm): 1.39-1.46 (2H, m), 1.88-1.91 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.11-2.16 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.78-2.8 (2H, d, J = 11.1 Hz), 3.17-3.28 (1H, m), 3.51-3.52 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.58 - 6.59 (1H, d, J = 3.68 Hz), 6.83 - 6.87 (1H, m), 6.98-7.1 (3H, m), 7.15-7.18 (1H, dd, J = 2.5 e 8.77 Hz), 7.56-7.56 (1H, d, J = 3.61 Hz), 7.94-7.98 (1H, dd, J = 4.65, 4.39 e 9.06 Hz).

[190] Exemplo 15: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzenosulfonil-4-cloroindola

[191] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Massa (m/z): 419 (M+H)⁺, 421 (M+H)⁺

[192] Exemplo 16: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzenosulfonil-6-cloroindola

[193] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Massa (m/z): 419 (M+H)⁺, 421 (M+H)

[194] Exemplo 17: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metoxi]benzenosulfonil-1H-indola

[195] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1130, 1165, 1525, 2937, 3412; Massa (m/z): 398.4 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm): 1.35 - 1.45 (2H, m), 1.86 - 1.89 (2H, m), 2.08 - 2.14 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.75 - 2.78 (2H, d, $J = 11.36$ Hz), 3.15 - 3.2 (1H, m), 3.8 (3H, s), 4.2 - 4.22 (1H, d, $J = 7.92$ Hz), 6.61 - 6.62 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.65 - 6.68 (1H, d, $J = 8.48$ Hz), 6.86 - 6.87 (1H, d, $J = 2.24$ Hz), 7.18 - 7.22 (2H, m), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.5 - 7.53 (2H, m), 8.01 - 8.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

[196] Exemplo 18: 1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzenosulfonil-5-metoxiindola

[197] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1148, 1169, 1521, 2941, 3400; Massa (m/z): 430.3 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm): 1.37 - 1.46 (2H, m), 1.86 - 1.9 (2H, m), 2.1 - 2.16 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.782 - 2.811 (2H, m), 3.152 - 3.171 (1H, m), 3.808 - 3.815 (6H, d), 4.2 - 4.22 (1H, d, $J = 7.91$ Hz), 6.54-6.55 (1H, d, $J = 3.62$ Hz), 6.65 - 6.67 (1H, d, $J = 8.47$ Hz), 6.82 - 6.83 (1H, d, $J = 2.22$ Hz), 6.88 - 6.91 (1H, dd, $J = 2.48$ e 9.02 Hz), 6.95 - 6.96 (1H, d, $J = 2.25$ Hz), 7.15 - 7.18 (1H, dd, $J = 2.25$ e 8.42 Hz), 7.47 - 7.48 (1H, d, $J = 3.59$ Hz), 7.9 - 7.92 (1H, d, $J = 8.96$ Hz).

[198] Exemplo 19: 1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzenosulfonil-5-isopropoxiindola

[199] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1147, 1454, 1519, 2937, 3403; Massa (m/z): 457.8 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm): 1.31 - 1.32 (d, 6H, $J = 6.08$ Hz), 1.39 - 1.44 (2H, m), 1.86 - 1.89 (2H, m), 2.08 - 2.14 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.76 - 2.79 (2H, m), 3.15 - 3.17 (1H, m), 3.81

(3H, s), 4.2 - 4.22 (1H, d, J = 7.84 Hz), 4.47 - 4.53 (q, 1H), 6.52-6.53 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.65 - 6.67 (1H, d, J = 8.52 Hz), 6.83 - 6.84 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.86 - 6.89 (1H, dd, J = 2.44 e 8.98 Hz), 6.95 - 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.16 - 7.18 (1H, dd, J = 2.24 e 8.4 Hz), 7.46 - 7.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.88 - 7.9 (1H, d, J = 9.0 Hz).

[200] Exemplo 20: 1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzenosulfonil-5-bromoindola

[201] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. ¹H-NMR (δ, ppm): 1.39 - 1.45 (2H, m), 1.84 - 1.88 (2H, m), 2.07 - 2.13 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.77 - 2.83 (2H, m), 3.13 - 3.15 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.24 - 4.26 (1H, d, J = 7.88 Hz), 6.55 - 6.55 (1H, d, J = 3.76 Hz), 6.66 -6.68 (1H, d, J = 8.44 Hz), 6.79 - 6.8 (1H, d, J = 2.24 Hz), 7.16 - 7.19 (1H, dd, J = 2.28 e 8.4 Hz), 7.36 - 7.39 (1H, dd, J = 1.92 e 8.8 Hz), 7.52 - 7.53 (1H, d, J = 3.68 Hz), 7.64 - 7.64 (1H, d, J = 1.88 Hz), 7.89 - 7.92 (1H, d, J = 8.84 Hz).

[202] Exemplo 21: 1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzenosulfonil-5-cloroindola

[203] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm⁻¹): 1129, 1166, 1519, 2940, 3418; Massa (m/z): 434.4 (M+H)⁺, 436.4 (M+2)⁺; ¹H-NMR (δ, ppm): 1.38 - 1.44 (2H, m), 1.85 - 1.89 (2H, d), 2.09 - 2.15 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.79 - 2.81 (2H, m), 3.09 - 3.20 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.23 - 4.25 (1H, d, J = 7.84 Hz), 6.55 - 6.56 (1H, m), 6.67 - 6.69 (1H, d, J = 8.48 Hz), 6.8 - 6.81 (1H, d, J = 2.28 Hz), 7.16 - 7.19 (1H, dd, J = 2.4 - 2.32 e 8.48 Hz), 7.23 -7.26 (1H, m), 7.48 - 7.49 (1H, d, J = 2.04 Hz), 7.5 - 7.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.94 - 7.96 (1H, d, J = 8.92 Hz).

