



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 879**

51 Int. Cl.:
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06818244 .3**
96 Fecha de presentación : **26.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1919475**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Derivados tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida como ligandos de 5-HT₆.**

30 Prioridad: **28.07.2005 EP 05380174**

73 Titular/es: **Laboratorios del Dr. Esteve S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.06.2009

72 Inventor/es: **Díaz-Fernández, José Luis;**
Merce-Vidal, Ramón y
Holenz, Joerg

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.06.2009

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

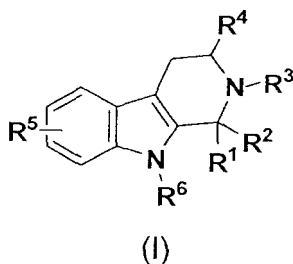
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida como ligandos de 5-HT₆.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de derivados tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I),



opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, con preferencia enantiómeros o diastereoisómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o las sales fisiológicamente aceptables o sus solvatos correspondientes. Estos compuestos son adecuados como agentes farmacológicamente activos en un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con receptores 5-HT₆.

30 Antecedentes de la invención

La superfamilia de receptores de serotonina (5-HT) incluye 7 clases (5-HT₁-5-HT₇) que engloban a 14 subclases humanas [D. Hoyer, *et al.*, *Neuropharmacology*, **1997**, 36, 419]. El receptor 5-HT₆ es el último receptor de serotonina identificado por clonación molecular tanto en ratas [F. J. Monsma, *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320; M. Ruat, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, 193, 268] como en seres humanos [R. Kohen, *et al.*, *J. Neurochem.*, **1996**, 66, 47]. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del Sistema Nervioso Central y del tracto gastrointestinal, tales como síndrome del intestino irritable. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ también son útiles en el tratamiento de ansiedad, depresión y trastornos cognitivos de la memoria [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 demostrado que los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos para tratar esquizofrenia tienen una alta afinidad por los receptores 5-HT₆ [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 afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles para tratar hiperquinesia infantil (ADHD, trastorno de 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]. Por otro lado, se ha demostrado también que el receptor 5-HT₆ desempeña una función en la ingestión de alimentos [Neuropharmacology, **2001**, 41, 210-219]. Los trastornos relacionados con la ingestión de alimentos, en particular la obesidad, son una amenaza grave y creciente para la salud de los seres humanos de todos los grupos de edad, puesto que aumentan el riesgo de desarrollar otras enfermedades graves, incluso potencialmente mortales tales como la diabetes o las enfermedades coronarias.

Las tetrahidro- β -carbolidinas han mostrado afinidad por otros receptores de serotonina tales como 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} [patente WO 97/00871; J. E. Audia, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 2773-2780].

Las patentes WO 02/064590, WO 02/064591, WO 02/088123 y WO 02/098875 describen tetrahidro- β -carbolidinas como inhibidores de fosfodiesterasa específica de 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina (PDE específica de cGMP), en particular PDE5 y su utilidad en el tratamiento de trastornos cardiovasculares y disfunción eréctil.

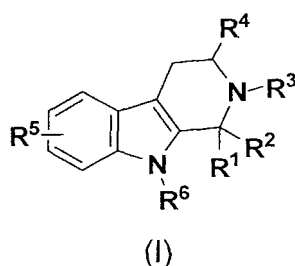
La patente WO 99/33800 describe tetrahidro- β -carbolidinas como inhibidores del factor Xa y su utilidad en enfermedades tromboembólicas.

De manera sorprendente, se ha descubierto que los compuestos tetrahidro- β -carbolidina sustituida de fórmula general (I) presentados más adelante muestran una afinidad de buena a excelente por los receptores 5-HT₆. Por tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con receptores 5-HT₆.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ útiles en la elaboración de medicamentos que son adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad que está relacionado con la ingesta de alimento, con preferencia para la regulación del apetito, para mantener, aumentar o reducir el peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II (diabetes mellitus no dependiente de la insulina), con preferencia diabetes tipo II que está causada por obesidad, o para la profilaxis y/o tratamiento de síndrome del colon irritable; trastornos del sistema nervioso central; ansiedad, ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastornos cognitivos; trastornos de la memoria; demencia senil; psicosis; trastornos neurodegenerativos, seleccionados preferiblemente del grupo consistente en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y Esclerosis múltiple; esquizofrenia; psicosis; o trastornos de hiperactividad, con preferencia trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), o para mejorar la cognición (potenciación cognitiva).

Los compuestos objeto de la presente invención están relacionados con la fórmula general (I):



en la que

R¹ y R², idénticos o distintos, representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^fR^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^fR^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^fR^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alqueno lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alqueno lineal o ramificado;

representando cada uno de R^f y R^g, independientemente del otro, un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alqueno lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alqueno, alqueno o alquino, lineal o ramificado,

o R¹ y R² forman juntos un sustituyente espiro de 3-6 carbonos;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^fR^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^fR^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^fR^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alqueno lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alqueno lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el significado definido antes

R⁴ representa hidrógeno, CO-NR^aR^b, CO-OR^a, en el que

ES 2 321 879 T3

R^a y R^b, idénticos o distintos, representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^f-R^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^f-R^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^f-R^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

R⁵ representa NR^cSO₂R^d, en el que

R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, arilo, ciano, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo;

R^d representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^f-R^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^f-R^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^f-R^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo o SO₂R^e, en el que

R^e representa arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^f-R^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^f-R^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^f-R^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

con la condición de que cuando R^d es fenilo, R^e es distinto de fenilo;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización particular de los compuestos de la invención, R¹, R², R³ y R⁶ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o fenilo, R⁴ es H y R⁵ es NHSO₂R^d, siendo R^d un grupo arilo o heteroarilo seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo (fúrido), tiofenilo (tienilo), pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzofurazano, indolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo e imidazotiazolilo, opcionalmente sustituido.

En otra realización, los compuestos se seleccionan del grupo siguiente:

- [1] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- [2] (2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [3] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico;
- [4] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;

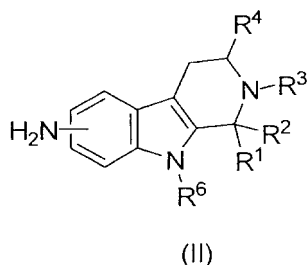
ES 2 321 879 T3

- [5] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfónico;
- [6] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico;
- 5 [7] *N*-[4-(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida;
- [8] 4-Amino-*N*-(2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-bencenosulfonamida;
- 10 [9] *N*-[4-Metil-5-(2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-ilsulfamoil)-tiazol-2-il]-acetamida;
- [10] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfónico;
- 15 [11] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido benzofurano-2-sulfónico;
- [12] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- [13] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfónico;
- 20 [14] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftaleno-1-sulfónico;
- [15] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 7-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- 25 [16] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- [17] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-3-sulfónico;
- 30 [18] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- [19] (2-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- 35 [20] (2-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- [21] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- [22] (2-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- 40 [23] [2-(2,2,2-Trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- [24] [2-(2,2,2-Trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il]-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- 45 [25] [2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il]-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [26] (2-Propil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- 50 [27] (2-Isopropil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- [28] (2-Metil-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- 55 [29] (2-Metil-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [30] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- 60 [31] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-5-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [32] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-5-il)-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico;
- [33] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- 65 [34] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-7-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [35] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;

ES 2 321 879 T3

- [36] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- [37] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-1-sulfónico;
- [38] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- [39] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- [40] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfónico;
- [41] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- [42] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico;
- [43] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfónico;
- [44] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido benzofuran-2-sulfónico;
- [45] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [46] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido benzofurazan-4-sulfónico;
- [47] (2,3,4,9-Tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico; y
- [48] Clorhidrato de (2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar un derivado tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I), que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 tienen los significados dados anteriormente para la fórmula general (I); con un haluro de sulfonilo de fórmula general $R^d\text{SO}_2\text{X}$, teniendo R^d el significado dado anteriormente para la fórmula general (I) y siendo X halógeno.

