



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 621**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/404** (2006.01)

**C07D 209/40** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04763613 .9**

96 Fecha de presentación : **29.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1648443**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54

Título: **Derivados de 1-sulfonilindol, su preparación y su uso como ligandos de 5-HT<sub>6</sub>.**

30

Prioridad: **30.07.2003 ES 200301806**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.12.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.12.2010**

73

Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**  
**Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221**  
**08041 Barcelona, ES**

72

Inventor/es: **Mercè Vidal, Ramón;**  
**Codony Soler, Xavier y**  
**Dordal Zueras, Alberto**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

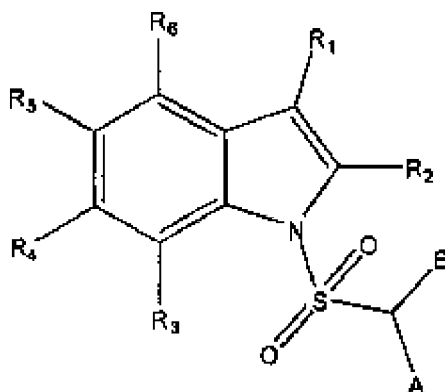
ES 2 348 621 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-sulfonilindol, su preparación y su uso como ligandos de 5-HT<sub>6</sub>.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamida, de fórmula general (Ia),



(Ia)

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato, o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o sus sales, preferentemente sus sales fisiológicamente aceptables correspondientes, o solvatos correspondientes; a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapias humanas y/o veterinarias y a las composiciones farmacéuticas que las contienen.

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden ser usados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

La superfamilia de los receptores de serotonina (5-HT) comprende 7 clases (5-HT<sub>1</sub>-5-HT<sub>7</sub>), que cubren 14 subclases humanas [D. Hoyer, *et al.*, *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419]. El receptor 5-HT<sub>6</sub> ha sido el último receptor de serotonina identificado mediante clonado molecular en ratas [F.J. Monsma, *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; M. Ruat, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 193, 268] así como en seres humanos [R. Kohen, *et al.*, *J. Neurochem.*, 1996, 66, 47]. Los compuestos con una afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> son útiles en el tratamiento de diferentes trastornos del sistema nervioso central y del sistema gastrointestinal, así como el síndrome de intestino irritable. Los compuestos con una afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> son útiles para el tratamiento de la ansiedad, la depresión y los trastornos de memoria cognitiva [M. Yoshioka, *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 861, 244; A. Bourson, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 1562; D.C. Rogers, *et al.*, *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, 1999, 127, 22P; A. Bourson, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 274, 173; A.J. Sleight, *et al.*, *Behav. Brain Res.*, 1996, 73, 245; T.A. Branchek, *et al.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 40, 319; C. Routledge, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1606]. Se ha mostrado que los antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia tienen una alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>6</sub> [B.L. Roth, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1403; C.E. Glatt, *et al.*, *Mol. Med.*, 1995, 1, 398; F.J. Mosma, *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; T. Shinkai, *et al.*, *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 88, 120]. Los compuestos con una afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> son útiles para el tratamiento de la hiperquinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención/hiperactividad) [W.D. Hirst, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1597; C. Gérard, *et al.*, *Brain Research*, 1997, 746, 207; M.R. Pranzatelli, *Drugs of Today*, 1997, 33, 379].

La solicitud de patente WO 01/32646 divulga sulfonamidas derivadas a partir de biciclos en los que cada uno de los anillos es un anillo aromático o heteroaromático de 6 miembros con actividad antagonista de receptor 5-HT<sub>6</sub>.

Además, se ha mostrado que el receptor 5-HT<sub>6</sub> juega un papel en la ingestión de alimentos [*Neuropharmacology*, 41, 2001, 210-219].

Los trastornos alimenticios, particularmente la obesidad, son un peligro serio y cada vez más frecuente para la salud de seres humanos de todas las edades, ya que estas enfermedades incrementan el riesgo de desarrollar otras enfermedades serias e incluso mortales, preferentemente diabetes y enfermedades arteriales coronarias.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, particularmente adecuados como sustancias activas en medicamentos, preferentemente en medicamentos para la regulación de receptor 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferentemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, el incremento o la reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferentemente diabetes de tipo II causada por obesidad, para la profilaxis y/o el

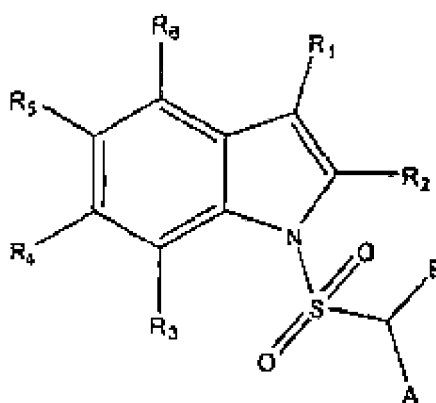
## ES 2 348 621 T3

tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferentemente síndrome de intestino irritable, para la mejora cognitiva, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, trastornos de pánico, depresión, preferentemente trastornos bipolares, trastornos de memoria cognitiva, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferentemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención/hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor de serotonina 5-HT<sub>6</sub> en seres humanos y/o en animales, preferentemente en mamíferos, más preferentemente en seres humanos.

Se ha encontrado que los derivados de 1-sulfonilindol de fórmula general (Ia) descritos más adelante muestran una afinidad por el receptor de 5-HT<sub>6</sub>.