[204] Exemplo 22: 1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzenosulfonil-5-fluoroindola

[205] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi

preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1147, 1167, 1518, 2942, 3395; Massa (m/z): 418.5 ($M+H$)⁺, ¹H-NMR (δ , ppm): 1.37 - 1.47 (2H, m), 1.86 - 1.9 (2H, m), 2.09 - 2.14 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.77 - 2.8 (2H, d, J = 11.4 Hz), 3.15 - 3.17 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.23 - 4.25 (1H, d, J = 7.84 Hz), 6.57 - 6.58 (1H, d, J = 3.56 Hz), 6.67 - 6.69 (1H, d, J = 8.48 Hz), 6.82 - 6.82 (1H, d, J = 2.28 Hz), 6.99 - 7.05 (1H, m), 7.15 - 7.19 (2H, m), 7.56 - 7.56 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.94 - 7.96 (1H, m).

[206] Exemplo 23: 1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzenosulfonil-4-cloroindola

[207] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1132, 1162, 1519, 2936, 3421; Massa (m/z): 434.3 ($M+H$)⁺, 436.3 ($M+2$)⁺; ¹H-NMR (δ , ppm): 1.37 - 1.47 (2H, m), 1.87 - 1.91 (2H, m), 2.09 - 2.17 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.77 - 2.8 (2H, d), 3.13 - 3.2 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.24 - 4.26 (1H, d, J = 7.84 Hz), 6.67 - 6.69 (1H, d, J = 8.44 Hz), 6.74 - 6.75 (1H, d, J = 3.92 Hz), 6.83 - 6.84 (1H, d, J = 2.28 Hz), 7.18 - 7.22 (3H, m), 7.58 - 7.59 (1H, d, J = 3.76 Hz), 7.9 - 7.94 (1H, m).

[208] Exemplo 24: 1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzenosulfonil-6-cloroindola

[209] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1135, 1268, 1520, 2937, 3423; Massa (m/z): 434.5, 436.5 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (δ , ppm): 1.4-1.49 (2H, m), 1.91-1.95 (2H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.78 - 2.81 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.17-3.21 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.25 - 4.27 (1H, d, J = 7.72 Hz), 6.58 - 6.59 (1H, d, J = 3.56 Hz), 6.66 - 6.71 (1H, d, J = 8.52 Hz), 6.9 - 6.9 (1H, d, J = 2.28 Hz), 7.17-7.2 (2H, m), 7.41-7.43 (1H, d, J = 8.36 Hz), 7.51-7.52 (1H, d, J = 3.64 Hz), 8.05 - 8.06 (1H, d, J = 1.56 Hz).

[210] Exemplo 25: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-Fluoro]benzenosulfonilindola Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação

do Exemplo 1 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Espectro de IR (Cm^{-1}): 1130, 1375, 1522, 2939, 3404; Massa (m/z): 388.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H -NMR (δ , ppm): 1.4-1.47 (2H, m), 1.85-1.9 (2H, m), 2.1-2.15 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.77-2.79 (2H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.92-3.95 (1H, m), 6.65 - 6.66 (1H, m), 6.92 - 6.94 (1H, d, $J = 8.4$), 6.95-6.97 (1H, d, 8.44), 7.0-7.3 (1H, dd, $J = 2.28$ e 7.74 Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 7.21-7.5 (1H, td), 7.27-7.33 (1H, td, $J = 0.64$ e 7.36), 7.5-7.51 (1H, d, $J = 3.68$), 7.52 - 7.55 (1H, d, 9.6), 7.99-8.22 (1H, dd, $J = 0.6$ e 7.36).

[211] Exemplo 26: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-3-bromoindola

[212] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonilindola foi submetido a brominação usando os métodos da literatura para se obter o referido derivado. Massa (m/z): 449 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[213] Exemplo 27: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metoxi]benzenosulfonil-3-bromoindola

[214] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metoxi]benzenosulfonilindola foi submetido a brominação usando os métodos da literatura para se obter o referido derivado. Massa (m/z): 479 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 481 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[215] Exemplo 28: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-3-bromo-5-fluoroindola

[216] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-fluoroindola foi submetido a brominação usando os métodos da literatura para se obter o referido derivado. Massa (m/z): 467 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 469 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[217] Exemplo 29: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-3-bromo-4-cloroindola

[218] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-4-cloroindola foi submetido a brominação usando os métodos da literatura para se obter o referido derivado. Massa (m/z): 484 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[219] Exemplo 30: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-

il)metilamino]benzenosulfonilindola

[220] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e usando o material de partida modificado, 1-[3-metilamino]benzenosulfonilindola, e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Massa (m/z): 384 (M+H)⁺.

[221] Exemplo 31: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]benzenosulfoni-5-metoxi-indola

[222] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e usando o material de partida modificado, 1-[3-metilamino]benzenosulfoni-5-metoxiindola, e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Massa (m/z): 414 (M+H)⁺.

[223] Exemplo 32: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]benzenosulfoni-5-fluoroindola.

[224] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 1 e usando o material de partida modificado, 1-[3-metilamino]benzenosulfoni-5-fluoroindola, e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Massa (m/z): 402 (M+H)⁺.

[225] Exemplo 33: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)acetamido]benzenosulfoni-5-fluoroindola

[226] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfoni-5-fluoroindola foi acetilado usando the cloreto de acetila e diclorometano usando os métodos existentes na literatura. Massa (m/z): 430 (M+H)⁺.

[227] Exemplo 34: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)acetamido]benzenosulfoniindola

[228] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfoniindola foi submetido a acilação redutiva com cloreto de acetila usando o procedimento do exemplo 33 e o mesmo foi submetido in-situ a redução usando borohidreto de sódio em ácido acético. Massa (m/z): 412 (M+H)⁺.

[229] Exemplo 35: 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)etilamino]benzenosulfoni-5-fluoroindola

[230] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 34 e algumas variações não fundamentais, o derivado acima foi preparado. Massa (m/z): 416 (M+H)⁺.