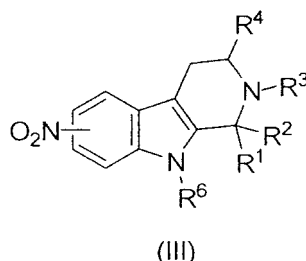
La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base orgánica adecuada como trietilamina o preferiblemente piridina o una base inorgánica tal como hidróxidos y/o carbonatos de metales alcalinos. De forma opcional, la reacción se lleva a cabo en presencia de un medio de reacción orgánico, tal como éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahydrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, en particular cloruro de metileno o cloroformo, un disolvente aprótico polar, en particular acetonitrilo o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Se pueden usar también, por supuesto, mezclas de al menos dos de las clases de compuestos anteriormente citados o de al menos dos compuestos de una clase.

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían de 0°C a temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25°C y el tiempo de reacción varía preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

El derivado resultante de fórmula general (I) se puede purificar y/o aislar conforme a procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Con preferencia, se puede aislar evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y finalmente ajustando el pH de modo que se obtenga como un sólido que se pueda aislar por filtración; o puede extraerse con un disolvente no miscible con agua tal como cloroformo o acetato de etilo y purificarse por cromatografía o recristalización en un disolvente adecuado.

ES 2 321 879 T3

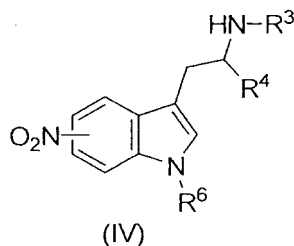
Los compuestos de fórmula general R^dSO_2X están disponibles de forma comercial o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por procedimientos análogos a los descritos en la bibliografía [E. E. Gilbert, *Synthesis*, **1969**, 1, 3] y los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar por hidrogenación de los compuestos de fórmula general (III).



La hidrogenación tiene lugar preferiblemente con ayuda de un catalizador metálico tal como paladio, platino o rodio sobre un soporte adecuado como carbón, óxido de aluminio o sulfato de bario, preferiblemente paladio sobre carbón, con una presión inicial de hidrógeno de $3,44 \times 10^4$ Pa a $3,44 \times 10^5$ Pa, en un disolvente tal como metanol o etanol. El tiempo de reacción varía de 1 hora a 24 horas.

La amina resultante se puede aislar filtrando el catalizador y concentrando el filtrado a presión reducida. El producto recuperado se puede usar tal cual o se puede purificar por cromatografía o por recristalización en un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (III) se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, o conforme a procedimientos descritos en la presente invención, por ejemplo mediante una ciclación de Pictet-Spengler por reacción entre un compuesto de fórmula general (IV) y un aldehído de fórmula R^1CHO o una cetona de fórmula R^1R^2CO .

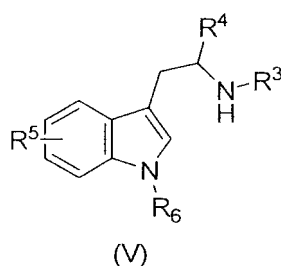


La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido como por ejemplo ácido acético, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico tal como un hidrocarburo halogenado o un hidrocarburo aromático. Las temperaturas de reacción más adecuadas varían de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. Los compuestos R^1CHO y R^1R^2CO están disponibles de forma comercial o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de fórmula general (IV) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, o por procedimientos análogos descritos en la bibliografía [J. Holenz, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1781-1795; J. E. Macor, *et al.*, *Synt. Comm.*, **1993**, 23, 65-72]

Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III) y (IV) preparados por esta metodología se pueden preparar como estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla. Los enantiómeros se pueden separar de las mezclas racémicas por resolución por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, usando HPLC en una columna quiral, o usando separación de sales de estereoisómeros. De forma alternativa, se puede inducir quiralidad por procedimientos análogos descritos en la bibliografía [T. Soe, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1857-1860; R. Tsuji, *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 177-180].

Durante una de las secuencias de síntesis descritas antes, o en la preparación de los reaccionantes adecuados usados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos reactivos o sensibles en algunas de las moléculas empleadas. Esto se puede llevar a cabo por medio de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 3ª edición, **1999**]. Los grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior adecuada por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan en la presente memoria por referencia y forman parte de la descripción.

La presente invención se refiere también a otro procedimiento para preparar un derivado tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I), caracterizado por una ciclación de Pictet-Spengler de un compuesto de fórmula general (V)



en la que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados dados anteriormente para la fórmula general (I); con un aldehído de fórmula $R^1\text{CHO}$ o una cetona de fórmula $R^1R^2\text{CO}$ o con $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$, teniendo R^1 y R^2 el significado indicado anteriormente para la fórmula general (I).

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido como por ejemplo ácido acético, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico tal como un hidrocarburo halogenado o un hidrocarburo aromático. Las temperaturas de reacción más adecuadas varían de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. Los compuestos $R^1\text{CHO}$ y $R^1R^2\text{CO}$ están disponibles de forma comercial o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de fórmula general (V) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, o por procedimientos análogos descritos en la bibliografía [J. Holenz, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1781-1795; J. E. Macor, *et al.*, *Synt. Comm.*, **1993**, 23, 65-72].

Los compuestos de fórmula general (V) preparados por esta metodología se pueden preparar como estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla. Los enantiómeros se pueden separar de las mezclas racémicas por resolución por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, usando HPLC en una columna quiral, o usando separación de sales de estereoisómeros. De forma alternativa, se puede inducir quiralidad por procedimientos análogos descritos en la bibliografía [T. Soe, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1857-1860; R. Tsuji, *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 177-180].

Durante una de las secuencias de síntesis descritas antes, o en la preparación de los reaccionantes adecuados usados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas empleadas. Esto se puede realizar por medio de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 3ª edición, **1999**]. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior adecuada por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan en la presente memoria como referencia y forman parte de la descripción.

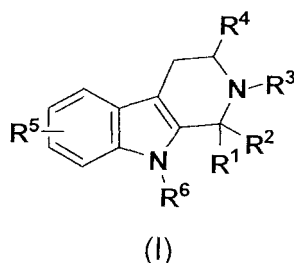
Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, con preferencia por reacción con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, etc, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona y obtenerse con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes.

Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de fórmula general (I) son las sales de adición de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y de ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico o sus derivados, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, etc.

Los solvatos fisiológicamente aceptables, en particular hidratos, de los derivados de fórmula general (I) o de sus sales fisiológicamente aceptables correspondientes se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

La invención también se refiere a un derivado tetrahydro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con receptores 5-HT₆ en mamíferos, incluyendo seres humanos. Más en particular, para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con la ingesta de alimento, con preferencia para la regulación del apetito, para mantener, aumentar o reducir el peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, preferiblemente diabetes tipo II que está causada por obesidad, o para la profilaxis y/o tratamiento de síndrome del colon irritable; trastornos del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastornos cognitivos; trastornos de la memoria; demencia senil; psicosis; trastornos neurodegenerativos, preferiblemente seleccionados del grupo consistente en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y Esclerosis Múltiple; esquizofrenia, psicosis; o trastornos de hiperactividad, con preferencia trastorno de déficit de atención/hiperactividad, o para mejorar la cognición.

