

(11) Número de Publicação: **PT 1587788 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 209/30 (2006.01) **A61K 31/454** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.09.11	(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2002.09.17 US 411239 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.10.26	(72) Inventor(es): ANN MARIE MADERA US ROBERT JAMES WEIKERT US
(45) Data e BPI da concessão: 2007.05.16 061/2007	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

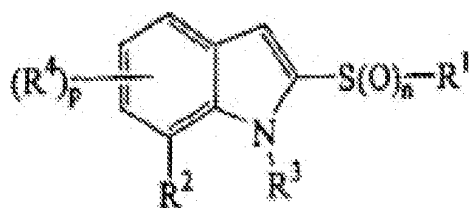
(54) Epígrafe: **"INDOLES 2,7-SUBSTITUÍDOS E A SUA UTILIZAÇÃO COMO MODULADORES DE 5-HT6"**

(57) Resumo:

RESUMO

"INDOLES 2,7-SUBSTITUÍDOS E A SUA UTILIZAÇÃO COMO MODULADORES DE 5-HT₆"

A presente invenção fornece um composto da fórmula I : um sal farmacologicamente aceitável ou um seu pró-fármaco, em que R, R², R³, R⁴, e n são aqueles aqui definidos. A presente invenção também fornece composições que compreendem, métodos de utilização, e métodos para preparar o Composto da Fórmula I.



DESCRIÇÃO

"INDOLES 2,7-SUBSTITUÍDOS E A SUA UTILIZAÇÃO COMO MODULADORES DE 5-HT6"

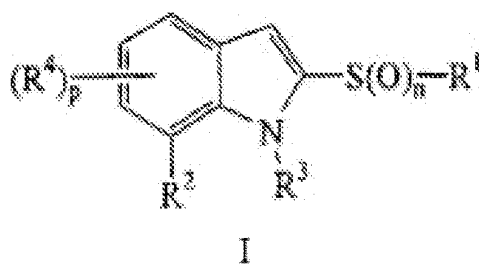
Esta invenção refere-se a índoles 2,7-substituídos, e a composições associadas, métodos para utilização como agentes terapêuticos, e métodos para a sua preparação.

As acções do neurotransmissor de 5-hidroxitriptamina 5-HT como um neurotransmissor de modulação principal no cérebro, são mediadas através de um número de famílias de receptores denominadas 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, e 5-HT7. Baseado em um nível elevado do ~~MAA~~ do receptor 5-HT6 no cérebro, foi afirmado que o receptor de 5-HT6 pode desempenhar um papel na patologia e no tratamento de desordens do sistema nervoso central. Em particular, os ligandos selectivos de 5-HT6 foram identificados como potencialmente úteis no tratamento de certas desordens do GNS tais como a doença de Parkinson, doença de Huntington, ansiedade, depressão, depressão maníaca, psicoses, epilepsia, desordens compulsórias obsessivas, enxaqueca, doença de Alzheimer (aumento da memória cognitiva), desordens do sono, desordens de alimentação tais como a anorexia e a bulimia, ataques de pânico, desordem da hiperactividade do défice de atenção (ADHD), desordem do ~~defice~~ de atenção (ADD), retirada do abuso de drogas tais como a cocaína, o etanol, a nicotina e as benzodiazepinas, esquizofrenia, e também as desordens associadas com o trauma espinal e/ou pós-traumático ~~tal~~ como a hidrocefalia. ~~Também~~ se espera que tais compostos sejam de

utilização no tratamento de certas desordens gastrintestinais (GI) tais como a desordem de intestino funcional. Ver por exemplo, E. L. Roth et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, páginas 1403-14120, D. R. Sibley et al., *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320-327, A. J. Sleight et al., *Neurotransmission*, 1995, 11, 1-5, e A. J. Sleight et al., *Serotonin ID Resenrch Alert*, 1997, 2 (3), 115-8. Os antagonistas de 5-HT₆ também foram identificados como compostos potencialmente úteis para o tratamento da obesidade. Ver por exemplo, Bentley et al., *Br. J. Pharmac.* 1999, Suplemento 126; Bently et al., *J. Psychopharmacol.* 1997, Suplemento A64: 255; Wooley et al., *Neuropharmacology* 2001, 41: 210-129; e o documento WO 02/098878.

Enquanto alguns moduladores de 5-HT₆ foram revelados, continua a haver uma necessidade de compostos que sejam Úteis para modular o 5-HT₆.

Um objectivo da presente invenção é (i) Um composto da fórmula:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,
em que

n é 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R² é arilo opcionalmente substituído ou heteroarilo

opcionalmente substituído;

R^2 é um heterociclilo opcionalmente substituído;

R^3 é hidrogénio, alquilo, ou $-C(=O)-R^5$, em que R^5 é alquilo, alcóxilo, arilo, ou arilóxilo; e cada R^4 é independentemente hidrogénio, hidróxilo, ciano, alquilo, alcóxilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidróxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquil-amino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino ou metileno-dióxido; de um modo preferido R^4 é hidrogénio, alquilo, alcóxilo, halo, ou haloalquilo.

Os objectivos adicionais da presente invenção são:

(ii) O composto de (i),

em que

n é 2;

R^1 é arilo opcionalmente substituído;

R^2 é um heterociclilo opcionalmente substituído;

R^3 é hidrogénio e

R^4 é hidrogénio.

i.iii. O composto de i, em que R é piperazin-1-il ou piperidin-4-il que é opcionalmente substituído com alquilo.

(iv) O composto de (iii), em que R^2 é piperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, N-metilo de piperidin-4-il ou piperidin-4-il.

(v) O composto de (ii), em que R^1 é fenilo opcionalmente

substituído ou tienilo opcionalmente substituído.

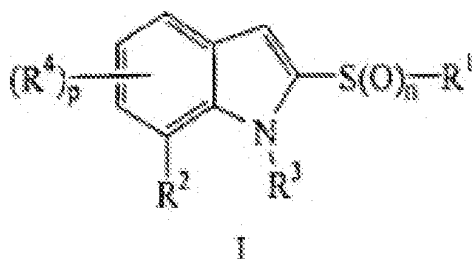
(vi) O composto de (v), em que R' é tien-2-il ou fenilo que é opcionalmente substituído com alquilo, halo ou haloalquilo.

(vii) 3 composto de (ri), em que R¹ é fenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-bromofenilo.

(viii) Os compostos de (ii), que são:

2-Benzenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indole,
2-benzenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indole,
2-(2,3-dicloro-benzenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indole,
2-(2,3-dicloro-benzenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-
1H-indole,
2-(2-fluoro-benzenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indole,
2-benzenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indole,
2-benzenosulfonil-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indole,
7-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-
benzenosulfonil)-1H-indole,
7-piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-benzenosulfonil)-1H-
indole,
2-(3-bromo-benzenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-
indole, 2-(3-bromo-benzenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-
indole.

(ix) Um processo para produzir um indole 2-substituído da fórmula:



em que n é 0, 1 ou 2;

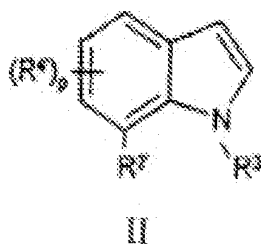
p é 1 ou 2;

R^2 é arilo opcionalmente substituído ou heteroarilo opcionalmente substituído;

R^3 é um heterociclílo opcionalmente substituído;

R^4 é hidrogénio, alquilo, ou $-C(=O)-R^5$, em que R^5 é alquilo, alcoxilo, arilo, ou ariloxilr; e cada R^6 é independentemente hidrogénio, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilo(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-amino ou metilenodioxilo; de um modo preferido R^4 é hidrogénio, alquilo, alcoxilo, halo, ou haloalquilo;

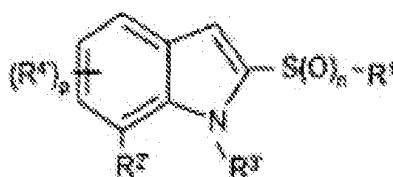
O referido processo compreende fazer contactar um indole substituído da fórmula:



em que R^2 é um heterociclilo opcionalmente substituído, opcionalmente protegido com um grupo de protecção; $R^{3'}$ é alquilo ou $-C(=O)-R^5$; cada R^4 é independentemente hidrogénio, hidroxilo, ciano, alquilo, alcóxilo, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilo(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-amino ou metilenodioxilo; de um modo preferido $R^{4'}$ é hidrogénio, alquilo, alcóxilo, halo, ou haloalquilo, opcionalmente protegido com um grupo de protecção,

- (a) com uma base para produzir um indole desprotonado; e
- (b) fazer contactar o indole desprotonado com um agente de sulfonilação da fórmula:

$Y-SO_2-R^1$, em que Y é haleto, ou um agente dissulfito da fórmula: $R^1-S-S-R^1$ para produzir o indole 2-substituído da fórmula:



III

Em que a definição de substituintes é descrita em cima;

- (c) opcionalmente a oxidação de enxofre com um agente de oxidação; e
- (d) opcionalmente remover o grupo de protecção para

produzir o indole 2-substituído de fórmula I.

(x) O processo de (ix), em que Y é flúor.

(xi) Uma composição que compreende:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I de (i) a (viii); e

(b) um portador farmaceuticamente aceitável.