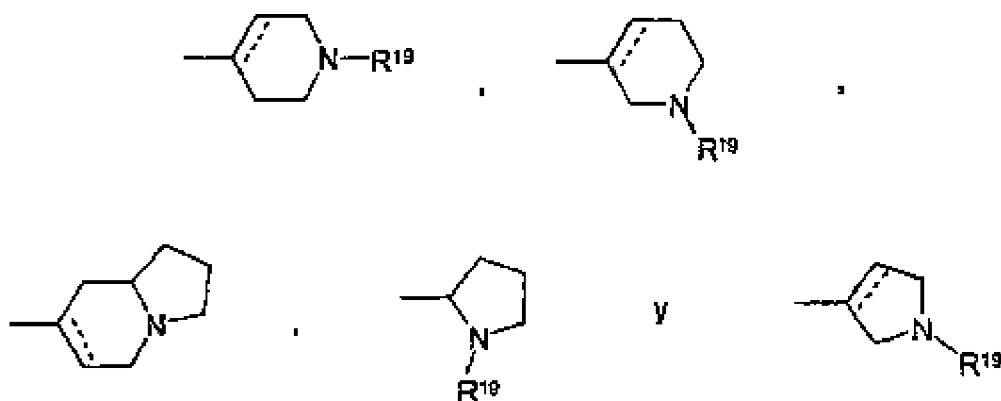
Por lo tanto, estos compuestos son adecuados para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferentemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, el incremento o la reducción de peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferentemente diabetes de tipo II causada por obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferentemente síndrome de intestino irritable, para la mejora cognitiva, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, trastornos de pánico, depresión, preferentemente trastornos bipolares, trastornos de memoria cognitiva, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferentemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención/hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor de serotonina 5-HT<sub>6</sub> en seres humanos y/o en animales, preferentemente en mamíferos, más preferentemente en seres humanos. Estos compuestos son también adecuados para la preparación de un medicamento para la mejora cognitiva.

De esta manera, un aspecto de la presente invención son los compuestos de la fórmula general (Ia),



en la que

R<sup>1</sup> representa un radical seleccionado de entre el grupo que consiste en



en las que, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional, y R<sup>19</sup> representa hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, o un radical bencilo.

## ES 2 348 621 T3

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, un radical alcoxi lineal o ramificado, un radical alquiltio lineal o ramificado, hidroxilo, trifluorometilo, un radical cicloalifático saturado o insaturado, un radical alquilcarbonilo, un fenilcarbonilo o un grupo -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno o un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituído,

o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo puente de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituído, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede ser condensado con un sistema anillo cicloalifático mono- o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituído, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro de anillo.

A y B, junto con el átomo de carbono al cual están fijados, forman un anillo, ciclohexilo opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o su sal, preferentemente su sal fisiológicamente aceptable correspondiente o su solvato correspondiente.

Si una o más de las fracciones R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan un radical alquilo, un radical alqueno o un radical alquino, que es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede ser seleccionado preferentemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos mono sustituido.

Si dicho radical fenilo es sustituido también por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede ser seleccionado, preferentemente, de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, un alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, idénticos o diferentes, se definen como R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>.

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituído

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el átomo puente de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituído, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede ser condensado con un sistema anillo cicloalifático mono- o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituído, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro de anillo.

Si R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el átomo puente de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituído, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que es sustituido por uno o más sustituyentes y/o es condensado con un sistema anillo cicloalifático mono- o bicíclico, saturado o insaturado, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede ser seleccionado, si no se define de otra manera, de entre el grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado y bencilo, más preferentemente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado y bencilo.

Si el anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos adicionales, y/o si uno o ambos anillos mono- o bicíclicos contienen uno o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden ser seleccionados preferentemente, independientemente unos de los otros, de entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferentemente el nitrógeno es seleccionado como heteroátomo.

Dicho anillo heterocíclico puede contener 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo indicado anteriormente, preferentemente, contiene 0 ó 1 heteroátomos seleccionados de entre el grupo indicado anteriormente.

Si uno de los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representa un radical alifático, lineal o ramificado, un radical alcoxi, lineal o ramificado o un radical alquiltio, lineal o ramificado, la cadena de carbono puede tener preferentemente 1-6, más preferentemente, 1-3 átomos de carbono.

## ES 2 348 621 T3

Las personas con conocimientos en la materia entienden que el término “condensado” indica que los anillos condensados comparten más de un átomo. Los términos “anulado” o “fusionado” pueden ser usados también para este tipo de enlace.

5 Los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ia) son también preferentes, en los que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno, F, Cl, Br, ciano, nitro, un radical alquilo C<sub>1-6</sub>, lineal o ramificado, un radical alqueno C<sub>2-6</sub>, lineal o ramificado, un radical alquino C<sub>2-6</sub>, lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1-6</sub>, lineal o ramificado, alquiltio C<sub>1-6</sub>, lineal o ramificado, hidroxilo, trifluorometilo, un radical cicloalifático C<sub>3-8</sub>, saturado o insaturado, un radical alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, lineal o ramificado, fenilcarbonilo o un grupo -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

10 más preferentemente R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, H, F, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> o un radical alquilo C<sub>1-2</sub> y R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>-R<sup>10</sup>, A y B se definen como anteriormente.

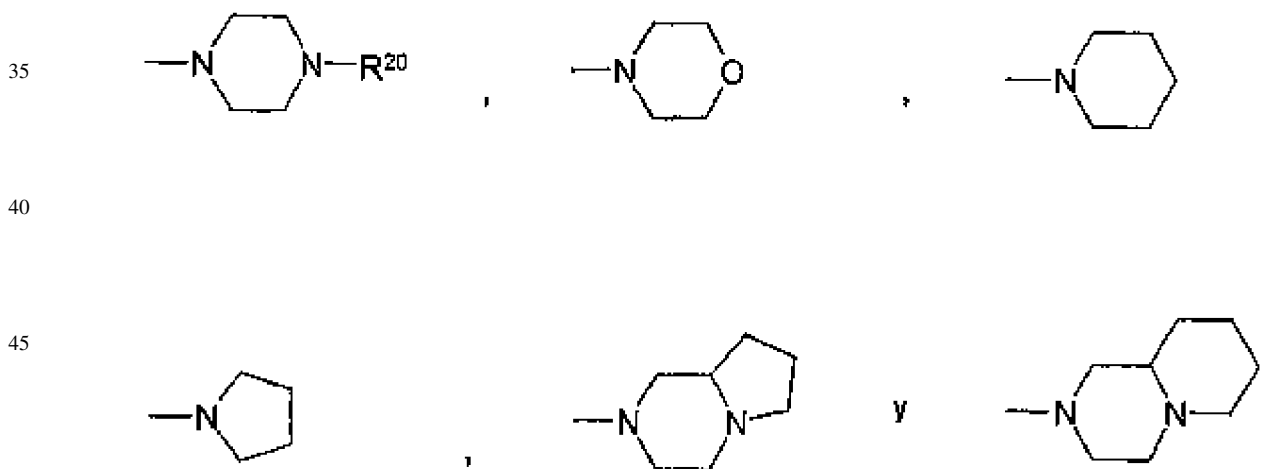
15 Además, los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ia) son también preferentes, en la que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1-C10</sub>, lineal o ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un radical alqueno C<sub>2-C10</sub>, lineal o ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido o un radical alquino C<sub>2-C10</sub>, lineal o ramificado, opcionalmente mono-sustituido o