La invención se refiere también al uso de un derivado tetrahydro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I):



en la que

R¹ y R², idénticos o distintos, representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^fR^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^fR^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^fR^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alqueno lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alqueno lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g, el mismo significado definido antes

o R¹ y R² forman juntos un sustituyente espiro de 3-6 carbonos;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^fR^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^fR^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^fR^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alqueno lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alqueno lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g, el mismo significado definido antes

R⁴ representa hidrógeno, CO-NR^aR^b, CO-OR^a, en el que

R^a y R^b, idénticos o distintos, representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^f-R^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^f-R^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^f-R^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g, el mismo significado definido antes

R⁵ representa NR^cSO₂R^d, en el que

R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, arilo, ciano, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo;

R^d representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^f-R^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^f-R^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^f-R^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g, el mismo significado definido antes

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo o SO₂R^e, en el que

R^e representa arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^f-R^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^f-R^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^f-R^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g, el mismo significado definido antes

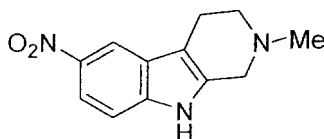
opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes;

en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con receptores 5-HT₆ en mamíferos, incluyendo los seres humanos. En particular, para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con la ingesta de alimento, con preferencia para la regulación del apetito, para mantener, aumentar o reducir el peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, preferiblemente diabetes tipo II que está causada por obesidad, o para la profilaxis y/o tratamiento de síndrome del colon irritable; trastornos del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastornos cognitivos; trastornos de la memoria; demencia senil; psicosis; trastornos neurodegenerativos, preferiblemente seleccionados del grupo consistente en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y Esclerosis Múltiple; esquizofrenia, psicosis; o trastornos de hiperactividad, con preferencia trastorno de déficit de atención/hiperactividad, o para mejorar la cognición.

Los ejemplos que se indican a continuación, aportados a título ilustrativo, no se considerarán en modo alguno limitantes del alcance de la invención.

Descripción 1

Preparación de 2-metil-6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

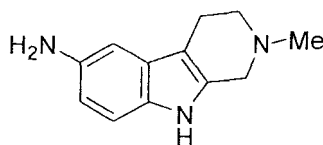


En atmósfera de N₂, se añadió formaldehído (0,56 ml de una solución acuosa al 36,5%, 7,3 mmol) a una solución de 5-nitro-3-(2-metilaminoetil)-1H-indol (1,6 g, 7,3 mmol) en ácido acético glacial (10 ml). Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, se mantuvo la mezcla a reflujo durante 2 horas y se llevó hasta sequedad a vacío. El residuo se trató con H₂O (150 ml) y EtOAc (150 ml) y luego se basificó mediante la adición de NaOH 2M. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con tres porciones de EtOAc. La solución orgánica reunida se extrajo con H₂SO₄ acuoso al 10% (3 x 160 ml). La fase acuosa ácida se enfrió en un baño de hielo, se basificó con NaOH acuoso concentrado y se extrajo con éter metil *terc*-butilico (4 x 175 ml). El extracto seco (Na₂SO₄) se evaporó hasta sequedad proporcionando 1,40 g de 2-metil-6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina que se usó directamente en la siguiente etapa.

Usando esencialmente el mismo procedimiento general descrito para la descripción 1 con cambios pequeños, se prepararon también los compuestos 2-metil-5-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 2-etil-6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 2-propil-6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 2-isopropil-6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 2-metil-7-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, y 2-metil-8-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina. Además, se preparó el compuesto 2-metil-6-nitro-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina usando el mismo procedimiento general pero con benzaldehído en lugar de formaldehído.

Descripción 2

Preparación de 6-amino-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina



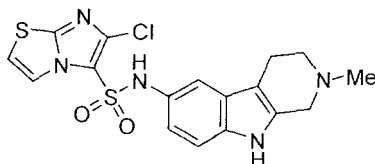
Se añadieron 570 mg de Pd/C (5%) a una solución de 2-metil-6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (descripción 1) (1,42 g, 6,13 mmol) en EtOH (300 ml). La mezcla se sometió a hidrogenación a 1,38 x 10⁵ Pa a temperatura ambiente durante 20 horas y se filtró a través de un lecho de Celite. El EtOH se evaporó hasta sequedad proporcionando 1,32 g de 6-amino-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, que se usaron directamente para sintetizar compuestos de fórmula (I).

Usando esencialmente el mismo procedimiento general descrito para la descripción 1 con cambios pequeños, se prepararon también los compuestos 5-amino-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 6-amino-2-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 6-amino-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 6-amino-2-propil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 6-amino-2-isopropil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 7-amino-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 8-amino-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, y 6-amino-2-metil-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina.

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [1]

Preparación de (2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico

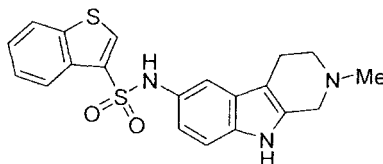


Se añadieron 200 mg de cloruro de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo (0,68 mmol) a una solución de 6-amino-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (descripción 2) (150 mg, 0,68 mmol) en piridina (5 ml) enfriada en un baño de hielo. En atmósfera de N₂, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se evaporó la piridina. La mezcla se trató con EtOAc y H₂O, la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se separó y se secó con Na₂SO₄. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de SiO₂ con mezclas de EtOAc/MeOH/NH₃ proporcionando 130 mg de (2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico. Sólido amorfo de color crema, p.f. 232-233°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 2,36 (s, 3H); 2,54 (ba, 2H); 2,61 (ba, 2H); 3,45 (ba, 2H); 6,65 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz); 6,99 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 7,09 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,53 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 7,81 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 10,37 (ba, 1H); 10,74 (s, 1H).

Usando básicamente el mismo procedimiento general descrito para el ejemplo 1 con pequeños cambios se prepararon también los compuestos 2-7 y 9-46, partiendo del derivado de amina correspondiente de fórmula (II) (obtenido tal como se describe en la descripción 2) y el correspondiente haluro de sulfonilo.

Ejemplo [2]

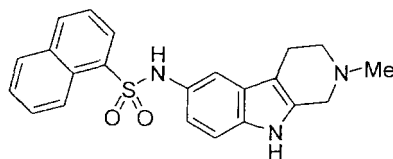
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico



Sólido amorfo de color crema, p.f. 224-226°C. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 2,34 (s, 3H); 2,50 (ba, 2H); 2,59 (ba, 2H); 3,42 (ba, 2H); 6,59 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz); 6,97 (d, 1H, J = 2 Hz); 7,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,43-7,53 (m, 2H); 8,04 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 8,24 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 8,30 (s, 1H); 10,03 (ba, 1H); 10,66 (s, 1H).

Ejemplo [3]

(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico

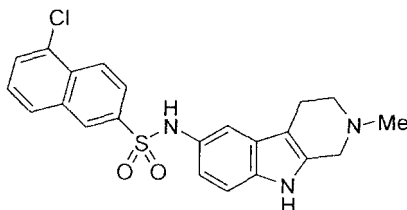


Sólido amorfo de color crema, p.f. 245-246°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 2,33 (s, 3H); 2,48 (ba, 2H); 2,57 (ba, 2H); 3,40 (ba, 2H); 6,55 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 6,97 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,49 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,64 (t, 1H, J = 6,9 Hz); 7,71 (m, 1H); 8,02 (m, 2H); 8,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 10,10 (ba, 1H); 10,62 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [4]

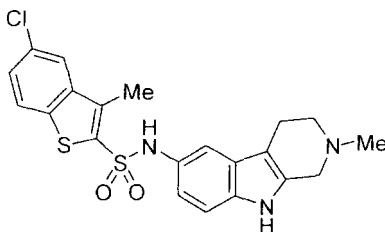
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico



Sólido amorfo de color crema, p.f. 262-263°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,34 (s, 3H); 2,51 (ba, 2H); 2,59 (ba, 2H); 3,42 (ba, 2H); 6,66 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz); 7,03 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 7,05 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); 7,58 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,83 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,89 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,6$ Hz); 8,08 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 8,28 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 8,36 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); 9,95 (ba, 1H); 10,67 (s, 1H).