[231] Exemplo 36: sal de hidrocloreto de 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-fluoroindola

[232] 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-fluoroindola (Exemplo 6, 100 mg) foi dissolvido em uma quantidade mínima de IPA e a solução foi resfriada. A solução saturada de ácido hidrocloreto (13.5 %) em IPA foi adicionada lentamente à referida solução resfriada e foi permitida agitar. O sal branco cristalino separado, foi filtrado e lavado com IPA frio.

[233] Exemplo 37: sal hidrocloreto de 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metoxi]benzenosulfonil-1H-indola

[234] Usando um procedimento similar ao oferecido na preparação do Exemplo 36, o referido sal do exemplo 17 foi preparado.

[235] Exemplo 38: Medição de Ingesta Alimentar (Modleo de comportamento)

[236] Ratos machos Wistar (120 g - 140 g) obtidos da N.I.N. (National Institute de Nutrition, Hyderabad, India) foram usados. Os efeitos crônicos dos compostos de fórmula geral (I) em ingesta alimentar em ratos bem alimentados foram então determinados como a seguir.

[237] Os ratos foram alojados em suas gaiolas 1 para cada gaiola por 28 dias. Durante este período, os ratos ou foram dosados por via oral ou por via intraperitoneal, com uma composição compreendendo o composto de fórmula (I) ou uma composição correspondente (veículo) sem o referido composto (grupo de controle), uma vez ao dia. O rato é abastecido com alimentação a vontade e água.

[238] Nos dias 0, 1o, 7o, 14o, 21o e 28o o rato é deixado com

quantidades pré-pesadas de alimentos. A ingesta alimentar e o ganho de peso são medidos em bases rotineiras. Ainda, um método de ingestão alimentar é descrito na literatura (Kask et al., European Journal de Pharmacology, 414, 2001, 215 - 224, e Turnbull et. Al., Diabetes, vol 51, August, 2002, e algumas modificações caseiras.). As partes respectivas das descrições são aqui incorporadas como referências, e as mesmas formam parte da descrição.

[239] Alguns compostos representativas apresentaram uma redução estatisticamente significativa em ingesta alimentar, quando conduzido do modo acima em doses seja de 10 mg/Kg, ou de 30 mg/Kg ou ambas.

[240] Exemplo 39: Tablete compreendendo o composto de fórmula (I)

Composto de acordo com o exemplo 1	5 mg
Lactose	60 mg
Celulose cristalina	25 mg
K 90 Povidona	5 mg
Amido Pré-gelatinizado	3 mg
Dióxido de silício coloidal	1 mg
Estearato de magnésio	1 mg
Peso total por tablete	100 mg

[241] Os ingredientes são combinados e granulados usando um solvente tal como metanol. A formulação é então seca e formada em tabletes (contendo cerca de 20 mg de composto ativo) com uma máquina de tablete apropriada.

[242] Exemplo 40: Composição para administração oral

Ingrediente	% peso em peso
ingrediente ativo	20.0%
Lactose	79.5%

Estearato de magnésio	0.5%
-----------------------	------

[243] Os ingredientes são misturados e dispensados em cápsulas contendo cerca de 100 mg cada; uma cápsula se aproximaria à dose diária total.

[244] Exemplo 41: Formulação oral líquida

Ingrediente	Quantidade
composto ativo	1.0 g
Ácido fumárico	0.5 g
Cloreto de sódio	2.0 g
Metil parabeno	0.15 g
Propil parabeno	0.05 g
Açúcar granulado	25.5 g
Sorbitol (70% solução)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
Aromatizante	0.035 g
Colorantes	0.5 g
Água destilada	q.s. a 100 mL

[245] Os ingredientes são misturados para formar uma suspensão para administração oral.

[246] Exemplo 42: Formulação Parenteral

Ingrediente	% peso em peso
Ingrediente ativo	0.25 g
Cloreto de sódio	qs para tornar isotônico
Água para injeção a	100 mL

[247] O ingrediente ativo é dissolvido em uma porção de água para

injeção. Uma quantidade suficiente de cloreto de sódio é então adicionada com agitação para tornar a solução isotônica. A solução é constituída ao peso com o restante da água para injeção, filtrada através de um filtro de membrana de 0.2 micron e embalada sob condições estéreis.

[248] Exemplo 43: Formulação de supositório

Ingrediente	% peso em peso
Ingrediente ativo	1.0%
Polietileno glicol 1000	74.5%
Polietileno glicol 4000	24.5%

[249] Os ingredientes são fundidos juntos e misturados em um banho de vapor, e vertidos em moldes contendo 2.5 g de peso total.

[250] Exemplo 44: Formulação tópica

Ingredientes	Gramas
Composto ativo	0.2 g - 2 g
Span 60	2 g
Tween 60	2 g
Óleo mineral	5 g
Petrolatum	10 g
Metil parabeno	0.15 g
Propil parabeno	0.05 g
BHA (hidróxi anisola butilada)	0.01 g
Água	100 mL

[251] Todos os ingredientes, exceto água, são combinados e aquecidos a cerca de 60° C, com agitação. Uma quantidade suficiente de água a cerca de 60° C é então adicionada com agitação vigorosa para emulsificar os ingredientes, e então

água é adicionada q.s. de cerca de 100 g.

[252] Exemplo 45: Modelo de Tarefa de Reconhecimento de Objeto

[253] As propriedades de aumento de cognição dos compostos da presente invenção foram estimadas usando um modelo de cognição animal: Modelo de tarefa de reconhecimento de objeto.

[254] Ratos machos wistar (230 g-280 g) obtidos da N I.N. (National Institute de Nutrition, Hyderabad, India) foram usados como um animal experimental. Quatro animais forma alojados em cada gaiola. Os animais foram mantidos em privação de 20% de alimento antes de um dia e oferecidos água a vontade através do experimento, e mantidos em um ciclo de 12 horas de luz/escuro. Ainda os ratos foram habituados a arenas individuais por 1 hora na ausência de quaisquer objetos.