(xii) Utilização de um ou vários compostos de (i) a (viii) para a fabricação de um para tratamento ou prevenção de um estado de doença que é aliviado por agonistas de 5HT₆.

(xiii) Utilização de (xii), em que o estado de doença compreende desordens do CNS.

(xiv) Utilização de (xiii), em que o estado de doença compreende psicoses, esquizofrenia, depressões maníacas, desordens neurológicas, desordens de memória, desordem do défice de atenção, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer e doença de Huntington.

(xv) Utilização de (xii), em que o estado de doença compreende desordens do tracto gastrintestinal.

(xvi) Utilização de (xii), em que o estado de doença compreende a obesidade.

A menos que afirmado de outra maneira, os termos seguintes usados nesta Aplicação, incluindo a especificação e as

reivindicações, têm as definições dadas a seguir. Deve ser observado que, como usado na especificação e nos reivindicações anexas, as formas singulares "a", "um", "o" incluem referentes plurais a menos que o contexto claramente dite de outra maneira,

"Agonista" refere-se a um composto que aumenta a actividade de um outro composto ou local de receptor.

"Alquilo" significa a fracção de hidrocarboneto saturada linear ou ramificada, que consiste somente de átomos de carbono e de hidrogénio, que têm de um a doze, de um modo preferido de um a quatro, átomos de carbono. Os exemplos de grupos de alquilo incluem, mas não são limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutiio, sec-butiio, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, e os semelhantes.

"Alcoxilo" refere-se a uma fracção da fórmula $-OR^a$ em que R^a é alquilo como definido aqui.

"Antagonista" refere-se a um composto que diminui ou previne a acção de outro composto ou local de receptor.

"Arilo" significa uma fracção de hidrocarboneto aromática cíclica monovalente que consiste de um anel aromático mono ou bicíclico. O grupo de arilo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três, de um modo preferido um ou dois, substituintes, em que cada substituinte é independentemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo,

arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil (aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquil-carbonilo(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-amino ou metilenodioxilo a não ser que especificamente indicado de outra maneira. Os substituintes preferidos são alquilo, alcoxilo, halo, ou haloalquilo. Os exemplos de fracções de arilo incluem, mas não são limitados a, fenilo opcionalmente substituído e naftilo opcionalmente substituído, e os semelhantes.

"Ariloxilo" refere-se a uma fracção da fórmula $-OR^a$ em que R^a é arilo como definido aqui.

"Cicloaiquilo" significa uma fracção carbocíclica saturada monovalente que consiste de anéis mono ou bicíclicos. O cicloaiquilo pode ser opcionalmente substituído com um ou vários substituintes, em que cada substituinte é independentemente hidroxilo, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, ou diaquilamino a menos que indicado especificamente de outra maneira. Os exemplos de fracções de cicloalquilo incluem, mas não são limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, e os semelhantes.

"Estado de doença" significa qualquer doença, condição, sintoma, ou indicação.

Os termos "halo", "haletos", e "halogêneos" são usados de modo passível de mudança aqui e referem-se a um flúor, cloro, bromo, ou iodo substituintes, de um modo preferido flúor ou bromo.

"Haloalquilo" significa alquilo como definido aqui no qual um ou vários hidrogénios foram substituídos com halogéneo igual ou diferente. Os haloalquilos exemplares incluem $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoroalquilo (por exemplo, $-\text{CF}_3$), e os semelhantes.

"Heteroarilo" significa uma fracção mono, bi, ou tri-cíclica aromática monovalente de 5 a 12 átomos de anel que contém um, dois, três, ou quatro heteroátomos de anel seleccionados a partir de N, O, ou S, sendo os átomos de anel remanescentes C. O anel de heteroarilo é opcionalmente substituído independentemente com um ou vários substituintes, de um modo preferido com um ou dois substituintes, seleccionados a partir de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquil-amino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonil-amino, alquilcarbonilo(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquil-sulfonilamino ou metilenodioxilo a não ser que especificamente indicado de outra maneira. Os substituintes preferidos são alquilo, alcoxilo, haloalquilo, ou halo. Mais especificamente o termo heteroarilo inclui, mas não é limitado a, piridilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benztiofenilo, dibenzofurano, e benzodiazepin-2-one-5-il, e os semelhantes.

"Heterociclilo" significa uma fracção saturada monovalente, que consiste de um a três anéis, que Incorpora um, dois, ou três heteroátomos (escolhidos a partir de azoto, oxigénio ou enxofre). O anel de hererociclilo é opcionalmente substituído independentemente com um ou vários substituintes, de um modo preferido com um ou dois substituintes, seleccionada partir de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarboniio, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsuifonilo, amino, alquilamino, dialquil-amino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonil-amino, alquilcarbonilo(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquil-sulfonilamino ou metilenodioxilo a não ser que especificamente indicado de outra maneira. Os substituintes preferidos são alquilo, alcoxilo, haloalquilo, ou halo. Mais especificamente o termo heterociclilo inclui, mas não é limitado a, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetra-hidropiraniilo, azitidinilo, e os semelhantes.

"Grupo de partida" significa o grupo com o significado convencionalmente associado com ele na química orgânica sintética, isto é, um átomo ou grupo com capacidade de deslocamento em condições de reacção de substituição. Deve ser apreciado que um determinado grupo de partida depende das condições de reacção incluindo o átomo ao qual o grupo de partida está ligado. Por exemplo, os grupos de partida para os compostos de sulfonilo incluem, mas não são limitados a, halogénio, sulfonatos, e os semelhantes.

"Modulador" significa uma molécula que interage com um

objectivo. As interacções incluem, mas não são limitadas a, agonista, antagonista, e os semelhantes, como definido aqui.

"Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou a circunstância posteriormente descritos podem mas não têm de ocorrer, e que a descrição inclui exemplos em que o evento ou a circunstância ocorrem e exemplos nos quais não ocorrem.

"Solvente orgânico inerte" ou "solvente inerte" significa que o solvente é inerte nas condições da reacção que é descrita em conjunção com isso, incluindo por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, N,N-dimetilformamida, clorofórmio, cloreto de metileno ou diclorometano, dicloroetano, ~~éter~~ éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, cetona de etilo de metilo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, e os semelhantes. A menos que especificado ao contrário, os solventes usados nas reacções da presente invenção são solventes inertes.

"Farmaceuticamente aceitável" significa que o qual é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica, e nem biologicamente nem de outra maneira indesejável e inclui que o qual é aceitável para a utilização farmacêutica humana bem como veterinária.

"Os sais farmaceuticamente aceitáveis" de um composto significam os sais que são farmaceuticamente aceitáveis, como definido aqui, e isto possui a actividade farmacológica desejada do composto progenitor. Tais sais incluem:

os sais de adição ácidos formados com ~~ácidos~~ inorgânicos tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o ácido nítrico, o ácido fosfórico, e os semelhantes; ou formados com ácidos orgânicos tais como o ácido acético, o ácido benzenisulfônico, o ácido benzóico, o ácido canforsulfônico, ácido cítrico, ácido etanosulfônico, ácido fumárico, ácido gluco-heptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido ~~hidroxinaftólico~~, ácido 2-hidroxietanosulfônico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanesulfônico, ácido mucônico, ácido 2-naftalonesulfônico, ácido propiônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenisulfônico, ácido trifluoroacético, ácido ~~trimetilacético~~, e os semelhantes; ou

os sais formados quando um próton ácido presente no composto progenitor seja substituído quer por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal de álcali, um íon alcalino terroso, ou um íon de alumínio; ou se coordena com uma base orgânica ou inorgânica. As bases orgânicas aceitáveis incluem dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, e os semelhantes. As bases inorgânicas aceitáveis incluem o hidróxido de alumínio, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de potássio, o carbonato de sódio e o hidróxido de sódio.

Os ~~sais~~ farmacologicamente aceitáveis preferidos são os sais formados a partir do ácido acético, ácido clorídrico, ~~ácido~~ sulfúrico, ácido metanosulfônico, ácido ~~maleico~~, ácido ~~fosfórico~~, ácido tartárico, ácido cítrico, sódio, potássio, cálcio, zinco, e magnésio.

Deve ser entendido que todas as referências aos sais farmaceuticamente aceitáveis incluem formas de adição de solventes (solvatos) ou formas de cristais (polimorfos) como definido aqui, do mesmo sal de adição ácido.

"Profármaco" ou "pró-fármaco" significa uma forma farmacologicamente inactiva de um composto o qual deve ser metabolizado *in vivo*, por exemplo, através de fluidos ou enzimas biológicos, por um sujeito depois da administração numa forma farmacologicamente activa do composto para produzir o efeito farmacológico desejado. O profármaco pode ser metabolizado antes da absorção, durante a absorção, depois da absorção, ou local específico. Embora o metabolismo ocorra para muitos compostos principalmente no fígado, quase todos os outros tecidos e órgãos, especialmente o pulmão, são capazes de executar graus variados do metabolismo. As formas de profármaco de compostos podem ser utilizadas, por exemplo, para melhorar a biocapacidade, melhorar a aceitabilidade do sujeito tal como por mascarar ou reduzir as características desagradáveis tais como o gosto amargo ou a irritabilidade gastrintestinal, a solubilidade alterada tal como para a utilização intravenosa, prover uma libertação ou distribuição sustentada ou prolongada, melhorar a facilidade da formulação, ou fornecer a libertação específica do composto ao local. A referência a um composto aqui inclui as formas de profármaco de um composto.