20 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo puente de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede ser condensado con un sistema anillo cicloalifático mono- o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el que los anillos del sistema anillo son de 5, 6 ó 7 miembros y R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup>, A, B y n se definen como

25 anteriormente.

Particularmente preferentes son los derivados de sulfonamida de fórmula general (Ia), en la que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1-C10</sub>, lineal o ramificado, o

30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado de entre el grupo que consiste en



en los que R<sup>20</sup>, si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1-C6</sub>, lineal o ramificado o un radical bencilo, preferentemente hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1-C2</sub>, y R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup>, A, B y n se definen como anteriormente.

55

Los compuestos más preferentes de fórmula general (Ia) son seleccionados de entre el grupo que consiste en

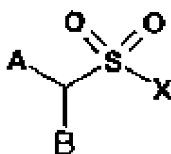
- 60 [1] 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-5-nitro-1H-indol,
- [2] 5-cloro-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1H-indol,
- [3] 5-amino-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1H-indol y
- 65 [4] clorhidrato de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolicina-7-il)-1H-indol y sus sales y solvatos correspondientes.

## ES 2 348 621 T3

La presente invención se refiere también a las sales, preferentemente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ia), preferentemente a las sales de adición de ácidos minerales, más preferentemente de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y las sales de ácidos orgánicos, más preferentemente de ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico o sus derivados, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, etc.

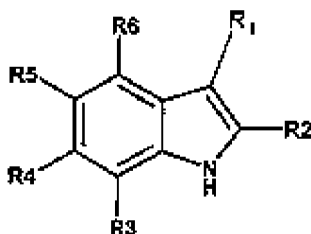
En adelante, la expresión derivados de sulfonamida de fórmula general (Ia) se refiere a uno o más compuestos de fórmula general (Ia), y opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y diastereómeros, su racemato, o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o su sal, preferentemente su sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o su solvato correspondiente.

Otro aspecto de la presente invención comprende un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de fórmula general (I), en la que  $R^1$ - $R^{10}$ , A y B tienen el significado indicado anteriormente, según el cual al menos un compuesto de fórmula general (II)



(II)

en la que A y B tienen el significado indicado anteriormente y X es un grupo saliente aceptable, preferentemente un átomo halógeno, más preferentemente, cloro, se hace reaccionar con al menos un indol sustituido de fórmula general (III)



(III)

en la que  $R^1$ - $R^6$  tienen el significado indicado anteriormente, o uno de sus derivados protegidos adecuados, y, si es necesario, los grupos protectores son eliminados con el fin de obtener el derivado de sulfonamida correspondiente de fórmula (I), que puede ser purificado y/o aislado por medio de procedimientos convencionales conocidos en la técnica anterior.

La reacción es llevada a cabo, preferentemente, en presencia de una base fuerte adecuada, por ejemplo, diisopropilamida de sodio, butil-litio, hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio en un solvente inerte, preferentemente tetrahidrofurano, hexano o dimetilformamida. Las temperaturas de reacción más adecuadas están en el intervalo de  $-100^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción comprende preferentemente de 5 minutos a 24 horas. Las condiciones más preferentes son hidruro de sodio en dimetilformamida a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ .

El derivado de sulfonamida resultante de fórmula general (I) puede ser purificado y/o aislado según los procedimientos convencionales conocidos en la técnica anterior.

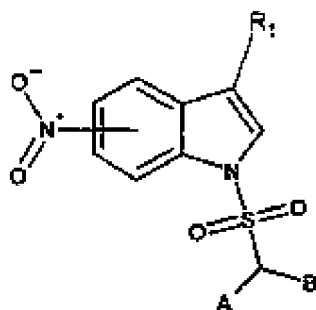
Preferentemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) pueden ser aislados evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y, si es necesario, ajustando el pH de manera que se obtenga un sólido que puede ser aislado por filtración; o los derivados de sulfonamida pueden ser extraídos con un solvente no miscible con agua, preferentemente cloroformo, y pueden ser purificados mediante cromatografía o recristalización de un solvente adecuado.

## ES 2 348 621 T3

Los compuestos de fórmula general (II) están disponibles comercialmente o pueden ser preparados según procedimientos estándar conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, mediante procedimientos similares a los descritos en la literatura [KHANNA, V.; TAMILSELVAN, P.; KALRA, S.J.S.; IQBAL, J.; *Tetrahedron* 1994, 35 (32), 5935-5938; L.N. Aristarkhova *et al.*, *J. Org. Chem. USSR*, 1970, 6, 2454-2458; E.E. Gilbert, *Synthesis*, 1969, 1,3]. Los compuestos de fórmula general (III) pueden ser preparados también según los procedimientos estándar conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, procedimientos similares a los descritos en la literatura. El agonista 5-HT<sub>1f</sub> aromático sustituido, WO9846570. Compuestos piperidina-indol que tienen afinidad 5-HT<sub>6</sub>, US 6.133.287.

Las descripciones respectivas en la literatura son incorporadas por referencia y forman parte de la divulgación.