[255] Um grupo de 12 ratos recebeu veículo (1 mL/Kg) por via oral e o outro conjunto de animais recebeu o composto de fórmula (I) seja por via oral ou por via intraperitoneal, antes de uma hora do familiar (T1) e teste de escolha (T2). A experiência foi realizada em um campo aberto de 50 cm x 50 cm x 50 cm produzido em acrílico. Na fase de familiarização, (T1), os ratos foram dispostos individualmente no campo aberto por 3 minutos, no qual dois objetos idênticos (garrafas de plástico, 12.5 cm de altura x 5.5 cm de diâmetro) cobertas por uma fita de mascaramento amarela (a1 e a2) foram posicionadas em dois cantos adjacentes, 10 cm a partir das paredes. Após 24 horas o teste (T1) para teste de memória a longo prazo, os mesmos ratos foram dispostos na mesma arena para o teste T1. Na fase de escolha (T2) os ratos foram permitidos explorar o campo aberto por 3 minutos na presença de um objeto familiar (a3) e um objeto novo (b) (garrafa de vidro de cor âmbar, 12 cm de altura e 5 cm de diâmetro. Os objetos familiares apresentaram texturas, cores e tamanhos similares. Durante os testes T1 e T2, a exploração de cada objeto (definida como cheirar, lambar, mastigar ou apresentar vibrissas móveis com o nariz apontado na direção do objeto a uma distância inferior a 1 cm) foi registrada em separado por um cronômetro. Sentar-se em cima do objeto não foi

considerado uma atividade exploratória, entretanto, a mesma foi raramente observada. T1 é o tempo total decorrido durante a exploração dos objetos familiares ($a_1 + a_2$). T2 é o tempo total decorrido para a exploração do objeto familiar e o novo objeto ($a_3 + b$).

[256] O teste de reconhecimento de objetos foi realizada como descrito por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test por neurobiological studies de memory em rats- Behavioral data, Behav. Brain Res., 31, 47 - 59.

[257] Alguns compostos representativos mostraram efeitos positivos indicando um maior reconhecimento de objeto novo; maior tempo de exploração com o objeto novo e maior índice de discriminação. Os dados para um dos compostos, Exemplo 6 é representado na Figura 1.

[258] Exemplo 34: Indução de mastigação/bocejo/estiramento pelos antagonistas 5HT6R

[259] Ratos machos Wistar pesando 200 g - 250 g foram usados. Aos ratos foi dado injeções de veículo e os mesmos foram dispostos em câmaras transparentes individuais por 1 hora a cada dia e por 2 dias antes do teste, para habituá-los às câmaras de observação e aos procedimentos de teste. No dia do teste, os ratos foram dispostos nas câmaras de observação imediatamente após a administração da droga e observados continuamente quanto a comportamentos de bocejos, estiramento e mastigação de 60 minutos a 90 minutos após as injeções de veículo ou de droga. 60 minutos antes da administração da droga Fisostigmina, 0.1 mg/kg i.p. foi administrada a todos os animais. O número médio de bocejos, estiramentos e movimentos mastigatórios no vácuo durante o período de 30 minutos de observação foi registrado.

[260] Os exemplos representativos, tal como o exemplo 1, o exemplo 6 e o exemplo 17, demonstraram 40 % - 60 % de aumento nos comportamentos de estiramento, bocejo e de mastigação em comparação com o grupo tratado com veículo, a 1 mg/Kg, 3 mg/Kg, 10 mg/Kg e 30 mg/Kg.

[261] REFERÊNCIA:

[262] King M. V., Sleight A., J., Woolley M. L., e et. al.

Neuropharmacology, 2004, 47, 195 - 204.

[263] Bentey J. C., Bourson A., Boess F. G., Fone K. C. F., Marsden C. A., Petit N., Sleight A. J., British Journal de Pharmacology, 1999, 126 (7), 1537 - 1542).

[264] Exemplo 35: Labirinto de água

[265] O aparelho de labirinto de água consiste em uma piscina circular (1.8 m diâmetro, 0.6 m altura) construída em Perspex preto (TSE systems, Germany) preenchida com água ($24^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e posicionada em baixo de uma câmera de vídeo grande angular para observar o animal. A plataforma de 10 Cm² de perspex, se encontrando a 1 cm abaixo da superfície da água, foi disposta no centro de um de quatro quadrantes imaginários, que permaneceram constantes para todos os ratos. A Perspex preta usada na construção do labirinto e da plataforma não ofereceu pistas intra-labirinto para orientar o comportamento de fuga. De modo diferente, a sala de treinamento ofereceu diversas pistas conclusivas extra-labirinto para ajudar na formação do mapa espacial necessária para o aprendizado da fuga. Um sistema de rastreamento automatizado, [Videomot 2 (5.51), TSE systems, Germany] foi empregado. O referido programa analisa as imagens de vídeo adquiridas por meio de uma câmera digital e de uma placa de aquisição de imagem que determina o comprimento do trajeto, a velocidade do nado e o número de entradas e a duração do tempo de nado usado em cada quadrante do labirinto de água.

[266] REFERÊNCIA:

[267] Yamada N., Hattoria A., Hayashi T., Nishikawa T., Fukuda H. et. Al., Pharmacology, Biochem. E Behaviour, 2004, 78, 787 - 791.

[268] Linder M. D., Hodges D. B., Hogan J. B., Corsa J. A., et al., The Journal de Pharmacology e Experimental Therapeutics, 2003, 307 (2), 682 - 691.