"Grupo protector" ou "grupo de protecção" significa o grupo que selectivamente bloqueia um local reactivo num composto multifuncional tal que uma reacção química possa ser executada selectivamente em outro local reactivo desprotegido

no significado convencionalmente associado com ele na química sintética. Certos processos desta invenção contam com os grupos protectores para bloquear os átomos de oxigénio e/ou de azoto reactivos presentes nos reagentes. Por exemplo, os termos "grupo de amino-protecção" e "grupo de protecção de azoto" são usados de modo passível de mudança aqui e referem-se aqueles grupos orgânicos destinados a proteger o átomo de azoto contra reacções indesejáveis durante os procedimentos sintéticos. Os grupos de protecção de azoto exemplares incluem, mas não são limitados a, trifluoroacetilo, acetamida, benzilo (Bn), benziloxycarbonilo (carbobenziloxilo, CBZ), p-metoxibenziloxycarbonilo, p-nitrobenziloxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (BOC), e os semelhantes. Semelhantemente o termo " grupo de protecção de hidroxilo" refere-se aqueles grupos orgânicos destinados a proteger o átomo de oxigénio de um grupo de hidroxilo contra reacções indesejáveis durante os procedimentos sintéticos. Os grupo de protecção de hidroxilo exemplares incluem, mas não são limitados a grupos de benzilo, sililo, tetra-hidropiraniilo, ésteres, e os semelhantes. O especialista na técnica saberá como escolher um grupo para a facilidade da remoção e para a capacidade de resistir às reacções seguintes.

"Solvatos" significa formas de adições de solventes que contêm quantidades quer estequimétricas ou não estequimétricas do solvente. Alguns compostos têm uma tendência para apanhar uma proporção molar fixa de moléculas de solventes no estado sólido cristalino, formando assim um solvato. Se o solvente for a água o solvato formado é um hidrato, quando o solvente é o álcool, o solvato formado é um

alcooolato. Os hiaratos são formados pela combinação de uma ou várias moléculas de água com uma das substâncias nas quais a água conserva o seu estado molecular como H_2O , sendo tal combinação capaz de formar um ou vários hidratos.

"Sujeito" significa mamíferos e não mamíferos. Os mamíferos significam qualquer membro da classe dos mamíferos incluindo, mas não limitados a, seres humanos; os primatas não humanos tais como os chimpanzés e outros macacos e espécies de macacos; animais de quintas tais como gado, cavalos, ovelhas, cabras, e porcos; animais domésticos tais como coelhos, cães, e gatos; animais de laboratório incluindo os roedores, tais como os ratos, murganhos, e os porcos de Guiné; e os semelhantes. Os exemplos de não mamíferos incluem, mas não são limitados a, pássaros, e os semelhantes. O termo "sujeito" não denota uma idade ou sexo particulares.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de um composto que, quando administrado a um sujeito para tratar um estado de doença, é suficiente para efectuar tal tratamento para o estado de doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" vai variar dependendo do composto, do estado de doença a ser tratado, da gravidade ou da doença tratada, da idade e da saúde relativa do sujeito, da via e da forma da administração, do juízo do médico assistente ou veterinário assistente, e de outros factores.

Os termos "os definidos em cima" e "os definidos aqui" quando referidos a uma variável incorporam pela referência a 'Larga definição da variável bem como as definições preferidas, mais preferidas e as mais preferidas, se algumas houver.

"Tratar" ou "tratamento" de um estado de doença inclui:

(i) a prevenção do estado de doença, isto é fazer com que os sintomas clínicos do estado de doença não se desenvolvam num sujeito que pode estar exposto a ou predisposto ao estado de doença, mas ainda não experimenta ou apresenta sintomas do estado de doença.

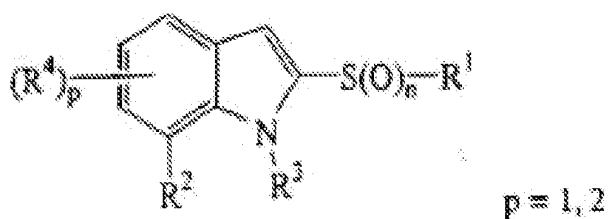
(ii) a inibição do estado de doença, isto é, a interrupção do desenvolvimento do estado de doença ou dos seus sintomas clínicos, ou

(iii) o alívio do estado de doença, isto é, causar uma regressão temporária ou permanente do estado de doença ou dos seus sintomas clínicos.

Os termos "tratar", "contactar" e "reagir" quando referidos a uma reacção química significam adicionar ou misturar dois ou mais reagentes sob condições apropriadas para produzir o produto indicado e/ou desejado. Deve ser apreciado que a reacção que produz o produto indicado e/ou desejado pode não resultar necessariamente directamente da combinação de dois reagentes os quais foram inicialmente adicionados, isto é, podem ser um ou mais intermediários os quais são produzidos na mistura a qual em último caso leva à formação do produto indicado e/ou desejado.

Em geral, a nomenclatura usada nesta Aplicação é baseada no AUTONOME v.4.0 um sistema computadorizado do Instituto Beilstein para a geração da nomenclatura sistemática de IUPAC.

Num aspecto, a presente invenção fornece um composto da fórmula:



I

um sal farmaceuticamente aceitável ou um seu profármaco,
em que

n é 0, 1 ou 2; de um modo preferido n é 2;

p é 1 ou 2, de um modo preferido p é 1;

R^1 é arilo ou heteroarilo;

R^2 é heterocíclico;

R^3 é hidrogénio, alquilo, ou $-C(=O)-R^4$, em que R^4 é alquilo, alcoxilo, arilo, ou ariioxilo; e

Cada R^4 é independentemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquil-amino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonil-amino, alquilcarbonilo(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonil- amino ou metilenodioxilo; de um modo preferido R^4 é hidrogénio, alquilo, alcoxilo, halo, ou haloalquilo.

Deve ser entendido que o âmbito desta invenção abrange não só os vários isómeros os quais podem existir, mas também as várias misturas de isómeros os quais podem ser formadas. Além

disso, o âmbito da present-e invenção também abrange solvatos e sais de Compostos de fórmula I.

De um modo preferido, R é tienilo ou fenilo o qual pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste de alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, $-\text{CO}_2\text{-R}^*$, $-\text{NR}^*\text{R}^*$, $-\text{NR}^*\text{-C(=O)-R}^*$, em que R^* é alquilo ou arilo, e R^* é hidrogénio ou alquilo, e uma sua mistura. De um modo mais preferido, R^1 é tien-2-il, fenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-trifluoro-metilfenilo, ou 3-bromofenilo.

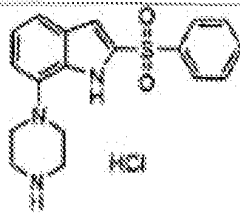
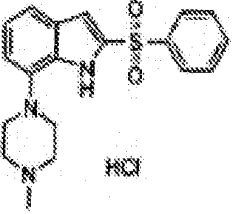
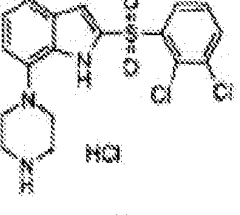
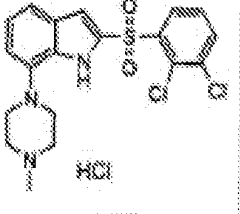
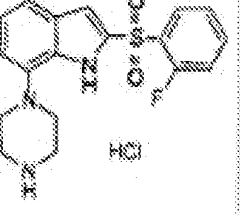
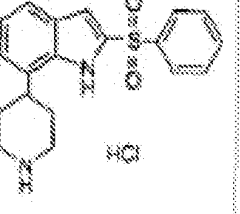
De um modo preferido, R^2 é piperazinilo ou piperidinilo opcionalmente substituído. De um modo mais preferido R é piperazin-1-il ou piperidin-4-il opcionalmente substituído. De um modo ainda mais preferido R é piperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 3,5-dimetilpiperazin-1-il, N-metilpiperidin-4-il ou piperidin-4-il. Numa forma de realização particular, R^2 é 4-metilpiperazin-1-il.

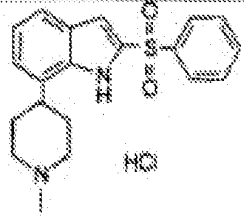
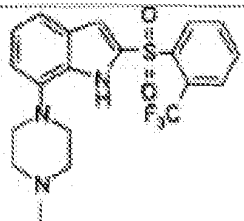
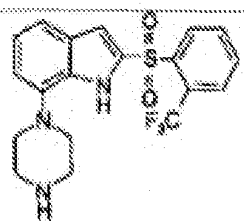
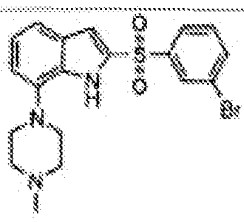
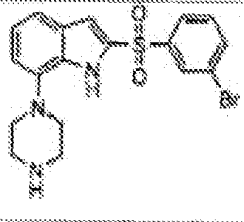
De um modo preferido, R^3 é hidrogénio ou metilo.