Ejemplo [5]

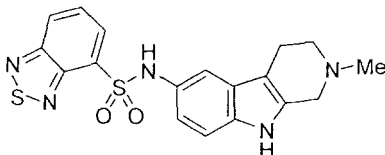
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico



Sólido amorfo naranja, p.f. 259-260°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,33 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,52 (ba, 2H); 2,60 (ba, 2H); 3,44 (ba, 2H); 6,69 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz); 7,06 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); 7,08 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,50 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,0$ Hz); 7,93 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); 7,99 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 10,16 (ba, 1H); 10,73 (s, 1H).

Ejemplo [6]

(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico

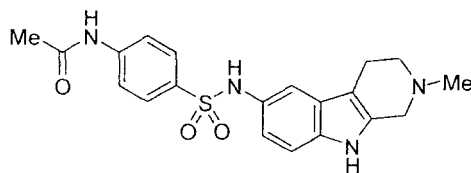


Sólido amorfo amarillo, p.f. 244-245°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,33 (s, 3H); 2,48 (ba, 2H); 2,57 (ba, 2H); 3,40 (ba, 2H); 6,55 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz); 6,94 (m, 2H); 7,72 (dd, 1H, $J = 8,8, 7,2$ Hz); 8,06 (dd, 1H, $J = 6,8, 0,8$ Hz); 8,30 (dd, 1H, $J = 9,2, 1,2$ Hz); 10,11 (ba, 1H); 10,63 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [7]

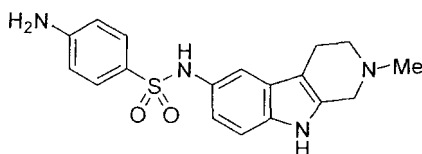
N-[4-(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida



Sólido amorfo de color crema, p.f. 232-234°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,02 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,55 (ba, 2H); 2,60 (ba, 2H); 3,45 (ba, 2H); 6,56 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,5$ Hz); 7,00 (s, 1H); 7,06 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,54 (sis AB, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,61 (sis AB, 2H, $J = 8,7$ Hz); 9,60 (ba, 1H); 10,22 (s, 1H); 10,67 (s, 1H).

Ejemplo [8]

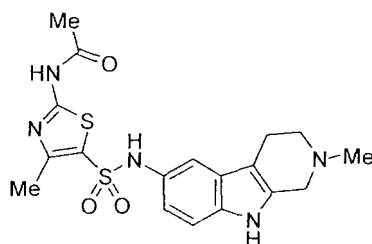
4-Amino-*N*-(2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-bencenosulfonamida



Se mantuvo a reflujo durante 2 horas una solución de *N*-[4-(2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida (ejemplo 7) (80 mg, 0,2 mmol) en 1 ml de una solución acuosa al 10% de NaOH. La mezcla resultante se trató con H_2O (25 ml) y EtOAc (25 ml) y se neutralizó mediante adición de AcOH glacial. La fase acuosa se lavó de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos reunidos se secaron proporcionando 50 mg de 4-amino-*N*-(2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-bencenosulfonamida. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,36 (s, 3H); 2,55 (ba, 2H); 2,61 (ba, 2H); 3,45 (ba, 2H); 5,83 (ba, 2H); 6,44 (sis AB, 2H, $J = 8,7$ Hz); 6,68 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,8$ Hz); 6,99 (ba, 1H); 7,05 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,25 (sis AB, 2H, $J = 8,7$ Hz); 9,27 (s, 1H); 10,63 (s, 1H).

Ejemplo [9]

N-[4-Metil-5-(2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-ilsulfamoil)-tiazol-2-il]-acetamida

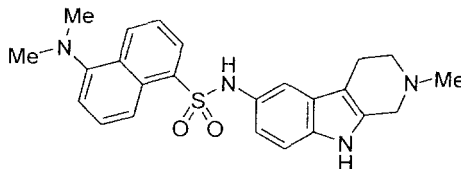


Sólido amorfo amarillo, p.f. 199-200°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,09 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,58 (ba, 2H); 2,62 (ba, 2H); 3,47 (ba, 2H); 6,72 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,8$ Hz); 7,06 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz); 7,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 9,86 (ba, 1H); 10,74 (s, 1H); 12,40 (ba, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [10]

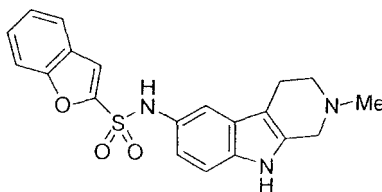
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfónico



Sólido amorfo amarillo, p.f. 241-242°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,33 (s, 3H); 2,55 (ba, 4H); 2,78 (s, 6H); 3,40 (ba, 2H); 6,59 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz); 6,91 (s, 1H); 6,95 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 7,23 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,47 (dd, 1H, $J = 8,1, 7,8$ Hz); 7,59 (dd, 1H, $J = 8,4, 7,8$ Hz); 8,00 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz); 8,36 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 8,42 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 10,05 (s, 1H); 10,61 (s, 1H).

Ejemplo [11]

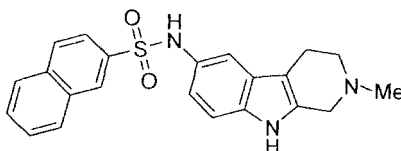
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido benzofurano-2-sulfónico



Sólido amorfo naranja, p.f. 165-166°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,33 (s, 3H); 2,59 (ba, 2H); 2,79 (ba, 2H); 3,65 (ba, 2H); 6,75 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,8$ Hz); 7,13-7,10 (m, 2H); 7,33 (dd, 1H, $J = 7,8, 7,2$ Hz); 7,40 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H, $J = 7,8, 7,5$ Hz); 7,68 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,69 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 10,33 (ba, 1H); 10,82 (s, 1H).

Ejemplo [12]

(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

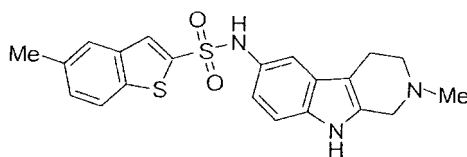


Sólido amorfo blanco, p.f. 244-245°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,37 (s, 3H); 2,53 (ba, 2H); 2,62 (ba, 2H); 3,47 (ba, 2H); 6,68 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,8$ Hz); 7,02-7,06 (m, 2H); 7,56-7,66 (m, 2H); 7,72 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz); 7,95 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,01-8,04 (m, 2H); 8,26 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz); 9,85 (ba, 1H); 10,67 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [13]

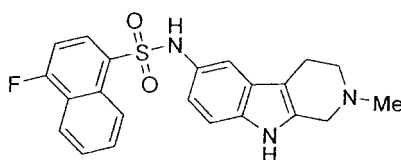
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico



Sólido amorfo marrón, p.f. 241-242°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,36 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 2,63 (ba, 2H); 2,79 (ba, 2H); 3,64 (ba, 2H); 6,77 (dd, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,13 (s, 1H); 7,29 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz); 7,67 (ba, 1H); 7,70 (ba, 1H); 7,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 10,10 (ba, 1H); 10,80 (s, 1H).

Ejemplo [14]

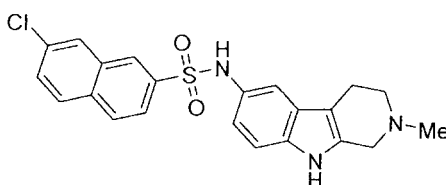
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftaleno-1-sulfónico



Sólido amorfo blanco, p.f. 236-238°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,33 (s, 3H); 2,57 (ba, 4H); 3,40 (ba, 2H); 6,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 6,91 (s, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,34 (dd, 1H, J = 9,0, 9,0 Hz); 7,73-7,86 (m, 2H); 7,99-8,03 (m, 1H); 8,15 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,81 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 10,14 (s, 1H); 10,65 (s, 1H).