[269] Exemplo 35: Aparelho de evasão passiva

[270] Os animais foram treinados em um paradigma de evasão passiva de um único teste em etapas de luz-escuro. O aparelho de treinamento consistiu de uma câmara de 300 mm de comprimento, 260 mm de largura, e 270 mm de altura,

construído em configurações estabelecidas. As porções dianteira e superior foram transparentes, permitindo ao experimentador observar o comportamento do animal dentro do aparelho. A câmara foi dividida em dois compartimentos, separada por um obturador central que continha uma pequena abertura de 50 mm de largura e 75 mm de altura dotada próximo da parte dianteira da câmara. O menor dos compartimentos mediu 9 mm de largura e continha uma fonte de iluminação de baixa potência (6 V). O compartimento maior mediu 210 mm de largura e não foi iluminado. O piso do referido compartimento escuro consistiu de uma grade de 16 barras horizontais de aço inoxidável que foram de 5 mm de diâmetro e espaçadas entre si em 12,5 mm. Um gerador de corrente forneceu 0,75 mA ao piso de grade, que foi espalhada uma vez ao dia a cada 0,5 s através das 16 barras. Uma faixa de resistência de 40 microohms a 60 microohms foi calculada para um grupo de controle de ratos e o aparelho foi calibrado de acordo. Um circuito eletrônico detectando a resistência do animal garantiu um envio preciso de corrente por variação automática da voltagem com mudança na resistência.

[271] Procedimento Experimental

[272] O referido procedimento foi realizado de acordo com o descrito anteriormente (Fox et al., 1995). Ratos wistar adultos machos pesando de 200 g-230 g, foram usados. No dia do treinamento, os animais foram dispostos voltados para trás do compartimento de luz do aparelho. O cronômetro foi iniciado uma vez que o animal tenha completamente virado a face para a frente da câmara. A latência à entrada na câmara escura foi registrada (em geral < 20 segundos), e uma vez tendo entrado completamente no compartimento escuro um choque inescapável de 0,75 mA nas patas por 3 segundos foi administrado ao animal. Os animais foram então retornados às suas gaiolas. Entre cada sessão de treinamento, ambos os compartimentos da câmara foram limpos para remover quaisquer pistas olfativas que pudessem gerar confusão. A recordação do referido estímulo inibitório foi avaliado 24 h, 72 horas no dia 7 pós treinamento ao retornar o animal para dentro da câmara de luz e registrar a latência dos mesmos à entrar na câmara escura, um critério de tempo de 300 segundos foi empregado.

[273] Alguns dos compostos não mostraram aumento significativo na latência para alcançar a zona escura, a 10 mg/kg de dose oral. Os dados representativos para o exemplo 6 são mostrados na figura 2 em forma de gráfico.

[274] Os dados mostrados na figura 2 demonstram que os compostos da presente invenção aprimoram a cognição e mais especificamente, a consolidação da memória, no modelo de rompimento induzido a tempo.

[275] REFERÊNCIA:

[276] Callahan P. M., Ilch C. P., Rowe N. B., Tehim A., Abst. 776.19.2004, Society for neuroscience, 2004.

[277] Fox G. B., Connell A. W. U., Murphy K. J., Regan C. M., Journal of Neurochemistry, 1995, 65, 6, 2796 -2799.

[278] Exemplo 46: Teste de Ligação de Tela Nova para receptor 5-HT6 humano

[279] Os compostos dos dados farmacológicos podem ser testados de acordo com os procedimentos a seguir.

[280] Materiais e Métodos:

[281] Fonte receptora: recombinante humano expresso em células HEK293

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

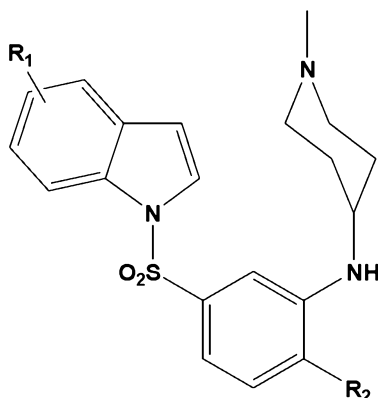
[283] Concentração final de ligante- [1,5 nM]

[284] Determinante não específica: mesilato de metiotepina-[0,1 µM}

[285] Controle positivo: mesilato de metiotepina

[286] Condições de incubação: as reações foram realizadas em 50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) contendo 10 mM MgCl₂, 0.5 mM EDTA por 60 minutos a 37 °C. A reação foi terminada por rápida filtração a vácuo em filtros de fibra de vidro. A radiatividade capturada nos filtros foi determinada e comparada aos valores de controle de modo a se verificar quaisquer interações do(s) composto(s) de teste com o campo de ligação

serotonina clonada-5HT6.



Exemplo No.	R1	R2	Dados de ligação de radioligante a 5-HTgR (h)	
			Ki	% de inibição a 100 nM
1	-H	-H	3.19	96.79
2	5-OCH3	-H	12.50	82.23
4	5-Br	-H	10.30	92.17
6	5-F	-H	7.00	93.23
10	5-OCH3	-CH3	20.90	85.26
17	-H	-OCH3	1.29	101.05
25	-H	-F		99.33

[287] Referência de Literatura: Monsma F. J. Jr., et al., Molecular Cloning and Expression of Novel Serotonin Receptor with High Affinity for Tricyclic Psychotropic Drugs. Mol. Pharmacol. (43): 320-327 (1993).

[288] Exemplo 47: Teste cAMP

[289] A propriedades antagonista dos compostos em receptores 5-HT6 humanos foi determinada ao se testar o efeito dos mesmos em acúmulo de cAMP nas células HAK293 transfectadas estavelmente. A ligação de um agonista ao receptor 5-HT6 humano levará a um aumento na atividade de adenil ciclase. O composto que é um agonista mostrará um aumento na produção de cAMP e um composto que é um

antagonista bloqueará o efeito agonista.

[290] Os receptores 5-HT₆ foram clonados e estavelmente expressos em células HEK293. As referidas células foram dispostas em placas de 6 cavidades em meio DMEM/F12 com 10% de soro de feto de bezerro (FCS) e 500 µg/mL de G418 e incubado a 37°C em uma incubadora de CO₂. As células foram permitidas desenvolver a cerca de 70% de confluência antes do início da experiência. No dia do experimento, o meio de cultura foi removido, e as células foram lavadas uma vez com meio livre de soro (SFM).