Ainda adicionalmente, as combinações dos grupos preferidos aqui descritos vão formar outras formas de realização preferidas. Por exemplo, numa forma de realização particularmente preferida R^1 é fenilo, n é 2, R^2 é piperazin-1-il, R^3 é hidrogénio ou metilo, e R^4 é hidrogénio. Desta maneira, uma variedade de compostos preferidos são realizados na presente invenção.

Alguns dos Compostos representativos da fórmula I são mostrados na Tabela 1 a seguir:

Tabela 1. Compostos Representativos de Fórmula I:

No.	Nome	Estrutura	M+H	Exemplo
1	2-Benzenosulfonil-7-piperazin-1-il-18-indole		342	1
2	2-Benzenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-18-indole		356	2
3	2-(2,3-Dicloro-benzenosulfonil)-7-piperazin-1-il-18-indole		410	1
4	2-(2,3-Dicloro-benzenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-18-indole		424	2
5	2-(2-Fluoro-benzenosulfonil)-7-piperazin-1-il-18-indole		360	1
6	2-Benzenosulfonil-7-piperidin-4-il-18-indole		336	3

7	2-Benzenosulfonil-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indole		333	4
8	7-(4-Etil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-benzenosulfonil)-1H-indole		424	4
9	7-Piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-benzenosulfonil)-1H-indole		419	3
10	2-(3-Bromo-benzenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indole		435	4
11	2-(3-Bromo-benzenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indole		421	3

Um outro aspecto da presente invenção fornece uma composição que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto da Fórmula I e um portador farmacêuticamente aceitável.

Um outro aspecto da presente invenção fornece um método para produzir o Composto da Fórmula I.

Os compostos da presente invenção podem ser feitos por uma variedade de métodos representados nos esquemas de reacção sintéticos ilustrativos mostrados e descritos a seguir.

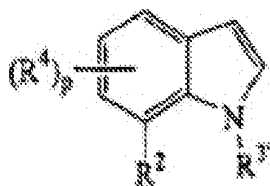
Os materiais de partida e os reagentes usados para preparar estes compostos geralmente são disponíveis quer por fornecedores comerciais, tais como a firma Aldrich Chemical Co, ou são preparados por métodos conhecidos dos especialistas na técnica seguindo procedimentos designados em referências tais como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nova Iorque, 1991, Volumes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Editores Elsevier Science, 1989, Volumes 1-5 e Suplementos; e *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nova Iorque, 1991, Volumes 1-40. Os esquemas de reacção sintéticos seguintes são simplesmente ilustrativos de alguns métodos pelos quais os compostos da presente invenção podem ser sintetizados, e várias modificações a estes esquemas de reacção sintéticos podem ser feitas e serão sugeridas a um especialista na técnica que se referiu a divulgação contida nesta Aplicação.

Os materiais de partida e os intermediários dos esquemas de reacção sintéticos podem ser isolados e purificados se desejado usando técnicas convencionais, incluindo mas não limitados a: filtração, destilação, cristalização, cromatografia, e semelhantes. Tais materiais podem ser caracterizados usando métodos convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

A menos que especificado ao contrário, as reacções aqui descritas de um modo preferido são conduzidas sob uma

atmosfera inerte a pressão atmosférica numa variação de temperatura de reacção de cerca de -78°C a cerca de 150°C , de um modo mais preferido de cerca de 0°C a cerca de 125°C , e de um modo mais preferido e convenientemente a cerca da temperatura ambiente (ou ambiente), por exemplo, a cerca de 20°C .

Numa forma de realização, os Compostos de Fórmula I, estão preparados por se desprotonar um indole substituído da fórmula:



II

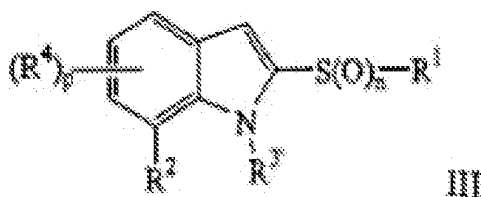
com uma base e adicionando um agente de sulfonilação da fórmula: $\text{Y-SO}_2\text{-R}^3$, em que R^1 , R^2 , e R^3 são os definidos aqui, R^3 é alquilo ou $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^3$, em que R^3 é aquele definido aqui, e Y é um grupo de partida, de um modo preferido haleto, e de um modo mais preferido fluoreto. Deve ser apreciado que quando R^2 e/ou R^1 têm um ou vários protões acídicos (relativamente à base usada), deve ser protegido com um grupo de protecção apropriado. Os grupos de protecção convenientes de tais protões acídicos são bem conhecidos de um especialista na técnica e dependem da natureza do protão acídico, por exemplo, se ele é um protão de amino ou um protão de hidroxilo, etc.

A base deve ser suficientemente forte para desprotonar principalmente a posição 2 do sistema de anel de indole. Tais bases são bem conhecidas de um especialista na técnica e incluem compostos organometálicos tais como organolítios, por exemplo, o *tert*-butilítio, e reagentes de Grignard, por exemplo, o haleto de *tert*-butilmagnésio. Geralmente, a reacção de desprotonação é conduzida a uma temperatura de cerca de 0 °C ou abaixo, de um modo preferido de cerca de -40 °C ou abaixo, e de um modo mais preferido de cerca de -70 °C ou abaixo. Tipicamente, a reacção de desprotonação é conduzida a cerca de -75°C.

O agente de sulfonilação conveniente inclui haletos de arilsulfonilo, por exemplo, fluoretos de arilsulfonilo. Os fluoretos de arilsulfonilo podem ser rapidamente preparados a partir dos cloretos de arilsulfonilo correspondentes pelo tratamento com uma fonte de fluoreto, tal como o fluoreto de potássio ou outros compostos de fluoreto metálicos convenientes. A conversão do cloreto de arilsulfonilo no seu derivado de fluoreto correspondente envolve tipicamente a reacção do cloreto de arilsulfonilo com o fluoreto de potássio num solvente orgânico inerte, tal como 1,4-dioxano. A reacção é geralmente executada em condições de refluxo durante um período de cerca de 1 a cerca de 48 horas, tipicamente cerca de 24 horas. Geralmente, o excesso de fluoreto de potássio é usado na reacção, a qual pode ser rapidamente removida durante um processo de trabalho por se lavar com água. O fluoreto de arilsulfonilo é tipicamente usado sem purificação adicional.

Alternativamente, os Compostos da Fórmula I também podem ser

preparados por se fazer reagir o grupo de indole desprotonado com um reagente de dissulfeto da fórmula: $R^1-S-S-R^1$ para produzir um tioéter da fórmula:



em que p , R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os definidos aqui. Tipicamente, o reagente de dissulfeto é adicionado à indole desprotonada a mesma temperatura na qual a base é adicionada. A mistura de reacção é depois agitada naquela temperatura desde poucos minutos a algumas horas, tipicamente de cerca de 1 a 2 horas, e deixada a aquecer gradualmente a temperatura ambiente.

O composto de tioéter da Fórmula III pode ser oxidado usando um agente de oxidação para produzir um sulfóxido e/ou uma sulfona correspondente. Os agentes de oxidação convenientes incluem o ácido *meta*-cloroperbenzóico (MCPBA), periodatos, Oxone®, Sem como outros agentes de oxidação de enxofre conhecidos de um especialista na técnica. Por exemplo, o tioéter III pode ser feito reagir com MCPBA por se combinarem os dois reagentes a cerca de 0 °C num solvente Inerte, tal como o diclorometano, e agitando a mistura à temperatura ambiente durante algumas horas. O excesso de MCPBA é tipicamente removido por se lavar com uma solução aquosa, de um modo preferido um aquosa básica. Qualquer oxidação indesejada ao átomo de azoto pode ser reduzida se extinguir o produto bruto com um composto de fosfina, tal como a

trifenilfosfina;

Quando o grupo de R^1 ou de R^2 que contém um grupo de protecção, ou quando R^3 é um grupo de protecção, tal grupo de protecção pode ser removido depois da sinrese que usa condições de reacção convencionalmente conhecidas de um especialista na técnica. Ver, por exemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1999, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

Os detalhes mais específicos para a produção de Compostos da Fórmula I são descritos na secção de Exemplos.

Os compostos da invenção têm a afinidade ao receptor de 5-HT6 selectiva e são úteis no tratamento de certas desordens do CNS, tais como a doença de Parkinson, a doença de Huntington, ansiedade, depressão, depressão maníaca, psicose, epilepsia, desordens compulsivas obsessivas, enxaqueca, a doença de Alzheimer (aumento da memória cognitiva), desordens do sono, desordens de alimentação tais como a anorexia e a bulimia, ataques de pânico, desordem da hiperactividade do défice de atenção (ADHD), a desordem do défice de atenção (ADD), pela retirada do abuso de drogas tais como a cocaína, o etanol, a nicotina e as benzodiazepinas, a esquizofrenia, e também as desordens associadas com o trauma espinal e/ou o dano pós-traumático tal como a hidrocefalia. Além do mais, os compostos da presente invenção são também úteis no tratamento de certas desordens de GI (gastrointestinais), tais como a desordem de intestino funcional.

A farmacologia dos compostos desta invenção foi determinada por procedimentos reconhecidos da técnica. As técnicas in vitro para determinar as afinidades dos compostos de teste no receptor de 5-HT₆ em ligação de radioligandos e ensaios funcionais são descritos nos Exemplos 6-8.