Ejemplo [15]

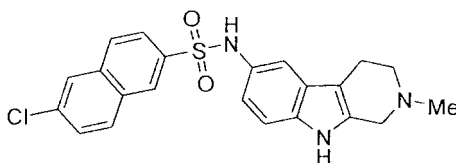
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 7-cloro-naftaleno-2-sulfónico



Sólido amorfo blanco, p.f. 230-231°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,34 (s, 3H); 2,52 (ba, 2H); 2,58 (ba, 2H); 3,42 (ba, 2H); 6,66 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,04 (ba, 1H); 7,65 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz); 7,74 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz); 8,01 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,07 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,21 (d, 1H, J = 3,0 Hz); 8,27 (ba, 1H); 9,91 (s, 1H); 10,68 (s, 1H).

Ejemplo [16]

(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-naftaleno-2-sulfónico



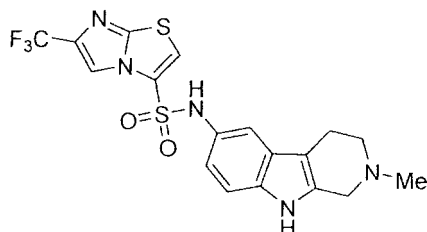
Sólido amorfo amarillo, p.f. 174-175°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,35 (s, 3H); 2,51 (ba, 2H); 2,60 (ba, 2H); 3,43 (ba, 2H); 6,66 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,04 (s, 1H); 7,60 (dd, 1H, J =

ES 2 321 879 T3

9,0, 3,0 Hz); 7,77 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz); 8,03 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,10 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 8,12 (s, 1H); 8,30 (ba, 1H); 9,89 (s, 1H); 10,68 (s, 1H).

5 Ejemplo [17]

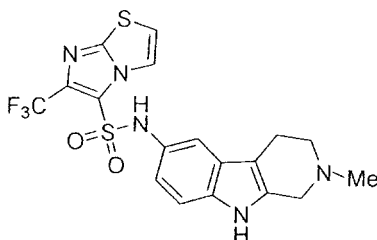
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-3-sulfónico



Sólido amorfo naranja. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,41 (s, 3H); 2,57 (ba, 2H); 2,69 (ba, 2H); 3,54 (ba, 2H); 6,57 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz); 7,01 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,98 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 10,48 (ba, 1H); 10,84 (sa, 1H).

Ejemplo [18]

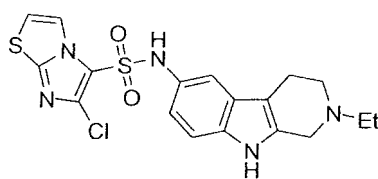
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico



Sólido amorfo naranja. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,41 (s, 3H); 2,57 (ba, 2H); 2,69 (ba, 2H); 3,54 (ba, 2H); 6,62 (dd, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz); 7,00 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 7,94 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 10,48 (ba, 1H); 10,78 (sa, 1H).

50 Ejemplo [19]

(2-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico

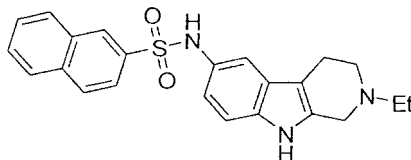


Sólido amorfo blanco, p.f. 219-222°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1,07 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 2,53 (ba, 4H); 2,69 (ba, 2H); 3,51 (ba, 2H); 6,66 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,99 (s, 1H); 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,53 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 7,81 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 10,33 (ba, 1H); 10,71 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [20]

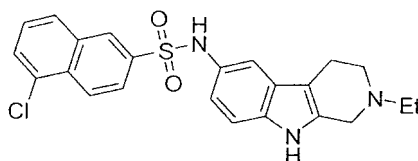
(2-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico



Sólido amorfo de color crema, p.f. 174-176°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 1,04 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 2,44 (ba, 2H); 2,52 (ba, 2H); 2,63 (ba, 2H); 3,45 (ba, 2H); 6,54 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz); 6,90 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,49 (dd, 1H, J = 7,8 Hz); 7,61-7,74 (m, 2H); 7,99-8,05 (m, 2H); 8,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,77 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 10,08 (ba, 1H); 10,59 (s, 1H).

Ejemplo [21]

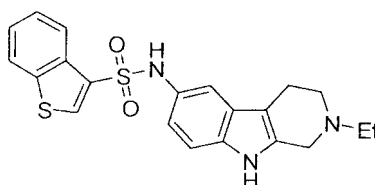
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico



Sólido amorfo amarillo, p.f. 151-153°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 1,05 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 2,51 (ba, 4H); 2,66 (ba, 2H); 3,48 (ba, 2H); 6,66 (dd, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz); 7,02-7,05 (m, 2H); 7,57 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,83 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,89 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5 Hz); 8,07 (d, 1H, 8,1 Hz); 8,28 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,36 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 9,94 (ba, 1H); 10,65 (s, 1H).

Ejemplo [22]

(2-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico

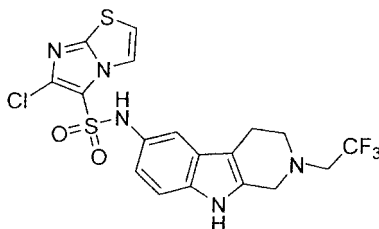


Sólido amorfo blanco, p.f. 215-216°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 1,06 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 2,54 (ba, 4H); 2,66 (ba, 2H); 3,48 (ba, 2H); 6,59 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz); 6,97 (ba, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,43-7,52 (m, 2H); 8,04 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 8,24 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 8,30 (s, 1H); 10,03 (s, 1H); 10,65 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [23]

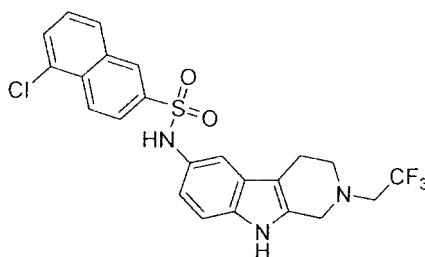
[2-(2,2,2-Trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico



Sólido amorfo blanco, p.f. 232-233°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,55 (ba, 2H); 2,93 (ba, 2H); 3,36 (q, 2H, $J = 10,2$ Hz); 3,79 (ba, 2H); 6,64 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,1$ Hz); 6,99 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); 7,06 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 7,49 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz); 7,83 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz); 9,31 (ba, 1H); 10,66 (ba, 1H).

Ejemplo [24]

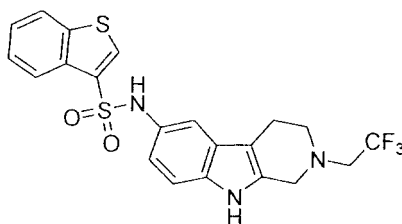
[2-(2,2,2-Trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il]-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico



Sólido amorfo amarillo, p.f. 164-166°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,53 (ba, 2H); 2,92 (ba, 2H); 3,39 (q, 2H, $J = 10,5$ Hz); 3,77 (ba, 2H); 6,68 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,1$ Hz); 7,05 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,08 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); 7,58 (dd, 1H, $J = 8,1, 7,8$); 7,83 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,2$ Hz); 7,89 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,8$ Hz); 8,08 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 8,28 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 8,36 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz); 9,96 (ba, 1H); 10,70 (s, 1H).