[291] Dois mL de meio SFM + IBMX foram adicionados e incubados a 37 °C por 10 minutos. Os meios foram removidos e meios SFM + IBMX frescos contendo vários compostos, e 1 µM de serotonina (como antagonista) foram adicionados nas cavidades apropriadas e incubadas por 30 minutos. Em seguida da incubação, os meios foram removidos e as células foram lavadas uma vez com 1 mL de PBS (salina tamponada a fosfato). Cada cavidade foi tratada com 1 mL de etanol a 95% frio e 5 mM de EDTA (2:1) a 4 °C por 1 hora. As células foram então raspadas e transferidas em tubos Eppendorf. Os tubos foram configurados por 5 minutos a 4 °C, e os sobrenadantes foram armazenados a 4 °C até serem testados.

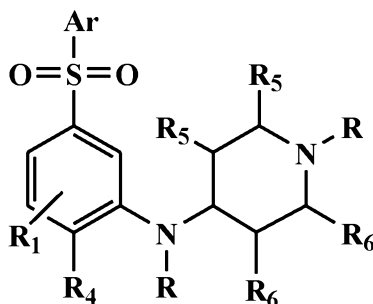
[292] O teor de cAMP foi determinado por EIA (enzima-imunoteste) usando o kit Amersham Biotrak cAMP EIA (Amersham RPN 225). O procedimento usado é como descrito para o kit. Em suma, cAMP é determinado pela competição entre o cAMP não marcado e uma quantidade fixa de cAMP marcado por peroxidase para os campos de ligação no anticorpo anti-cAMP. O anticorpo é imobilizado em cavidades de micro-titulação de polistireno pré-revestidas com um segundo anticorpo. A reação é iniciada ao se adicionar 50 µL de cAMP marcada a peroxidase à amostra (100 µL) pré-incubada com antisoro (100 µL) por 2 horas a 4 °C. Após 1 hora de incubação a 4 °C, o ligante não ligado é separado por um procedimento de lavagem simples. Então um substrato enzimático, trimetilbenzidina (1), é adicionado e incubado a temperatura ambiente por 60 minutos. A reação é interrompida pela adição de 100 µL de 1,0 M de ácido

sulfúrico e a cor resultante lida por espectrofotômetro de placa de micro-titulação a 450 nM dentro de 30 minutos.

[293] No teste de adenilil ciclase funcional, alguns dos compostos da presente invenção se mostraram ser um antagonista competitivo com boa seletividade em relação a uma série de outros receptores incluindo outros receptores de serotonina tais como 5-HT_{1A} e 5-HT₇.

Reivindicações

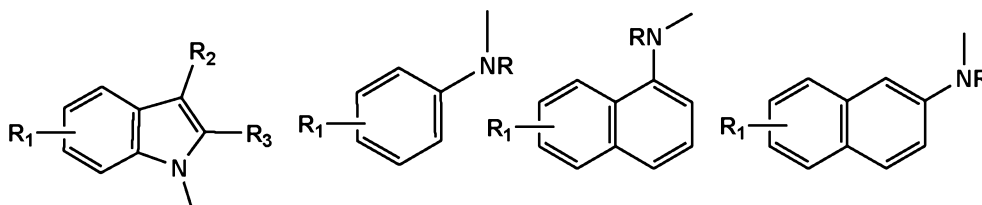
1. Composto tendo a fórmula (I)



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato que:

Ar representa qualquer grupo selecionado a partir de fenila, naftila, uma heteroarila monocíclica ou bicíclica, cada um dos quais pode ser adicionalmente substituído por uma ou mais substituições independentes e os substituintes são como definidos como R₁;



R representa ou um átomo de hidrogênio, alquila (C₁-C₃) ou um grupo haloalquila (C₁-C₃);

R₁ e R₄ representam independentemente uma ou múltiplas substituições no anel de benzeno, e incluem um hidrogênio, halogênio, ciano, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), haloalcóxi (C₁-C₃), cicloalquila (C₁-C₃), cicloalcóxi (C₁-C₃);

R₂ sempre que presente, representa hidrogênio, halogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), halo alcóxi (C₁-C₃);

R₃, sempre que presente, representa hidrogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃);

R₅ e R₆ representam ou hidrogênio ou metila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato

que Ar é fenila, naftila, indolila, indazolila, pirrolopiridinila, benzofuranila, benzotienila ou benzimidazolila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que R é um átomo de hidrogênio, metila ou etila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que R₁ e R₄ é hidrogênio, halogênio, perhaloalquila, perhaloalcóxi, ciano, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), haloalcóxi (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃) alcóxi, alcóxi (C₁-C₃) hidróxi, cicloalquila (C₃-C₆) ou cicloalcóxi (C₃-C₆).

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que R₂, representa hidrogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), haloalcóxi (C₁-C₃).

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que R₃, representa hidrogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃).

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que R₅ e R₆ representam hidrogênio.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir do grupo a seguir:

- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-1h-indola;
- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-metoxiindola;
- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-isopropoxiindola;
- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-bromoindola;
- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-cloroindola;
- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-5-fluorindola;
- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-4-cloroindola;
- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-6-cloroindola;
- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonilindola;
- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-5-metoxiindola;
- 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-5-

isopropoxiindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-5-bromoindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-5-cloroindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-5-fluorindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-4-cloroindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metil]benzeno sulfonil-6-cloroindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metoxi]benzeno sulfonil-1h-indola;

1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-5-

metoxiindola;

1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-5-

isopropoxiindola;

1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-5-

bromoindola;

1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-5-

cloroindola;

1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-5-

fluorindola;

1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-4-

cloroindola;

1-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-metoxi]benzeno sulfonil-6-

cloroindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-fluor]benzeno sulfonilindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-3-bromoindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-metoxi]benzeno sulfonil-3-

bromoindola;

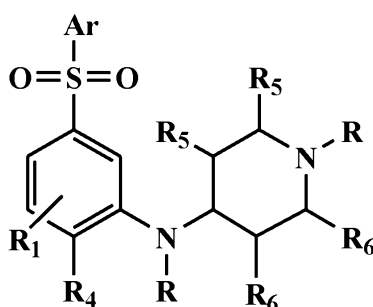
1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-3-bromo-5-fluorindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-3-bromo-4-cloroindola;