A presente invenção inclui composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto da presente invenção, ou um isômero individual, a mistura de isômeros racêmicos ou não racêmicos ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, em conjunto com pelo menos um portador farmacêuticamente aceitável, e opcionalmente outros ingredientes profiláticos e/ou terapêuticos.

Em geral, os compostos da presente invenção serão administrados numa quantidade terapeuticamente eficaz por qualquer dos modos de administração aceites para agentes que servem utilidades semelhantes. As variações de dosagem convenientes são tipicamente de 1-500 mg diariamente, de um modo preferido de 1-100 mg diariamente, e de um modo mais preferido de 1-30 mg diariamente, dependendo de factores numerosos tais como a gravidade da doença a ser tratada, a Idade e a saúde relativa do sujeito, a potência do composto usado, a via e a forma da administração, a indicação em direcção à qual a administração é dirigida, e as preferências e a experiência do médico assistente envolvidos. Um dos especialistas vulgares na técnica para tratar tais doenças será capaz, sem uma experimentação excessiva e na sequência sobre o conhecimento pessoal e a revelação desta Aplicação, apurar uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da presente invenção de uma dada **doença**.

Em geral, os compostos da presente invenção serão administrados como formulações farmacêuticas incluindo aquelas convenientes para administração oral (incluindo bucal a sub-lingual, rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, ou parentérica (incluindo intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutânea e intravenosa) ou numa forma conveniente para a administração por inalação ou injeção. A maneira de administração preferida é geralmente a oral utilizando um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustada de acordo com o grau da alergia.

As formulações farmacêuticas a serem administradas de acordo com o presente regime de dosagem podem ser proporcionais com a variedade de dosagem diária desejada a ser empregue. As composições farmacêuticas podem ser empregues como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas cheias, semisólidos, pós, formulações de libertação sustentada, ou líquidos tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas cheias para uso oral; ou na forma de supositórios para administração rectal ou vaginal; ou na forma de soluções injectáveis estériles para uso parentérico. As formulações que contêm cerca de um (1) miligrama de ingrediente activo ou, mais largamente, cerca de 0,01 a cerca de cem (100) miligramas, por comprimido, são formas de dosagem de unidade representativas convenientemente convenientes.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados numa grande variedade de formas de dosagem de administração. As composições farmacêuticas e as formas de dosagem podem compreender um composto ou compostos da presente invenção ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis como componente activo. Os portadores farmacêuticamente aceitáveis podem ser quer sólidos ou líquidos. As preparações em forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, hóstias, supositórios e grânulos dispersáveis. Um portador sólido pode ser uma ou mais substâncias as quais também podem actuar como diluentes, agentes de sabor, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, conservantes, agentes de desintegração de comprimido ou um material de encapsulação. Nos pós, o portador geralmente é um sólido finamente dividido o qual é uma mistura com o ingrediente activo finamente dividido. Nos comprimidos, o componente activo geralmente é misturado com o portador que tem a capacidade de ligação necessária em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados. Os pós e os comprimidos contêm de um modo preferido de cerca de um (1) a cerca de setenta (70) por cento do composto activo. Os compostos adequados incluem, mas não são limitados a carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacante, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de baixa fusão, manteiga de cacau e os semelhantes. O termo "preparação" é entendido como incluindo a formulação do composto activo com material de encapsulação como portador, fornecendo uma cápsula na qual o composto activo, com ou sem portador, é rodeado por um portador, o qual está em associação com ele. Semelhantemente, as hóstias e os losangos estão incluídos. Os comprimidos, pós, cápsulas,

pílulas, ~~hóstias~~, e losangos podem estar como formas sólidas adequadas para a administração oral.

Outras formas adequadas para a administração oral incluem as preparações em forma líquida incluindo emulsões, xaropes, elixires, soluções aquosas, suspensões aquosas, ou preparações em forma sólida, as quais são entendidas para serem convertidas imediatamente antes da utilização em preparações em forma líquida. As emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em soluções de propileno glicol aquosas ou podem conter agentes de emulsificação, por exemplo, tais como lecitina, mono-oleato de sorbitano, ou acácia. As soluções aquosas podem ser preparadas por se dissolver o componente activo em água e se adicionarem corantes, agentes de sabor, estabilizadores, e agentes de espessamento. As suspensões aquosas podem ser preparadas por se dispersar o componente activo finamente dividido em água com material viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e outros agentes de suspensão bem conhecidos. As preparações em forma sólida incluem soluções, suspensões, e emulsões, podem conter em adição ao componente activo, corantes, agentes de sabor, estabilizadores, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes de solubilização, e os semelhantes.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração parentérica (por exemplo, por injeção, por exemplo, por injeção de bolo ou infusão contínua) e podem ser apresentados em forma de dose unitária em ampolas, seringas pré-cheias, infusão de volume pequeno ou em

recipientes de multi-dose com um conservante adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos aquosos ou oleosos, por exemplo, soluções em polietileno glicol aquosas. Os exemplos de portadores, diluentes, solventes ou veículos não aquosos ou oleosos incluem propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais (por exemplo azeite) e ésteres orgânicos injectáveis (por exemplo, oleato de etilo), e podem conter agentes formulatórios, tais como agentes de conservação, humidificação, emulsificação ou suspensão, estabilização e/ou dispersão. Alternativamente o ingrediente activo pode estar na forma de pó, obtido por isolamento asséptico, de sólido estéril ou por liofilização de solução para constituição antes da utilização com um veículo adequado, por exemplo, água livre de pirogénio, esterilizada.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração tópica à epiderme como unguentos, cremes ou loções, ou como um emplastro transdérmico. Os unguentos e os cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes de espessamento e/ou gelificação adequados. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e em geral também vão conter um ou mais agentes de emulsificação, agentes de estabilização, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes de espessamento, ou agentes de coloração. As formulações adequadas para a administração tópica na boca incluem losangos que compreendem agentes activos numa base de sabor, usualmente a sacarose e a acácia ou o tragacante; as pastilhas compreendem o ingrediente activo numa base inerte tal como a gelatina e a glicerina ou a sacarose e a acácia; e líquidos para

a higiene bucal que compreendem um ingrediente activo num portador líquido adequado.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para a administração como supositórios. Uma cera de fusão baixa, tal como uma mistura de glicéridos de ácido gordo ou de manteiga de cacau é primeiramente fundida e o componente activo é homogeneamente disperso, por exemplo, por agitação. A mistura homogénea fundida é depois vertida em moldes de tamanho conveniente, deixados a arrefecer, e a solidificar.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para a administração vaginal. Pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou pulverizadores que contêm em adição ao ingrediente activo tais portadores como são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para a administração nasal. As soluções ou as suspensões são aplicadas directamente á cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo, com um conta-gotas, pipeta ou pulverizador. As formulações podem ser fornecidas numa forma singular ou de multi-dose. No último caso de um conta-gotas ou pipeta, isto pode ser conseguido pelo paciente administrar um volume apropriado, pré-determinado de uma solução ou suspensão. No caso de um pulverizador, isto pode ser conseguido por exemplo por meio de uma bomba de pulverização de atomização de medição.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para a administração de aerossol, particularmente para o tracto

respiratório incluindo a administração intranasal. O composto geralmente vai ter um tamanho de partícula pequeno, por exemplo da ordem de cinco (5) micrones ou menos. Um tal tamanho de partícula pode ser obtido por meios conhecidos na técnica, por exemplo por micronização. O ingrediente activo é fornecido numa embalagem pressurizada com um propelente adequado tal como um clorofluorocarbono (CFC), por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou diclorotetrafluoroetano, ou dióxido de carbono ou outro gás conveniente. O aerossol pode também conter convenientemente um agente tensioactivo tal como a lecitina. A dose de fármaco pode ser controlada por uma válvula de medição. Alternativamente os ingredientes activos podem ser fornecidos numa forma de um pó seco, por exemplo uma mistura de pó do composto numa base de pó adequada tal como lactose, amido, derivados de amido tais como celulose de hidroxipropilmetilo e polivinilpirrolidona (PVP). O portador de pó vai formar um gel na cavidade nasal. A composição de pó pode ser apresentada na forma de dose unitária por exemplo em cápsulas ou em cartuchos de por exemplo, embalagens de gelatina ou de ampolas a partir das quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

Quando desejado, as formulações podem ser preparadas com revestimentos entéricos adaptados para a administração de libertação sustentada ou controlada do ingrediente activo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser formulados em dispositivos de Libertação de fármaco de forma transdérmica ou subcutânea. Estes sistemas de libertação são vantajosos quando a libertação sustentada dos compostos é necessária e quando o paciente concorda com o regime de tratamento é crucial. Os compostos em sistemas de libertação

transdérmica estão frequentemente ligados a um suporte sólido adesivo à pele. O composto de interesse também pode ser combinado com um intensificador de penetração, por exemplo, (1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona) de azona. Os sistemas de distribuição de libertação sustentada são inseridos subcutaneamente na camada sub-dérmica por cirurgia ou injeção. Os implantes sub-dermicos encapsulam o composto numa membrana solúvel de lípido, por exemplo, borracha de silicone, ou um polímero biodegradável, por exemplo, o ácido poliláctico.