Ejemplo [25]

[2-(2,2,2-Trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico

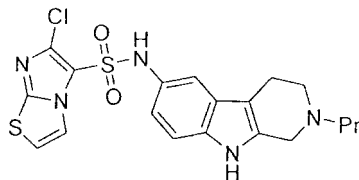


Sólido amorfo amarillo, p.f. 173-175°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,52 (ba, 2H); 2,92 (ba, 2H); 3,35 (q, 2H, $J = 9,9$ Hz); 3,78 (ba, 2H); 6,62 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,1$ Hz); 7,00 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); 7,03 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,43-7,54 (m, 2H); 8,04-8,06 (m, 1H); 8,24-8,26 (m, 1H); 8,30 (s, 1H); 10,04 (ba, 1H); 10,69 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [26]

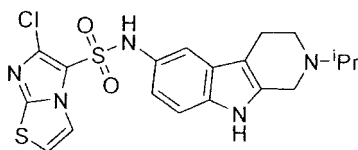
(2-Propil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico



Sólido amorfo amarillo, p.f. 206-207°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 1,52-1,64 (m, 2H); 2,50-2,61 (m, 4H); 2,77 (ba, 2H); 3,59 (ba, 2H); 6,74 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz); 7,08 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,62 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 7,90 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 10,45 (ba, 1H); 10,80 (s, 1H).

Ejemplo [27]

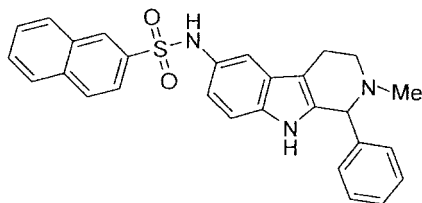
(2-Isopropil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico



Sólido amorfo naranja, p.f. 234-235°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 1,04 (d, 6H, J = 6,0 Hz); 2,52 (ba, 2H); 2,71 (ba, 2H); 2,83-2,96 (m, 1H, J = 6,0 Hz); 3,57 (ba, 2H); 6,64 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz); 6,98 (ba, 1H); 7,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,53 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 7,81 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 10,35 (ba, 1H); 10,59 (ba, 1H).

Ejemplo [28]

(2-Metil-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

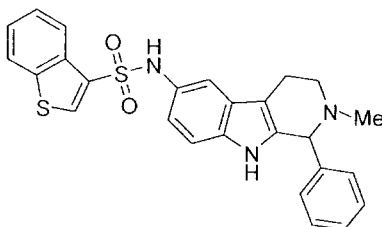


Sólido amorfo amarillo, p.f. 255-260°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,15 (s, 3H); 2,72 (ba, 2H); 3,00 (ba, 2H); 4,28 (ba, 1H); 6,67 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz); 6,95 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,12 (ba, 1H); 7,22-7,31 (m, 5H); 7,57-7,68 (m, 2H); 7,76 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz); 7,97 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,05 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 8,29 (ba, 1H); 9,88 (s, 1H); 10,11 (ba, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [29]

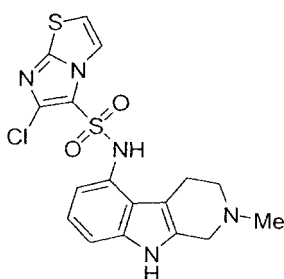
(2-Metil-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico



Sólido amorfo blanco, p.f. 232-234°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,15 (s, 3H); 2,73 (ba, 2H); 3,01 (ba, 2H); 4,27 (ba, 1H); 6,57-6,60 (m, 1H); 6,95 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,07 (sa, 1H); 7,24-7,36 (m, 4H); 7,48-7,56 (m, 3H); 8,08 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 8,27 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,35 (s, 1H); 10,10 (s, 1H); 10,15 (s, 1H).

Ejemplo [30]

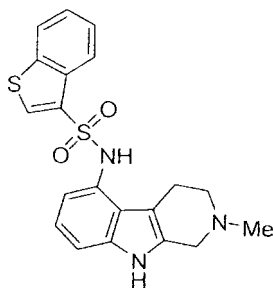
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico



Sólido amorfo amarillo, p.f. 252-253°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,40 (s, 3H); 2,62 (ba, 2H); 2,83 (ba, 2H); 3,54 (ba, 2H); 6,25 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 6,79 (dd, 1H, J = 8,1, 7,8 Hz); 7,14 (ba, 1H); 7,44 (ba, 2H); 10,13 (ba, 1H); 10,87 (s, 1H).

Ejemplo [31]

(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-5-il)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico

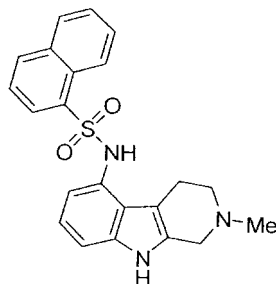


Sólido amorfo naranja, p.f. 236-237°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,35 (s, 3H); 2,54 (ba, 2H); 2,82 (ba, 2H); 3,47 (ba, 2H); 6,11 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 6,70 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,43-7,48 (m, 2H); 8,05-8,12 (m, 2H); 8,23 (s, 1H); 9,77 (ba, 1H); 10,82 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [32]

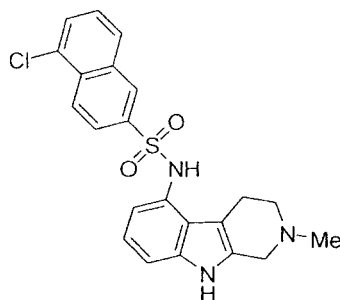
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-5-il)-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico



Sólido amorfo naranja, p.f. 217-218°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,35 (s, 3H); 2,55 (ba, 2H); 2,83 (ba, 2H); 3,47 (ba, 2H); 5,97 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 6,62 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,55 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,63-7,66 (m, 2H); 7,95 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 8,07-8,10 (m, 1H); 8,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,66-8,69 (m, 1H); 9,80 (ba, 1H); 10,81 (s, 1H).

Ejemplo [33]

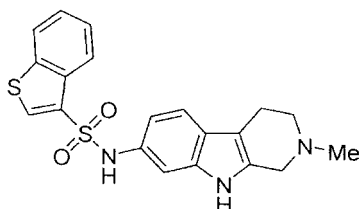
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico



Sólido amorfo naranja, p.f. 245-247°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,34 (s, 3H); 2,55 (ba, 2H); 2,87 (ba, 2H); 3,47 (ba, 2H); 6,15 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,69 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,61 (dd, 1H, J = 8,1, 7,8 Hz); 7,87 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,92 (dd, 1H, J = 9,0, 1,5 Hz); 8,10 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,32-8,35 (m, 2H); 9,70 (ba, 1H); 10,84 (s, 1H).

Ejemplo [34]

(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-7-il)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico

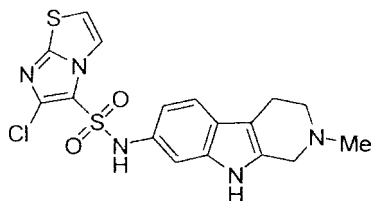


Sólido amorfo de color crema, p.f. 255-257°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,34 (s, 3H); 2,57 (ba, 4H); 3,41 (ba, 2H); 6,61 (dd, 1H, J = 8,4, 1,5 Hz); 6,96 (ba, 1H); 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,43-7,54 (m, 2H); 8,04 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,30 (s, 1H); 10,16 (ba, 1H); 10,60 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [35]

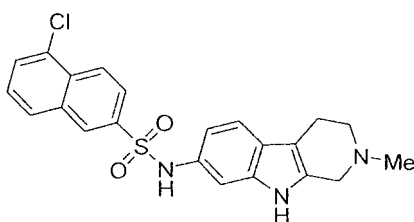
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico



Sólido amorfo naranja, p.f. 225-227°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,38 (s, 3H); 2,60 (ba, 4H); 3,49 (ba, 2H); 6,65 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz); 7,01 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,56 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 7,89 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 10,47 (ba, 1H); 10,72 (s, 1H).