Otro aspecto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de sulfonamida de fórmula general (I), en los que uno o más de entre R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> son reducidos a un grupo amino mediante reducción del grupo nitro de los derivados de fórmula general (IV) mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, BRATTON, L.D.; ROTH, B.D.; TRIVEDI, B.K.; UNANGST, P.C.; *J. Heterocycl Chem*, 2000, 37 (5), 1103-1108; FANGHAENEL, E.; CHTCHEGLOV, D.; *J Prakt Chem/Chem-Ztg*, 1996, 338 (8), 731-737. KUYPER, L.F.; BACCANARI, D.P.; JONES, M.L.; HUNTER, R.N.; TANSIK, R.L.; JOYNER, S.S.; BOYTOS, C.M.; RUDOLPH, S.K.; KNICK, V.; WILSON, H.R.; CADDELL, J.M.; FRIEDMAN, H.S.; *ET AL.*; *J Med Chem*, 1996, 39 (4), 892-903,



(IV)

y los otros R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, A y B tienen el significado indicado anteriormente, o uno de sus derivados protegidos adecuadamente y, si es necesario, los grupos protectores son eliminados con el fin de obtener la amina correspondiente de fórmula general (I), que puede ser purificada y/o aislada por medio de procedimientos convencionales conocidos en la técnica anterior.

Las descripciones respectivas de la literatura son incorporadas por referencia y forman parte de la divulgación.

Las sales, preferentemente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), pueden ser preparadas por medio de procedimientos convencionales conocidos en la técnica anterior, preferentemente mediante reacción con un ácido mineral, más preferentemente, mediante reacción con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido nítrico, o mediante reacción con ácidos orgánicos, más preferentemente, mediante reacción con ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico o sus derivados, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, etc., en un solvente adecuado, preferentemente, metanol, etanol, éter de dietilo, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona, y obteniendo las sales resultantes usando las técnicas usuales para la precipitación o cristalización de las sales correspondientes.

Las sales fisiológicamente aceptables preferentes de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) son las sales de adición de ácidos minerales, más preferentemente, de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido nítrico, y las sales de adición de ácidos orgánicos, más preferentemente, ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico o sus derivados, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, etc.

Los solvatos, preferentemente los solvatos fisiológicamente aceptables, más preferentemente, hidratos, de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) o las sales fisiológicamente aceptables correspondientes, pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior.

Durante algunas de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactivos adecuados usados, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas usadas. Esto puede ser llevado a cabo por medio del uso de grupos protectores convencionales, preferentemente los descritos en la literatura [Protective groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Pro-

tective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en la etapa subsiguiente adecuada mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior. Las descripciones respectivas de la literatura se incorporan por referencia y forman parte de la divulgación.

5 Si los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) se obtienen en forma de una mezcla estereoisómeros, preferentemente, enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden ser separadas por medio de procedimientos estándar conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

10 Otro aspecto de la presente invención es un medicamento que comprende al menos un derivado de 1-sulfonilindol de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato, o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o su sal fisiológicamente aceptable correspondiente o su solvato correspondiente, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

15 Este medicamento es adecuado para la regulación del receptor de 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o infección relacionado con la ingestión de alimentos, preferentemente, para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferentemente diabetes de tipo II causada por obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferentemente, síndrome de intestino irritable, para la mejora cognitiva, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, trastornos de pánico, depresión, preferentemente, trastornos bipolares, trastornos de memoria cognitiva, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferentemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención/hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor de serotonina 5-HT<sub>6</sub> en seres humanos y/o en animales, preferentemente mamíferos, más preferentemente en seres humanos.

30 Otro aspecto de la presente invención es un medicamento que comprende al menos un derivado de 1-sulfonilindol de fórmula general (Ia), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato, o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o su sal fisiológicamente aceptable correspondiente o su solvato correspondiente, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

35 Este medicamento es adecuado para la regulación del receptor de 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferentemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferentemente diabetes de tipo II causada por obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferentemente, síndrome de intestino irritable, para la mejora cognitiva, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, trastornos de pánico, depresión, preferentemente, trastornos bipolares, trastornos de memoria cognitiva, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferentemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención/hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor de serotonina 5-HT<sub>6</sub> en seres humanos y/o en animales, preferentemente mamíferos, más preferentemente en seres humanos, más adecuado para la regulación del receptor de 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferentemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferentemente diabetes de tipo II causada por obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferentemente, síndrome de intestino irritable en seres humanos y/o en animales, preferentemente mamíferos, más preferentemente en seres humanos.

55 El medicamento obtenido según la presente invención es particularmente adecuado para la administración a mamíferos, incluyendo seres humanos. El medicamento puede ser administrado preferentemente a todos los grupos de edad, concretamente, niños, adolescentes y adultos.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o su sal fisiológicamente aceptable correspondiente o su solvato correspondiente, para la fabricación de un medicamento para la regulación de receptor de 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferentemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferentemente diabetes de tipo II causada por obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferentemente, síndrome de intestino irritable, para la mejora cognitiva, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, trastornos de pánico, depresión, preferentemente, trastornos bipolares, trastor-

nos de memoria cognitiva, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferentemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención/hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor de serotonina 5-HT<sub>6</sub> en seres humanos y/o en animales, preferentemente en mamíferos, más preferentemente en seres humanos.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de la fórmula general (Ia) anterior, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato, o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o su sal fisiológicamente aceptable correspondiente o su solvato correspondiente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor de 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferentemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferentemente diabetes de tipo II causada por obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferentemente, síndrome de intestino irritable, para la mejora cognitiva, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, trastornos de pánico, depresión, preferentemente, trastornos bipolares, trastornos de memoria cognitiva, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferentemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención/hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor de serotonina 5-HT<sub>6</sub> en seres humanos y/o en animales, preferentemente en mamíferos, más preferentemente en seres humanos,

preferentemente para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor de 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferentemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferentemente diabetes de tipo II causada por obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferentemente, síndrome de intestino irritable en seres humanos y/o en animales, preferentemente en mamíferos, más preferentemente en seres humanos.