1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]benzeno sulfonilindola;

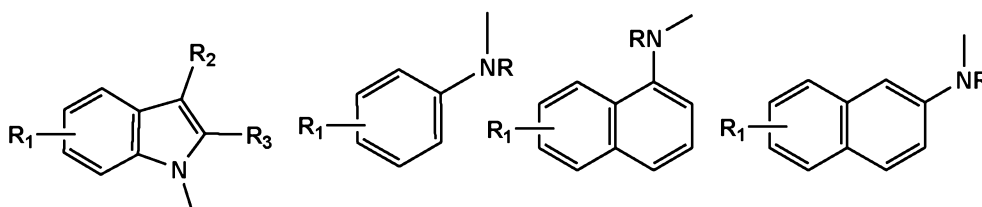
1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]benzeno sulfoni-5-metoxi-indola;
 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]benzeno sulfoni-5-fluorindola;
 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)acetamido]benzeno sulfoni-5-fluorindola;
 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)acetamido]benzeno sulfoniindola;
 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)etilamino]benzeno sulfoni-5-fluorindola;
 sal de hidrocloreto de 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzenosulfonil-
 5-fluorindola;
 sal de hidrocloreto de 1-[3-(1-metilpiperidin-4-il)amino-4-
 metoxi]benzenosulfonil-1h-indola; e a estereoisômero do mesmo; e um sal do mesmo.

9. Processo para a preparação de um composto tendo a fórmula (I)



ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, na qual:

Ar representa qualquer grupo selecionado a partir de fenila, naftila, uma heteroarila monocíclica ou bicíclica, cada um dos quais pode ser adicionalmente substituído por uma ou mais substituições independentes e os substituintes são como definidos como R₁;



R representa ou um átomo de hidrogênio, alquila (C₁-C₃) ou um grupo haloalquila (C₁-C₃);

R₁ e R₄ representam independentemente uma ou múltiplas substituições no anel de benzeno, e incluem um hidrogênio, halogênio, ciano, alquila (C₁-C₃), haloalquila

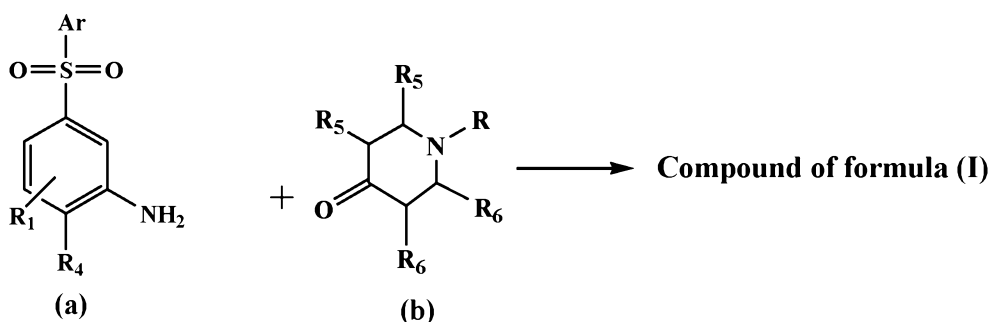
(C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), haloalcóxi (C₁-C₃), cicloalquila (C₁-C₃), cicloalcóxi (C₁-C₃);

R₂ sempre que presente, representa hidrogênio, halogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), halo alcóxi (C₁-C₃);

R₃, sempre que presente, representa hidrogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃);

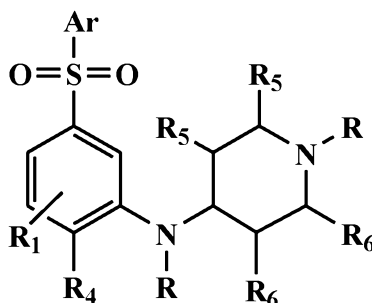
R₅ e R₆ representam ou hidrogênio ou metila

caracterizado pelo fato que compreende colocar em contato um composto de fórmula (a) aqui onde R₁, R₄ e Ar são como definidos na reivindicação 1 anterior, com um derivado de piperidona de fórmula (b):



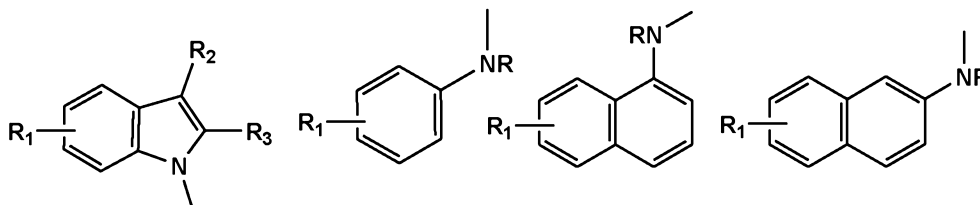
onde R₅, R₆ e R são como definidos acima por aminação redutiva usando um agente de redução adequado/catalisador na presença de um solvente inerte em temperatura ambiente por um período de 30 minutos a 72 horas para se obter o composto de fórmula (I); em que o solvente é selecionado a partir de THF, tolueno, acetona, acetato de etila, DMF, DMSO, DME, N-metilpirrolidona, metanol, etanol, propanol ou uma mistura dos mesmos, e a atmosfera inerte é mantida pelo uso de gases inertes selecionados a partir de N₂, Ar ou He.