Ejemplo [36]

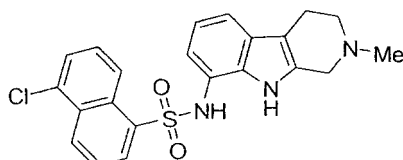
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico



Sólido amorfo blanco, p.f. 257-259°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,33 (s, 3 H); 2,56 (ba, 4H); 3,41 (ba, 2H); 6,67 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz); 7,00 (ba, 1H); 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,58 (dd, 1H, J = 8,1, 7,8 Hz); 7,83 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,89 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5 Hz); 8,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,28 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,37 (ba, 1H); 10,05 (ba, 1H); 10,60 (s, 1H).

Ejemplo [37]

(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-1-sulfónico

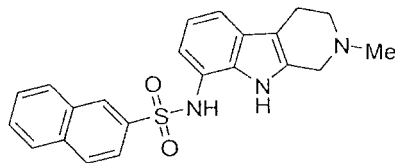


Sólido amorfo blanco, p.f. 251-252°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,41 (s, 3H); 2,61 (ba, 2H); 2,66 (ba, 2H); 3,54 (ba, 2H); 6,24 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,58 (dd, 1H, J = 7,8, 7,5 Hz); 7,04 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,67 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,72 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,85 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 8,15 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 8,46 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 8,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 10,16 (ba, 1H); 10,49 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [38]

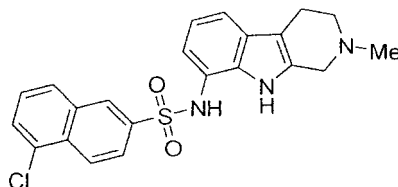
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-8-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico



Sólido amorfo naranja, p.f. 240-242°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,39 (s, 3H); 2,62 (ba, 4H); 3,51 (ba, 2H); 6,52 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,67 (dd, 1H, J = 8,7, 7,5); 7,08 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,60-7,66 (m, 2H); 7,80 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8 Hz); 7,98 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,04-8,07 (m, 2H); 8,32 (ba, 1H); 9,85 (ba, 1H); 10,52 (s, 1H).

Ejemplo [39]

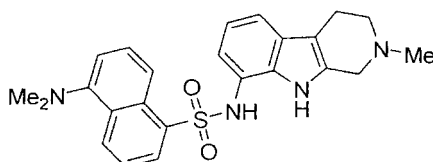
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico



Sólido amorfo amarillo, p.f. 256-257°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,40 (s, 3H); 2,62 (ba, 4H); 3,52 (ba, 2H); 6,48 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,67 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,10 (d, 1H, 7,8 Hz); 7,60 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,85 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,97 (dd, 1H, J = 9,0, 1,8 Hz); 8,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 8,31 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,40 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 9,94 (ba, 1H); 10,54 (s, 1H).

Ejemplo [40]

(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-8-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfónico

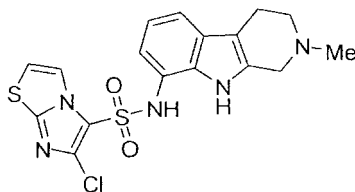


Sólido amorfo amarillo, p.f. 225-226°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,39 (s, 3H); 2,61 (ba, 4H); 2,79 (s, 6H); 3,51 (ba, 2H); 6,38 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 6,60 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,01 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,49-7,62 (m, 2H); 8,06 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 8,39-8,46 (m, 2H); 10,04 (ba, 1H); 10,41 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [41]

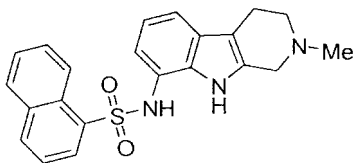
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-8-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico



Sólido amorfo amarillo, p.f. 230-232°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,45 (s, 3H); 2,64 (ba, 2H); 2,73 (ba, 2H); 3,60 (ba, 2H); 6,47 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 6,69 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,46 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 7,60 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 7,95 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 10,40 (s, 1H); 11,05 (s, 1H).

Ejemplo [42]

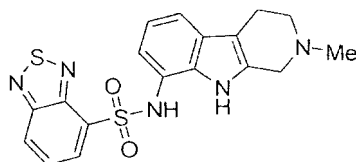
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-8-il)-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico



Sólido amorfo blanco, p.f. 259-260°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,40 (s, 3H); 2,61 (ba, 4H); 3,53 (ba, 2H); 6,29 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,58 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,03 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,54 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz); 7,63-7,74 (m, 2H); 8,04-8,07 (m, 2H); 8,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,79 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 10,08 (ba, 1H); 10,48 (s, 1H).

Ejemplo [43]

(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-8-il)-amida del ácido 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfónico

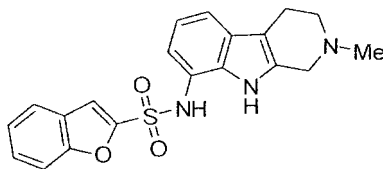


Sólido amorfo amarillo, p.f. 238-240°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,39 (s, 3H); 2,60 (ba, 4H); 3,51 (ba, 2H); 6,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 6,60 (dd, 1H, J = 7,5, 7,5 Hz); 7,03 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,76 (dd, 1H, J = 8,7, 6,9 Hz); 8,13 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 8,34 (d, 1H, 8,7 Hz); 10,10 (ba, 1H); 10,47 (s, 1H).

ES 2 321 879 T3

Ejemplo [44]

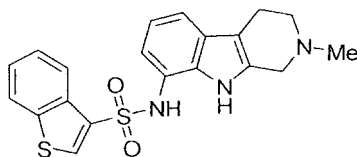
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-8-il)-amida del ácido benzofuran-2-sulfónico



Sólido amorfo marrón, p.f. 229-231°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,39 (s, 3H); 2,68 (ba, 2H); 2,77 (ba, 2H); 3,64 (ba, 2H); 6,60 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 6,73 (dd, 1H, J = 7,8, 7,5 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,35 (dd, 1H, J = 7,8, 7,2 Hz); 7,39 (ba, 1H); 7,47-7,53 (m, 1H); 7,69-7,73 (m, 2H); 10,34 (ba, 1H); 10,63 (s, 1H).

Ejemplo [45]

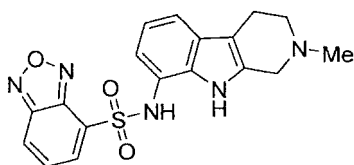
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico



Sólido amorfo blanco, p.f. 225-226°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,39 (s, 3H); 2,62 (ba, 4H); 3,52 (ba, 2H); 6,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,65 (dd, 1H, J = 7,8, 7,5 Hz); 7,08 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,43-7,53 (m, 2H); 8,06-8,08 (m, 1H); 8,21-8,24 (m, 1H); 8,38 (s, 1H); 10,01 (ba, 1H); 10,49 (s, 1H).

Ejemplo [46]

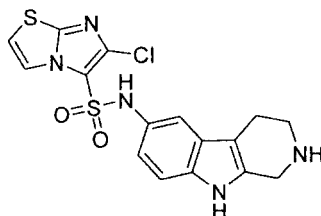
(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-8-il)-amida del ácido benzofurazan-4-sulfónico



Sólido amorfo amarillo, p.f. 246-247°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,45 (s, 3H); 2,64 (ba, 2H); 2,72 (ba, 2H); 3,60 (ba, 2H); 6,41 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,65 (dd, 1H, J = 7,8, 7,5 Hz); 7,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,63 (dd, 1H, J = 9,0, 6,6 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 8,28 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 10,28 (ba, 1H); 10,53 (s, 1H).