La preparación de las composiciones farmacéuticas correspondientes, así como los medicamentos formulados, puede realizarse por medio de procedimientos convencionales conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, en base a los índices de "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", Second Edition, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002)); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Second Edition, Swarbrick, J. and Boylan, J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); "Modern Pharmaceutics", Fourth Edition, Banker G.S. and Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. New York (2002), y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. and Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). Las descripciones respectivas de la literatura se incorporan como una referencia y son parte de esta divulgación.

Las composiciones farmacéuticas, así como los medicamentos formulados preparados según la presente invención pueden comprender, además de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato, o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o su sal fisiológicamente aceptable correspondiente o su solvato correspondiente, otras sustancias auxiliares convencionales conocidas en la técnica anterior, preferentemente excipientes, cargas, solventes, diluyentes, tintes, agentes de revestimiento, agentes de formación de matrices y/o aglutinantes. Tal como conocen las personas con conocimientos en la materia, la elección de las sustancias auxiliares y sus cantidades depende de la ruta de administración deseada, por ejemplo, rectal, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intranasal, oral, bucal o tópica.

Los medicamentos adecuados para la administración oral son, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas o multiparticulados, preferentemente gránulos o pelets, opcionalmente sometidos a compresión en comprimidos, cargados en cápsulas o suspendidos en soluciones, suspensiones o líquidos adecuados.

Los medicamentos adecuados para la administración parenteral, tópica o inhalatoria puede ser seleccionados preferentemente de entre el grupo que consiste en soluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles rápidamente y también sprays.

Los medicamentos adecuados para uso oral o percutáneo pueden liberar los compuestos de sulfonamida de fórmula general (I) en una manera sostenida, conociéndose, en general, la preparación de estos medicamentos de liberación sostenida en la técnica anterior.

Las formas de liberación sostenida más adecuadas, así como los materiales y los procedimientos para su preparación, son conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, a partir de los índices de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J, Hadgraft, J. and Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press, Inc., Boca Raton (1983), y por Ta-

kada, K. and Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728. Las referencias respectivas de la literatura se incorporan por referencia y forman parte de la divulgación.

El medicamento de la presente invención puede tener también al menos un recubrimiento entérico, que se disuelve según el pH. Como resultado de este recubrimiento, el medicamento puede pasar a través del estómago sin disolverse, y los compuestos de fórmula general (I) son liberados solo en el tracto intestinal. El recubrimiento entérico se disuelve preferentemente a un pH de entre 5 y 7,5. Los materiales y los procedimientos adecuados para preparar recubrimientos entéricos son también conocidos en la técnica anterior.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos comprenden del 1% al 60% en peso de uno o más derivados de sulfonamida de fórmula general (I) y del 40 al 99% en peso de uno o más excipientes.

La cantidad de la sustancia del medicamento a administrar al paciente varía según el peso del paciente, la ruta de administración, la indicación y la gravedad del trastorno. Normalmente, de 1 mg a 2 g de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I) son administrados por paciente por día. La dosis diaria total puede ser administrada al paciente en una o más dosis.

#### *Procedimientos farmacéuticos*

##### *Unión al receptor de serotonina 5HT<sub>6</sub>*

Membranas de células HEK-293 que expresan el receptor 5HT<sub>6</sub> humano recombinante fueron suministradas por Receptor Biology. La concentración de receptor en dichas membranas es de 2,18 pmol/mg de proteína y la concentración de proteína es de 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el procedimiento de B.L. Roth *et al.* [B.L. Roth, S.C. Craigo, M.S. Choudhary, A. Uluer, F.J. Monsma, Y. Shen, H.Y. Meltzer, D.R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, 1403], con ligeras modificaciones. La membrana comercial es diluida (dilución 1:40) con el tampón de unión: Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 0,5 mM (pH 7,4). El radioligando usado es [<sup>3</sup>H]-LSD a una concentración de 2,7 nM, siendo el volumen final de 200 μl. La incubación empieza añadiendo 100 μl de la suspensión de membrana (≈22,9 μg de proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. La incubación finaliza mediante filtración rápida en una célula Harvester Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca comercial Schleicher & Schuell GF 3362, pre-tratados con una solución de polietilimina al 0,5%. Los filtros son lavados tres veces con tres mililitros de tampón Tris HCl 50 mM, pH 7,4. Los filtros son transferidos a viales y se añaden 5 ml un cóctel de centelleo líquido de Ecoscint H. a cada vial. Se deja que los viales se equilibren durante varias horas previamente a su contaje en un contador de centelleo 1414 Wallac Winspectral. La unión no específica se determina en presencia de 100 μM de serotonina. Los ensayos se realizaron por triplicado. Las constantes de inhibición (K<sub>i</sub>, nM) se calculan mediante análisis de regresión no lineal usando el programa EBDA/LIGAND [Munson and Rodbard, Analytical Biochemistry, 1980, 107, 220].

##### *Mediciones de ingestión de alimentos (modelos de comportamiento)*

Se usan ratas W macho (200-270 g) de Harlan, S.A. Las ratas son aclimatadas a los alojamientos durante al menos 5 días previamente a ser sometidas a cualquier experimento. Durante este periodo, los animales son alojados (en grupos de cinco) en jaulas transparentes y con alimento abundante. Los animales son adaptados a alojamientos individuales al menos 24 horas antes de los ensayos.

El efecto agudo de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) usados experimentalmente sobre la ingestión de alimentos en ratas en condiciones de ayuno se determina como sigue:

Las ratas son mantenidas en condiciones de ayuno durante 23 horas en sus jaulas individuales de origen. Después de este periodo, las ratas son tratadas oral o intraperitonealmente con una composición que comprende un derivado de sulfonamida de la fórmula general (I) o una composición correspondiente (vehículo) sin dicho derivado de sulfonamida. Inmediatamente después de esto, la rata se deja con alimento pre-pesado; la ingestión de alimentos acumulada es medida después de 1, 2, 4 y 6 horas.

Dicho procedimiento de medición de la ingestión de alimentos es divulgada también en la literatura (Kask *et al.*, European Journal of Pharmacology 414 (2001), 215-224, and Turnbull *et al.*, Diabetes, Vol. 51, August, 2002). Las partes respectivas de las descripciones se incorporan a la presente memoria como referencia, y forman parte de la divulgación.