As preparações farmacêuticas estão de um modo preferido em formas de dosagem unitárias. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias que contêm quantidades apropriadas do componente activo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas de preparação, tais como comprimidos, capsulas, e pós embalados em pequenos frascos ou ampolas. Também a forma de dosagem unitária pode ser a própria cápsula, comprimido, hóstia, ou losango, ou pode ser o número apropriado de qualquer destas em forma embalada.

Outros portadores farmacêuticas convenientes e as suas formulações são descritas em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edição, Easton, Pensilvânia. As formulações farmacêuticas representativas que contêm um composto da presente invenção são descritas nos Exemplos 6-12.

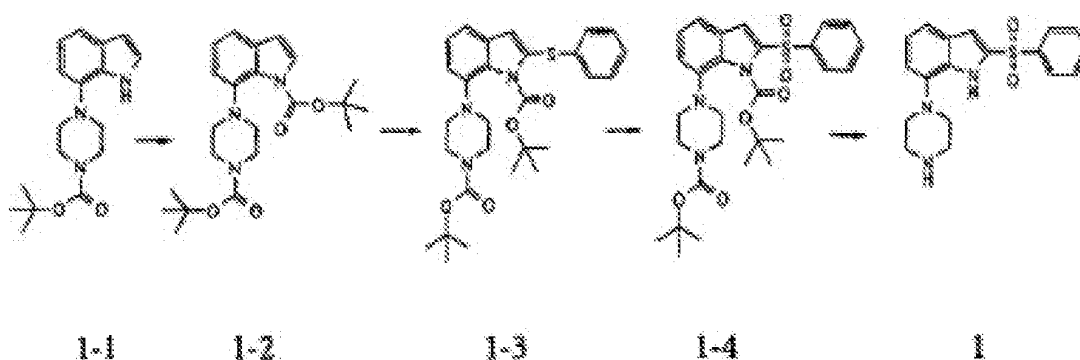
EXEMPLOS

As preparações e as exemplos seguintes são dados para permitir aos especialistas na técnica entender mais claramente e praticar a presente invenção. Eles não devem ser considerados como limitando o âmbito da invenção, mas simplesmente como sendo ilustrativo e representativos disso.

Exemplo I

Este exemplo ilustra um método para produzir Compostos da Fórmula I usando o esquema sintético delineado a seguir:

Preparação de 2-benzenosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indole



Passo 1

A uma solução de indole 1-1 (1,22 g, 4,0 mmol) em THF (40 mL) à temperatura ambiente foi adicionado dicarbonato de di-terc-butilo (1,3 g, 5,1 mmol) seguido por DMAP (56 mg, 0,46 mmol). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente em azoto durante 3 horas depois concentrada *in vacuo*. O resíduo remanescente foi separado entre acetato de etilo (50 mL). A camada orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de

sódio aquosa saturada (2 x 25 mL), depois com salmoura (25 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada para produzir um óleo claro. O óleo foi cromatografado em gel de sílica eluindo com hexanos/acetato de etilo (23:1) para produzir 1,5 g (93 %) de boc-piperazina boc-indole 1-2 como um sólido branco. $(\text{N}+\text{H})^+=402,2$.

Passo 2

A uma solução a $-75\text{ }^\circ\text{C}$ do bis-boc-indole 1-2 (500 mg, 1,25 mmol) em THF (25 mL) sob atmosfera inerte foi adicionado lentamente t-BuLi (1,47 mL, 2,5 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos em cujo período foi adicionado difenildissulfeto (340 mg, 1,63 mmol). A reação foi agitada durante 1,5 horas depois deixada a aquecer à temperatura ambiente (45 min.). A mistura de reação foi extinta com uma solução saturada de cloreto de amônio (55 mL), e extraída com acetato de etilo (3 x 20 mL). As camadas de acetato de etilo combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas (MgSO_4), filtradas, e concentradas para produzir um óleo amarelo. O óleo foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com hexanos/acetato de etilo (23:1) para produzir 440 mg (69 %) do 2-feniltioéter-7-piperazin-1-il indole 1-3.

Passos 3 e 4

A uma solução do composto 1-3 (440 mg, 0,86 mmol) em diclorometano (40 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado MCPBA (745 mg, 3,02 mmol). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 5 horas, em cujo período foi adicionado trifenilfosfina (271 mg, 1,03 mmol). A mistura de reação foi

agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reacção foi separada entre água (50 mL) e diclorometano (50 mL). A camada orgânica foi lavada com 1 M de hidróxido de sódio (3 x 35 mL) e salmoura (35 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O óleo remanescente foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com hexanos/acetato de etilo (17:3) para produzir 160 mg (34 %) de produto 4-4. $\text{M}+\text{H}=542$.

Passo 5

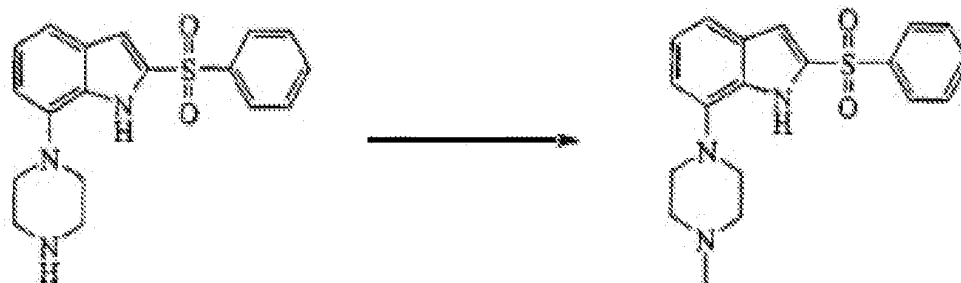
Uma solução de composto 1-4 (160 mg, 0,3 mmol) em isopropanol (15 mL) e HCl concentrado (4 mL) foi refluxada durante 1 hora. A mistura de reacção foi concentrada e o pó remanescente foi triturado com isopropanol (10 mL) e éter (20 mL). Isto foi filtrado para produzir o Composto 1 da Tabela 1 como um sólido branco (90 mg, 89 %). $\text{M}+\text{H}=342$.

Semelhantemente, os Compostos 3 e 5 da Tabela 1 acima foram sintetizados da mesma maneira como em cima: 2-(2,3-Dicloro-benzenosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indole e 2-(2-Fluoro-benzeno-sulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indole.

Exemplo 2

Este exemplo ilustra o método para 2 da Tabela I.

2-benzenosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indole

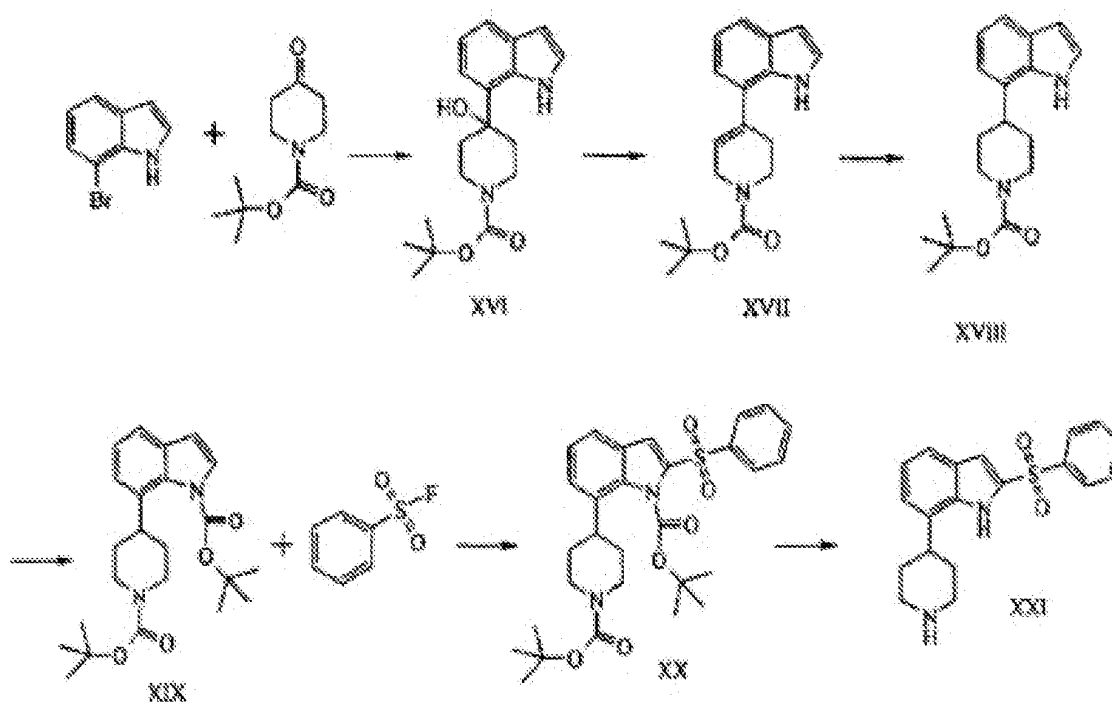


A uma solução de Composto 1 da Tabela 1 (ver o Exemplo 1 em cima) (340 mg, 1,04 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado formaldeído (37 %, 0,4 mL, 5,2 mmol) seguido por triacetoxiboro-hidreto de sódio (330 mg, 1,56 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi separada entre acetato de etilo (50 mL) e água (50 mL). A camada de acetato que foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada para produzir um sólido branco. O sólido foi dissolvido em éter (30 mL) e tratado com excesso de 1 M de HCl em éter. O precipitado branco foi reunido e seco para produzir o produto bruto (Composto 2 da Tabela 1).