10. Processo para a preparação de um composto tendo a fórmula (I)



ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, na qual:

Ar representa qualquer grupo selecionado a partir de fenila, naftila, uma heteroarila monocíclica ou bicíclica, cada um dos quais pode ser adicionalmente substituído por uma ou mais substituições independentes e os substituintes são como definidos como R₁;



R representa ou um átomo de hidrogênio, alquila (C₁-C₃) ou um grupo haloalquila (C₁-C₃);

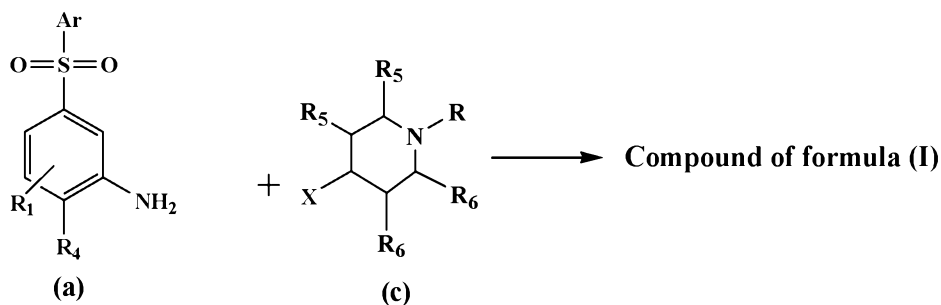
R₁ e R₄ representam independentemente uma ou múltiplas substituições no anel de benzeno, e incluem um hidrogênio, halogênio, ciano, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), haloalcóxi (C₁-C₃), cicloalquila (C₁-C₃), cicloalcóxi (C₁-C₃);

R₂ sempre que presente, representa hidrogênio, halogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃), alcóxi (C₁-C₃), halo alcóxi (C₁-C₃);

R₃, sempre que presente, representa hidrogênio, alquila (C₁-C₃), haloalquila (C₁-C₃);

R₅ e R₆ representam ou hidrogênio ou metila

caracterizado pelo fato que compreende colocar em contato um composto de fórmula (a) aqui onde R₁, R₄ e Ar são como definidos na reivindicação 1 anterior, com um haleto de piperidinila de fórmula (c):



onde R₅, R₆ e R são como definidos acima; e

X representa um átomo de halogênio tal como flúor, cloro ou iodo,

usando uma base adequada e um solvente inerte em uma temperatura de 20 °C a 150 °C por um período de 1 a 24 horas; em que o solvente é selecionado a partir de THF, tolueno, acetona, acetato de etila, DMF, DMSO, DME, N-metilpirrolidona, metanol, etanol, propanol ou uma mistura dos mesmos, e a atmosfera inerte é mantida pelo uso de gases inertes selecionados a partir de N₂, Ar ou He, e a base é selecionada a partir de K₂CO₃ ou Na₂CO₃ NaH ou misturas dos mesmos.

11. Processo de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato que opcionalmente inclui

- a. converter um composto de fórmula (I) em outro composto de fórmula (I).
- b. remover quaisquer grupos de proteção; ou
- c. formar um sal farmacologicamente aceitável ou solvato ou uma prodroga do mesmo.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato que compreende um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8.

13. Composto tendo a fórmula (I), conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

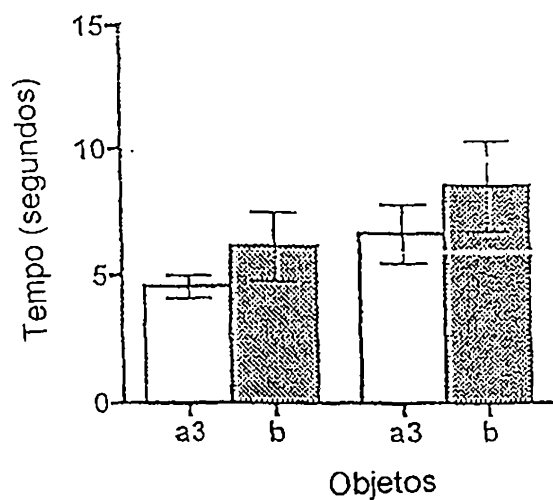


Fig. 1 - Gráfico de barras que demonstra o efeito do tratamento do exemplo 6 a 10 mg/kg por via oral no tempo de exploração de animais com novo objeto, em comparação com o grupo tratado com veículo.

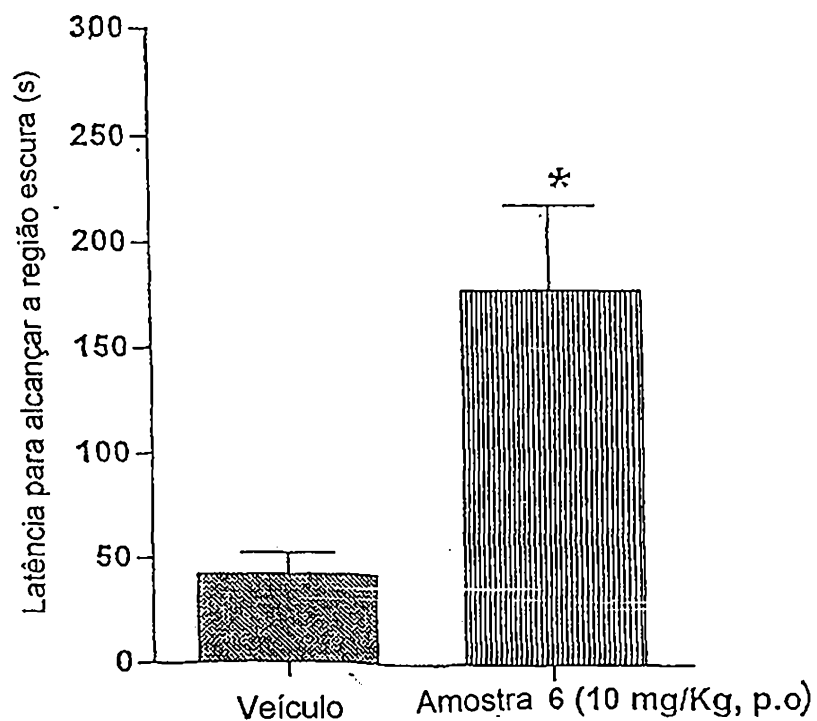


Fig. 2 - O gráfico demonstra o aumento da latência para alcançar a região escura