La preparación de nuevos compuestos según la invención es indicada en los ejemplos siguientes. Se describen la afinidad para el receptor de serotonina 5HT<sub>6</sub>, así como las fórmulas galénicas aplicables a los compuestos de la invención. Los ejemplos indicados a continuación se proporcionan como un ejemplo ilustrativo.

**Ejemplos**

## Ejemplo 1

5 *Preparación de 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-5-nitro-1H-indol*

468 mg (9,8 mmol) de 50% de hidruro de sodio en aceite fueron añadidos a 0°C a una solución de 1,0 g (3,9 mmol) de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-5-nitro-1H-indol en 50 ml de dimetilformamida anhidra, y la mezcla se dejó agitando durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 2,14 g de cloruro de ciclohexanosulfonilo, y la agitación se continuó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y se evaporó hasta la sequedad. El crudo resultante fue tratado con bicarbonato sódico y fue extraído con cloroformo. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y fue evaporada hasta la sequedad; el sólido resultante fue purificado mediante cromatografía, obteniendo 900 mg (57%) de 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-5-nitro-1H-indol como un sólido amarillo.

15

## Ejemplo 2

20 *5-cloro-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1H-indol*

900 mg (74%) del compuesto indicado fueron obtenidos a partir de 770 mg (3,12 mMol) de 5-cloro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1H-indol y 1,7 g (9,36 mmol) de cloruro de ciclohexanosulfonilo por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, como un sólido amarillo.

25

## Ejemplo 3

30 *5-amino-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1H-indol*

200 mg de 50% de Pd/C con una humedad del 5% fueron añadidos a una solución de 403 mg (1 mmol) de 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-5-nitro-1H-indol en 200 ml de etanol. La suspensión resultante fue hidrogenada a 172,37 kPa (25 psi) de sobrepresión durante 20 horas. A continuación, el catalizador fue filtrado y evaporado para el secado. El crudo resultante fue purificado mediante cromatografía y 150 mg (40%) del compuesto indicado fueron obtenidos como una crema sólida.

35

## Ejemplo 4

40 *Preparación de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolicina-7-il)-1H-indol*

1,95 g (78%) de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolicina-7-il)-1H-indol fueron obtenidos como un aceite a partir de 1,6 g (6,25 mmol) de 5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8<sup>a</sup>-hexahidro-indolicina-7-il)-1H-indol y 3,42 g (18,76 mmol) de cloruro de ciclohexanosulfonilo por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 1. A continuación, 2 ml de una solución etanol/HCl 6N fueron añadidos a una solución de 1,95 g (4,85 mmol) de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolicina-7-il)-1H-indol en 20 ml de etanol, precipitando un sólido que fue recristalizado a partir de etanol, obteniendo 1,5 g (71%) del compuesto indicado como un sólido blanco.

45

Los rendimientos son indicativos y no se realizó ningún esfuerzo para mejorarlos.

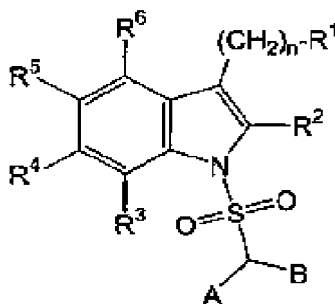
El punto de fusión y los datos espectroscópicos para identificar algunos de los compuestos de la presente invención se indican en la siguiente tabla.

50

55

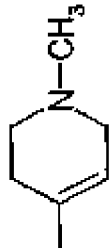
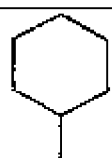
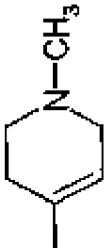
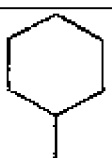
60

65


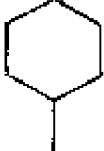
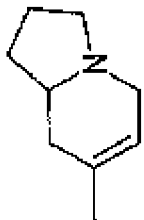
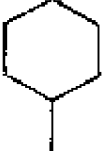


ES 2 348 621 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	n	B	Sal	pf °C	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz), δ (solvente)
1		H	H	H	NO <sub>2</sub>	H	O		-	155-160	3433, 2938, 2859, 1522, 1371, 1340, 1158, 1126, 988, 612.	1,00-1,90 (m, 10H); 2,56 (s, 3H); 2,68 (m, 2H); 2,98 (m,2H);3,47 (m, 2H); 3,78 (m, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 8,08 (d, 1H, J=9,2 Hz); 8,26 (dd, 1H, J=9,2 Hz, J'=1,9 Hz); 8,69 (d, 1H, J=1,8 Hz), (DMSO-d6)
2		H	H	H	Cl	H	O		-	88-90	3433, 2941, 2858, 2787, 1447, 1364, 1158, 1128, 1116, 614, 557.	1,00-1,90 (m, 10H); 2,41 (s, 3H); 2,55 (m, 2H); 2,67 (m,2H);3,15 (m, 3H); 6,18 (m, 1H); 7,27 (dd, 1H, J=8,9 Hz, J'=2,0 Hz); 7,32 (s, 1H); 7,79 (d,1H,J=2,0 Hz); 7,82 (d, 1H, J=1,8 Hz), (CDCl <sub>3</sub> )

(Cont.)

Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	n	B	Sal	pf °C	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz), δ (solvente)
3		H	H	H	NH <sub>2</sub>	H	O		-	75 (descom- posición)	3376, 2937, 2857, 2784, 1455, 1363, 1342, 1158, 1127, 987, 617, 565.	1,00-1,90 (m, 10H); 2,40 (s, 3H); 2,54 (m, 2H); 2,66 (m,2H); 3,13 (m, 3H); 6,16 (m, 1H); 6,71 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=2,4 Hz); 7,09 (d, 1H, J=2,2 Hz); 7,23 (s, 1H); 7,67 (d, 1H, J=8,8 Hz), (CDCl <sub>3</sub> )
4		H	H	H	F	H	O		HCl	263 (descom- posición)	3424, 2941, 2499, 2451, 1466, 1445, 1371, 1348, 1188, 1157, 1127, 649, 619.	1,18(m,3H);1,38 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,73 (m, 5H); 2,01 (m 2H); 2,31 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 3,09 (m, 2H); 3,44(m,1H);3,68 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 6,39 (s, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,90 (dd, 1H, J=9,0 Hz, J'=4,6 Hz); (DMSO-d6)

## ES 2 348 621 T3

### Información farmacéutica

La unión de los nuevos compuestos de fórmula general (I) al receptor 5-HT<sub>6</sub> fue determinada tal como se ha descrito anteriormente.