Semelhantemente o Composto 4 da Tabela 1 acima é sintetizado da mesma maneira como em cima: 2-(2,3-Dicloro-benzenosulfonil)-7-(4-metil-piperazina-1-il)-1H-indole.

Exemplo 3

Este exemplo ilustra um método para preparar o Composto 6 da Tabela 1, 2-benzenosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indole.



Passo 1

Uma solução de 7-bromoindole (1,25 g, 6,4 mmol) em THF (15 mL) sob Argon foi arrefecida a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, e n-BuLi (9,6 mL, 19,2 mmol) foi adicionado durante 20 minutos. A mistura de reacção foi aquecida a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ em um banho de gelo e agitada a esta temperatura durante 30 minutos. A mistura foi arrefecida a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ e uma solução de N-Boc-piperidona (2,5 g, 12,8 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada durante 15 minutos. A reacção foi agitada durante 45 minutos a $-73\text{ }^{\circ}\text{C}$ e depois aquecida à temperatura ambiente. A reacção foi extinta com água (10 mL) e partilhada entre água (25 mL) e acetato de etilo (50 mL). A camada orgânica foi lavada com água (15 mL) e salmoura (30 mL), depois seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O óleo castanho remanescente foi cromatografado, eluindo com acetona:hexanos (1:4) para produzir 1,17 g (rendimento de

58 %) de éster XVI de *terc*-butilo de ácido 4-hidroxi-4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico.

Passo 2

O éster XVI de *terc*-butilo de ácido 4-hidroxi-4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico (1,17 g, 3,7 mmol) foi combinado com piridina (20 mL) e oxicloreto fosforoso (0,7 mL, 7,4 mmol) a temperatura ambiente sob azoto, e agitado durante a noite. A reacção foi partilhada entre o acetato de etilo (55 mL) e água (55 mL). A camada de acetato de etilo foi lavada com a água (2 x 30 mL) e salmoura (55 mL), depois seca (MgSO_4), filtrada e concentrada para produzir (700 mg, 64 %) de éster XVII de *terc*-butilo de ácido 4-(1H-indol-7-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico.

Passo 3

Uma mistura de éster XVII de *terc*-butilo de ácido 4-(1H-indol-7-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico (700 mg, 2,3 mmol) e 10 % de Pd/C (70 mg) em etanol (75 mL) foi colocada sob atmosfera de H_2 no agitador a 50 psi, e agitada durante a noite. A mistura de reacção foi filtrada através de um tampão de celite coberto com um filtra de vidro. O filtrado foi concentrado para produzir (680 mg, 95 %) de éster XVIII de *terc*-butilo de ácido 4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico.

Passo 4

A uma solução de éster XVIII de *terc*-butilo de ácido 4-(1H-indol-7-il)-piperidina-1-carboxílico (360 mg, 1,2 mmol) em

THF (30 mL) à temperatura ambiente foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butilo (262 mg, 1,2 mmol) seguido por uma quantidade catalítica de DMAL (5,6 mg, 0,046 mmol). A mistura de reação foi deixada a agitar a temperatura ambiente sob azoto durante 24 horas em cujo período a mistura de reação foi vazada. O resíduo remanescente foi partilhado entre o acetato de etilo (50 mL) e o bicarbonato de sódio saturado (50 mL). A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 25 mL), e com salmoura (25 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada, e concentrada para produzir um óleo claro. O óleo foi cromatografado eluindo com os hexanos/acetato de etilo (23:1) para produzir 400 mg (83 %) de éster XIX de *terc*-butilo de ácido 7-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-indole-1-carboxílico.

Passo 5

A uma solução a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ de éster XIX de *terc*-butilo de ácido 7-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-il)-indole-1-carboxílico (440 mg, 1,0 mmol) em THF (20 mL) foi lentamente adicionado *t*-BuLi (1,2 mL, 2,0 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 45 minutos a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$, e o fluoreto de benzenosulfonilo (0,2 mL, 1,6 mmol, ver o Exemplo 4 a seguir) foi adicionado. A reação foi agitada durante 2,5 horas em cujo período o banho frio foi removido e a reação foi deixada a aquecer à temperatura ambiente. A reação foi extinta com uma solução saturada de cloreto de amónio (25 mL), e extraída com acetato de etilo (3 x 20 mL). As camadas de acetato de etilo combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas (MgSO_4), filtradas e vazadas para produzir um óleo amarelo. O óleo foi cromatografado sobre sílica eluindo com hexanos/acetato de

etilo (4:1 para produzir (330 mg, 60 %) do produto de éster XX de *terc*-butilo de ácido 2-benzenosulfonil-7-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-il)-indole-1-carboxílico.

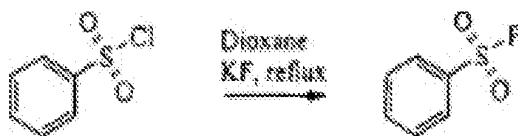
Passo 6

O éster XX de *terc*-butilo de ácido 2-benzenosulfonil-7-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-indole-1-carboxílico (330 mg, 0,61 mmol) foi dissolvido em 1 M de HCl etanólico (30 mL) e aquecido a refluxo. Depois de 2,5 horas, a mistura de reacção foi arrefecida a temperatura ambiente e éter (30 mL) foi adicionado. O precipitado branco foi reunido para produzir 210 mg (91 %) do produto XXI 2-benzenosulfonil-7-piperidin-4-il)-1H-indole.

Semelhantemente o Composto 9 e 11 da Tabela 1 acima e sintetizado da mesma maneira como em cima: 7-piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-benzenosulfonil)-1H-indole e 2-(3-bromo-benzeno-sulfonil)-7-piperazine-1-1H-indole.

Exemplo 4

Este exemplo ilustra um método para preparar o fluoreto de benzenosulfonilo.

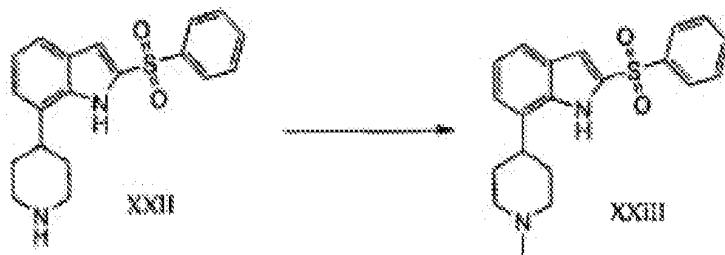


O fluoreto de potássio (99 %) (12 g, 216 mmol), foi

adicionado a uma solução de cloreto de benzenosulfonilo (51 mmol) em 1,4 de dioxano (35 mL). A mistura de reacção foi refluxada durante 24 horas, depois arrefecida à temperatura ambiente e vertida em água de gelo (200 mL). A água de gelo foi extraída com clorofórmio (3 x 50 mL). As camadas de clorofórmio combinadas foram secas (MgSO_4), filtradas e concentradas para produzir fluoreto de benzenosulfonilo (4).

Exemplo 5

Este exemplo ilustra um método para preparar o Composto 7 da Tabela I, 2-benzenosulfonil-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indole



O triacetoxi-hidreto de sódio (110 mg, 0,52 mmol) foi adicionado numa porção singular a uma solução de XXI de 2-benzenosulfonil-7-piperidin-4-il)-1H-indole (130 mg, 0,34 mmol, ver c Exemplo 3 acima) e formaldeído (30 %) (0,14 mL, 1,7 mmol) em THF (20 mL) sob atmosfera inerte. A reacção foi agitada durante 24 horas, depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi separado entre 1 M de hidróxido de sódio (25 mL) e acetato de etilo (25 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas MgSO_4 , filtradas e uma solução de 1 M de HCl em éter foi adicionada ao filtrado, O precipitado foi arrefecido para produzir 130 mg (98 %) de XXIII de 2-benzenosulfonil-7-

(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indole como um pó branco.

Semelhantemente os Compostos 8 e 10 da Tabela 1 em cima são sintetizados da mesma maneira como em cima: 7-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-benzenosulfonil)-1H-indole e 2-(3-bromo-benzenosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indole.

Exemplo 6

Este exemplo ilustra *in vitro* os estudos de ligação de radioligando do Composto de Fórmula I.

A actividade dos compostos desta invenção *in vitro* foi determinada como se segue. As determinações duplicadas da afinidade do ligando são feitas por se competir para a ligação de [³H]LSD em membranas de célula derivadas de células HEK293 que de forma estável expressão o receptor de 5-HT₆ humano recombinante.

Todas as determinações foram feitas em tampão de ensaio que contém 50 mM de Tris-HCl, 10 mM de MgSO₄, 0,5 mM de EDTA, 1 mM de ácido ascórbico, pH 7,4 a 37 °C, num volume de reacção de 250 microlitros. Os tubos de ensaio que contém [³H]LSD (5 nM), ligando de competição, e membrana foram incubados num banho de água agitado durante 60 minutos a 37 °C, filtrados em placas Packard GF-B pré-enxaguadas com 3,3 % de PEI) usando um dispositivo de colheita de células Packard de 96 cavidades e lavados 3 vezes em gelo frio de 50 mM de Tris-HCl. A ligação de [³H]LSD foi determinada como contagens radioactivas por minuto usando um Contador Packard Top.