Los resultados de la unión de algunos de los compuestos de la presente invención se indican en la tabla siguiente:

TABLA

Ejemplo	% de inhibición 10 <sup>-6</sup> M	K <sub>i</sub> (nM)
1	59,8 ± 3,0	
2		98,2
3		55,1
4		191

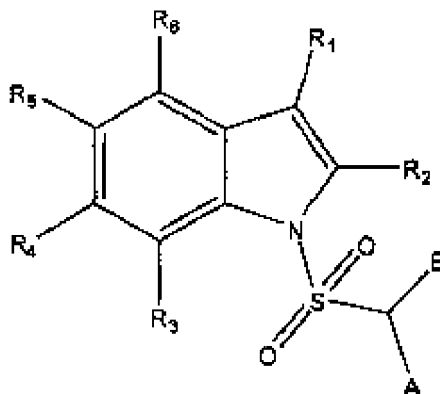
La posología diaria en la medicina humana está comprendida entre 1 miligramo y 2 gramos de producto medicinal, que puede ser administrado en una o en varias dosis. Las composiciones son preparadas bajo formas que son compatibles con la ruta de administración usada, preferentemente comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, supositorios, soluciones o suspensiones. Estas composiciones son preparadas por medio de procedimientos conocidos y comprenden del 1 al 60% en peso de la sustancia de medicamento (compuesto de la fórmula general I), y del 40 al 99% en peso del vehículo farmacéutico adecuado compatible con la sustancia de medicamento y la forma física de la composición usada. La fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención se proporciona a modo de ejemplo:

Ejemplo de fórmula por comprimido:

Ejemplo 1	5 mg
Lactosa	60 mg
Celulosa microcristalina	25 mg
Povidona K 90	5 mg
Almidón pre-gelatinizado	3 mg
Dióxido de sílica coloidal	1 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Peso total por comprimido	100 mg

## REIVINDICACIONES

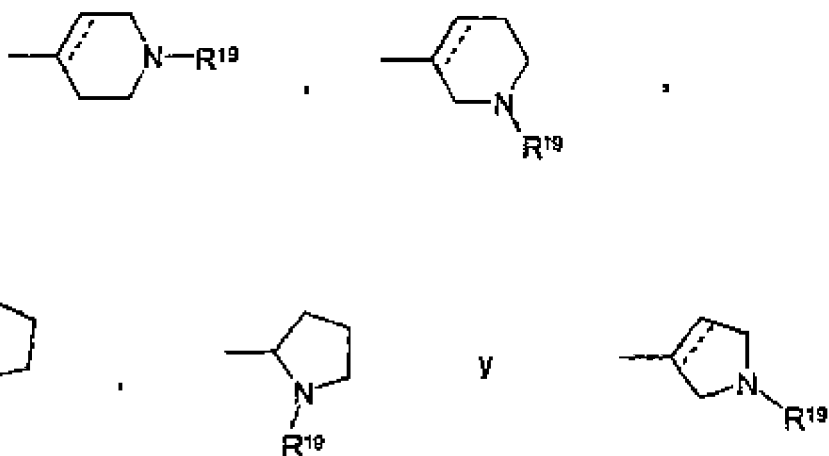
1. Compuestos de sulfonamida de fórmula general (Ia),



(Ia)

en la que

R<sup>1</sup> representa un radical seleccionado de entre el grupo que consiste en



en las que, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional, y R<sup>19</sup> representa hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, o un radical bencilo,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, un radical alcoxi, lineal o ramificado, un radical alquiltio, lineal o ramificado, hidroxilo, trifluorometilo, un radical cicloalifático, saturado o insaturado, un radical alquilcarbonilo, un fenilcarbonilo o un grupo -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno o un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido,

o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo puente de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede ser condensado con un sistema anillo cicloalifático mono- o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro de anillo,

## ES 2 348 621 T3

A y B, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo ciclohexilo, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros en cualquier relación de mezclado, o su sal o su solvato correspondiente.

5  
2. Los compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R<sup>19</sup> representa hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

10  
3. Los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizados** porque están en forma de uno de sus enantiómeros o diastereómeros.

4. Los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque están en forma de una mezcla de al menos dos de sus enantiómeros o diastereómeros.

15  
5. Los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque están en forma de su sal fisiológicamente aceptable correspondiente.

20  
6. Los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, F, Cl, Br, ciano, nitro, un radical alquilo C<sub>1-6</sub>, lineal o ramificado, un radical alqueno C<sub>2-6</sub>, lineal o ramificado, un radical alquino C<sub>2-6</sub>, lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1-6</sub>, lineal o ramificado, alquilo C<sub>1-6</sub>, lineal o ramificado, hidroxilo, trifluorometilo, un radical cicloalifático C<sub>3-8</sub>, saturado o insaturado, un radical alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, lineal o ramificado, fenilcarbonilo o un grupo -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