C deslocamento de [³H]LSD dos locais de ligação foi quantificado por se ajustarem os dados de concentração - ligação a uma equação logística de 4 parâmetros:

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

em que Hill é a inclinação de Hill, [ligando] é a concentração de radioligando de competição e IC₅₀ é a concentração de radioligando que produz ligação específica metade máxima de radioligando. A janela de ligação específica é a diferença entre os parâmetros de Bmax e de basal.

Exemplo 7

Usando os procedimentos do Exemplo 6, os compostos de Fórmula I foram testados e verificados como sendo antagonistas de 5-HT₆ selectivos. As actividades representativas são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2: Dados de ligação do radioligando

No.	Nome	pK _i
3	2-(2,3-Dicloro-benzenosulfonil)-7-piperazin-1-il-18-indole	8,7
5	2-(2-Fluoro-benzenosulfonil)-7-piperazin-1-il-18-indole	8,3
6	7-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-benzenosulfonil)18-indole	8,5
9	7-Piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-benzenosulfonil)-18-indole	8,5
10	2-(3-Bromo-benzenosulfonil)-7-(4-Metil-piperazin-1-il)-18-indole	8,6

Exemplo 8

As propriedades de aumento - conhecimento de compostos da

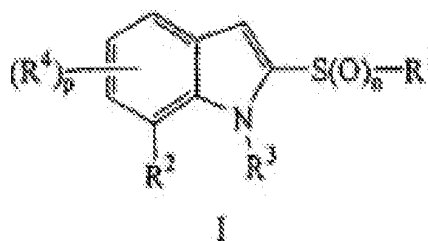
invenção podem ser num modelo de cognição animal: o modelo de trabalho de reconhecimento do objecto. Foram usados ratos Wistar machos com quatro meses de idade (Charles River, Holanda). Os compostos foram preparados diariamente e dissolvidos em salina fisiológica e testados em três doses. A administração foi sempre dada por i.p. (volume de injeção de 1 mL/kg) 60 minutos antes de Ti. Foi injectado bromidrato de escopolamina 30 minutos depois da injeção de composto. Dois grupos de teste iguais foram feitos de 24 ratos e foram testados por duas experiências. A ordem de teste das doses foi determinada aleatoriamente. As experiências foram executadas usando um protocolo de ligação duplo. Todos os ratos foram tratados uma vez com cada condição de dose. O teste de reconhecimento do objecto foi executado como descrito por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, *A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats*, 1: *Behavioral data*. *Behav. Brain. Res.* **31**, 47-59.

Enquanto que a presente invenção foi descrita com referência às suas formas de realização específicas, deve ser entendido pelos especialistas na técnica que várias modificações podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos sem partir do espírito verdadeiro do âmbito da invenção. Em adição, muitas modificações podem ser feitas para adaptar uma situação particular, material, composição de matéria, processo, passo ou passos de processo, para o espírito objectivo e o âmbito da presente invenção. Todas tais modificações são entendidas como estando dentro do âmbito das reivindicações aqui anexas.

Lisboa, 7 de Agosto de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,

em que

n é 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R¹ é arilo opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, em que cada substituinte é independentemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino ou metileno-dioxilo; ou heteroarilo opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes selecionados a partir de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino ou metileno-dioxilo;

R² é um heterociclilo opcionalmente substituído

independentemente com um ou mais substituintes seleccionados a partir de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino ou metileno-dioxilo;

R^3 é hidrogénio, alquilo, ou $-C(=O)-R^5$, em que R^5 é alquilo, alcoxilo, arilo, ou ariloxilo; e cada R^4 é independentemente hidrogénio, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquil-amino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino ou metileno-dioxilo.

2. Composto de acordo com a reivindicação I, em que R^4 é hidrogénio, alquilo, alcoxilo, halo ou haloalquilo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2

em que

n é 2;

R^4 é arilo opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes, em que cada substituinte é independentemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquil-

carbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-amino ou metileno-dioxilo;

R" é um heterociclilo opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes seleccionados a partir de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxícarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haio-alquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquiiarnino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino ou metileno-dioxilo;

R³ é hidrogénio e

R⁴ é hidrogénio.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R³ é piperazin-1-il ou piperidin-4-il o qual é opcionalmente substituído com alquilo.
5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que R³ é piperazin-1-il, 4-piperazin-1-il, piperidin-4-il de N-metilo ou piperidin-4-il.
6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R' é fenilo ou tienilo, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste de alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, -SO₂-R⁴, -NR⁴R⁴, -NR⁴-C(=O)-R⁴, em que R" é alquilo ou arilo, e R" é hidrogénio ou alquilo, e uma sua mistura.

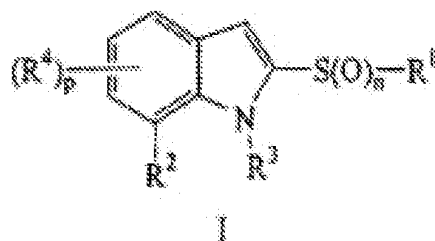
10. Processors of personal data shall be bound by the following conditions:

compostos de acordo com a seguinte nomenclatura 3, os quais são:

2-benzosulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol-3-ol,
2-benzosulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol-3-ol,
2-(2,3-dicloro-benzosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol-3-ol,
2-(2,3-dicloro-benzosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol-3-ol,
2-(2-(1-moro-benzosulfonil)-7-piperazin-1-il)-1H-indol-3-ol,
2-benzosulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol-3-ol,
2-benzosulfonil-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-3-ol,
7-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(12-trifluorometil)-piperazin-1-il-1H-indol-3-ol,
7-(3-bromo-benzosulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol-3-ol,
7-(3-bromo-benzosulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol-3-ol.

8. Composto de acordo com a referência 7, em que R' é fenilo, 2'-3-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-clorofenilo.

Composto de acordo com e relatado no '9, mas não é mencionado no relatório, e opcionalmente substituído com algarismo, mas não no relatório.



em que

n é 0, 1 ou 2;

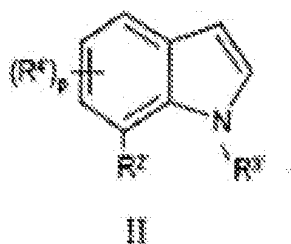
p é 1 ou 2;

R^1 é arilo opcionalmente substituído ou heteroarilo opcionalmente substituído;

R^2 é heterociclilo opcionalmente substituído;

R^3 é hidrogénio, alquilo, ou $-C(=O)-R^5$, em que R^5 é alquilo, alcoxilo, arilo, ou ariloxilo; e cada R^4 é independentemente hidrogénio, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquílcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquil-sulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril) amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquil-carbonil(alquil-amino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-amino ou metileno-dioxilo;

Compreendendo o referido processo fazer contactar um indole substituído da fórmula:

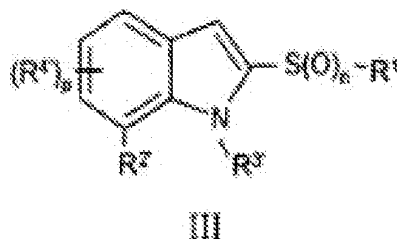


em que R^2 é um heterociclilo opcionalmente substituído,

opcionalmente protegido com um grupo de protecção; R'' é alquilo ou -C(=O)-R³; cada R³ é independentemente hidrogénio, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxilo, tioalquilo, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil(aril)amino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilo(alquilamino), alquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-amino ou metilenodioxilo opcionalmente protegido com um grupo de protecção,

- (i) com uma base para produzir um indole desprotonado; e
- (ii) fazer contactar o indole desprotonado com um agente de sulfonilação da fórmula:

Y-SO₂-R¹, em que Y é haleto, ou um agente dissulfito da fórmula: R¹-S-S-R¹ para produzir o indole 2-substituído da fórmula:



Em que a definição de substituintes é descrita em cima,

- (iii) opcionalmente a oxidação de enxofre com um agente de oxidação; e
- (iv) opcionalmente remover o grupo de protecção para produzir o indole 2-substituído de fórmula I.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que R^1 e R^2 são hidrogénio, alquilo, alcóxido, halo ou haloalquilo.
12. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que Y é flúor.
13. Composição que compreende:
 - (a) uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 a 9;
 - (b) um portador farmacêuticamente aceitável.
14. Utilização de um ou mais compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de um estado de doença que é aliviada por agonistas de 5HT₆.
15. Utilização de acordo com a reivindicação 14, em que o estado de doença compreende distúrbios do SNC.
16. Utilização de acordo com a reivindicação 15, em que o estado de doença compreende psicoses, esquizofrenia, depressões maníacas, distúrbios neurológicos, distúrbios de memória, distúrbio do défice de atenção, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer e doença de Huntington.
17. Utilização de acordo com a reivindicação 14 em que o estado de doença compreende distúrbios do trato gastrointestinal.
18. Utilização de acordo com a reivindicação 14, em que o estado de doença compreende a obesidade.