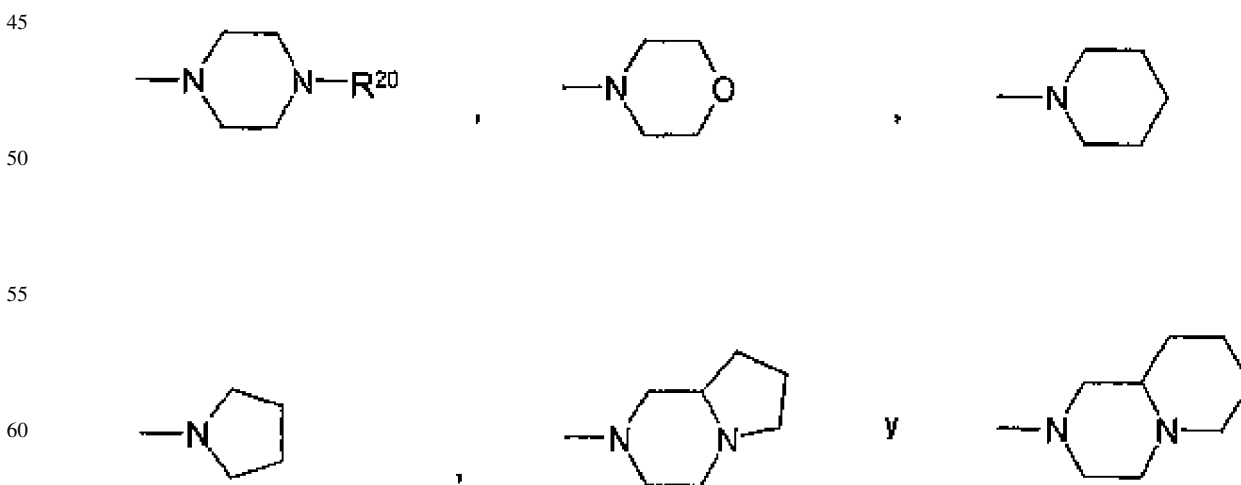
25  
7. Los compuestos según la reivindicación 6, **caracterizados** porque R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, H, F, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> o un radical alquilo C<sub>1-2</sub>.

30  
8. Los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, lineal o ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un radical alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, lineal o ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido o un radical alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, lineal o ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido o

35  
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo puente de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede ser condensado con un sistema anillo cicloalifático mono- o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el que los anillos del sistema anillo son de 5, 6 ó 7 miembros.

40  
9. Los compuestos según la reivindicación 8, **caracterizados** porque R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno o radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, lineal o ramificado, o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado de entre el grupo que consiste en



en el que R<sup>20</sup>, si está presente, es hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, o un radical bencilo.

## ES 2 348 621 T3

10. Los compuestos según la reivindicación 9, **caracterizados** porque  $R^{20}$ , si está presente, es hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_2$ .

11. Los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-10, **caracterizados** porque el compuesto es seleccionado de entre el grupo que consiste en:

[9] 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-5-nitro-1H-indol,

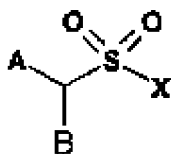
[2] 5-cloro-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1H-indol,

[3] 5-amino-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1H-indol y

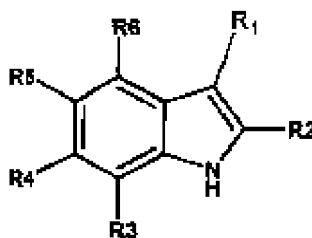
[4] clorhidrato de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizina-7-il)-1H-indol

y sus sales y solvatos correspondientes.

12. Un procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque al menos un compuesto de fórmula general (II), o uno de sus derivados protegido adecuadamente



en la que A y B tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y X es un grupo saliente aceptable, se hace reaccionar con al menos un indol sustituido de fórmula general (III)



en la que  $R^1-R^6$  tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o uno de los derivados protegido adecuadamente, y, si es necesario, los grupos protectores son eliminados.

13. Un procedimiento según la reivindicación 12, **caracterizado** porque X es un átomo halógeno.

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado** porque X es cloro.

15. Un procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) según una o más de las reivindicaciones 1-11, en la que uno o más sustituyentes  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  o  $R^6$  representan un grupo nitro, **caracterizado** porque un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) correspondiente es reducido a un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) correspondiente, en la que uno o más sustituyentes  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  o  $R^6$  representan un grupo amino.

16. Un procedimiento de preparación de las sales de los compuestos de fórmula general (Ia) según una o más de las reivindicaciones 1-11, que consiste en hacer reaccionar al menos un compuesto de la fórmula general (Ia) con un ácido mineral o un ácido orgánico en un solvente adecuado.

## ES 2 348 621 T3

17. Un procedimiento según la reivindicación 16 de preparación de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ia).
18. Un medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y opcionalmente uno o más excipientes farmacológicamente aceptables.
19. Un medicamento según la reivindicación 18, para la regulación del receptor 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, para la mejora cognitiva, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, trastornos de pánico, depresión, trastornos de memoria cognitiva, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención/hiperactividad).
20. Un medicamento según la reivindicación 19, en el que el trastorno o la enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos es seleccionada de entre el grupo que consiste en la regulación del apetito y el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
21. Un medicamento según la reivindicación 19, en el que la diabetes de tipo II es diabetes de tipo II causada por obesidad.
22. Un medicamento según la reivindicación 19, en el que el trastorno del tracto gastrointestinal es síndrome de intestino irritable.
23. Un medicamento según la reivindicación 19, en el que el trastorno es un trastorno bipolar.
24. Un medicamento según la reivindicación 19, en el que el trastorno neurodegenerativo es seleccionado de entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple.
25. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT<sub>6</sub>.
26. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos.
27. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la regulación del apetito.
28. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
29. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad.
30. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la bulimia.
31. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la anorexia.
32. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la caquexia.
33. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina).
34. El uso de al menos un compuesto según la reivindicación 33, en el que la diabetes de tipo II es diabetes de tipo II causada por obesidad.
35. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal.
36. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

## ES 2 348 621 T3

37. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la ansiedad.

5 38. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión.

39. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos bipolares.

10 40. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de memoria cognitiva.

15 41. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de procesos de demencia senil.

42. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20 43. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

44. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

25 45. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple.

30 46. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de demencias en las que predomina un déficit cognitivo.

47. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis.

35 48. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la hiperquinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención/hiperactividad).

40 49. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

50. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esquizofrenia.

45 51. El uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la mejora cognitiva.

50

55

60

65