Ejemplo [47]

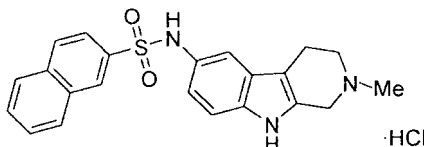
(2,3,4,9-Tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico



Se agitó una solución de *N*-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-il)-6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-sulfonamida (según la fórmula (V), 200 mg, 0,5 mmol) y CH₂(OMe)₂ (175 μl, 2 mmol) en AcOH (2 ml) a 100°C durante 48 h (ciclización de Pictet-Spengler). Después de este tiempo se basificó la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos y se concentraron dando la correspondiente (2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico como un sólido amorfo de color crema, p.f. 242-244°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,76 (ba, 2H); 3,35 (ba, 2H); 4,24 (ba, 2H); 6,45 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,79-6,82 (m, 2H); 7,27 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 7,88 (d, 1H, J = 435 Hz); 9,96 (ba, 2H).

Ejemplo [48]

Clorhidrato de (2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico



A una disolución de 50 mg (0,13 mmol) de (2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico (ejemplo 12) en 2 ml de etanol se le añadió 1 ml de una disolución 2,5 N de ácido clorhídrico en etanol. El clorhidrato cristaliza a temperatura ambiente como un sólido blanco, p.f. 239-241°C. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2,84 (ba, 2H); 2,92 (s, 3H); 3,31 (ba, 1H); 3,62 (ba, 1H); 4,30 (ba, 1H); 4,43 (ba, 1H); 6,76 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8 Hz); 7,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,18 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 7,56-7,67 (m, 2H); 7,72 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8 Hz); 7,96 (da, 1H, J = 8,1 Hz); 8,02-8,06 (m, 2H); 8,29 (ba, 1H); 10,00 (s, 1H); 10,43 (ba, 1H); 11,05 (s, 1H).

Procedimientos farmacológicos

Unión al receptor de serotonina 5HT₆

Se suministraron membranas celulares de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT₆ por Receptor Biology. En dichas membranas la concentración de receptor es 2,18 pmol/mg de proteína y la concentración de proteína es 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el procedimiento de B. L. Roth *et al.* [B. L. Roth *et al.*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **1994**, 268, 1403] con los siguientes cambios puntuales. La parte respectiva de la descripción bibliográfica se incorpora en la presente memoria como referencia y forma parte de la descripción.

ES 2 321 879 T3

La membrana comercial se diluye (dilución 1:40) con el tampón de unión: Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,5 mM (pH 7,4). El radioligando usado es [³H]-LSD a una concentración de 2,7 nM con un volumen final de 200 μ l. La incubación se inicia añadiendo 100 μ l de suspensión de membrana, ($\approx$ 22,9 μ g de proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. La incubación finaliza mediante filtración rápida en un recolector de células Brandel a través de filtros de fibra de vidrio fabricados por Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavan tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Los filtros se transfieren a matraces y se añaden a cada matraz 5 ml de mezcla de centelleo líquida Ecoscint H. Se dejan los matraces alcanzar el equilibrio durante varias horas antes de realizar el recuento con un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. La unión no específica se determina en presencia de 100 μ M de serotonina. Los ensayos se realizan por triplicado. Las constantes de inhibición (K_i, nM) se calcularon por análisis de regresión no lineal usando el programa EBDA/LIGAND descrito en Munson and Rodbard, *Analytical Biochemistry*, **1980**, 107, 220, que se incorpora en la presente como referencia y forma parte de la descripción.

Los resultados de unión para algunos de estos compuestos se dan en la tabla siguiente.

TABLA

Ejemplo	% de Inhibición 10 ⁻⁷ M	K _i (nM)
1	80,7	0,9
2	79,5	2,8
4	70,6	
12	89,7	15,9
13	71,1	
16	85,0	
19	97,0	1,1
21	72,8	
22	84,6	36,7
26	87,9	2,0
27	81,8	
35	90,0	8,0
38	73,5	
45	87,1	29,7

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula general (I) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De forma típica, las composiciones farmacéuticas y medicamentos comprenden de 1 a 60% en peso de uno o más derivados de fórmula general (I) y de 40 a 99% en peso de uno o más excipientes.

ES 2 321 879 T3

La cantidad de ingrediente activo que se administrará al paciente varía dependiendo del peso del paciente, la vía de administración, la indicación y el grado de intensidad del trastorno. Normalmente, se administran al paciente que necesita el tratamiento de 1 a 500 mg de al menos un derivado de fórmula general (I) por día. La dosis diaria total se puede administrar al paciente en una o más porciones.

5

Fórmula por comprimido

10	Compuesto de acuerdo con el ejemplo 1	5 mg
	Lactosa	60 mg
	Celulosa cristalina	25 mg
15	Povidona K 90	5 mg
	Almidón pregelatinizado	3 mg
	Dióxido de silicio coloidal	1 mg
20	<u>Estearato de magnesio</u>	<u>1 mg</u>
	Peso total por comprimido	100 mg

25

30

35

40

45

50

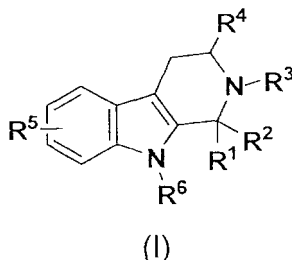
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I):



en la que

R^1 y R^2 , idénticos o distintos, representan hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-NO_2$; $-NH_2$; $-SH$; $-OH$; $-CN$; $-C(=O)-OH$; $-S(=O)_2-OH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-S(=O)_2-R^f$; $-OR^f$; $-SR^f$; $-C(=O)-OR^f$; $-N(R^f)-S(=O)_2-R^g$; $-NH-R^f$; $-NR^fR^g$; $-C(=O)-NHR^f$; $-C(=O)-NR^fR^g$; $-S(=O)_2-NHR^f$; $-S(=O)_2-NR^fR^g$; $-O-C(=O)-R^f$; $-NH-C(=O)-R^f$; $-NR^f-C(=O)-R^g$; $-NH-C(=O)-O-R^f$; $-NR^f-C(=O)-O-R^g$; $-S(=O)_2-O-R^f$; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

representando cada uno de R^f y R^g , independientemente del otro, un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alqueno o alquino, lineal o ramificado,

o R^1 y R^2 forman juntos un sustituyente espiro de 3-6 carbonos;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-NO_2$; $-NH_2$; $-SH$; $-OH$; $-CN$; $-C(=O)-OH$; $-S(=O)_2-OH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-S(=O)_2-R^f$; $-OR^f$; $-SR^f$; $-C(=O)-OR^f$; $-N(R^f)-S(=O)_2-R^g$; $-NH-R^f$; $-NR^fR^g$; $-C(=O)-NHR^f$; $-C(=O)-NR^fR^g$; $-S(=O)_2-NHR^f$; $-S(=O)_2-NR^fR^g$; $-O-C(=O)-R^f$; $-NH-C(=O)-R^f$; $-NR^f-C(=O)-R^g$; $-NH-C(=O)-O-R^f$; $-NR^f-C(=O)-O-R^g$; $-S(=O)_2-O-R^f$; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

R^4 representa hidrógeno, $CO-NR^aR^b$, $CO-OR^a$, en el que

R^a y R^b , idénticos o distintos, representan hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-NO_2$; $-NH_2$; $-SH$; $-OH$; $-CN$; $-C(=O)-OH$; $-S(=O)_2-OH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-S(=O)_2-R^f$; $-OR^f$; $-SR^f$; $-C(=O)-OR^f$; $-N(R^f)-S(=O)_2-R^g$; $-NH-R^f$; $-NR^fR^g$; $-C(=O)-NHR^f$; $-C(=O)-NR^fR^g$; $-S(=O)_2-NHR^f$; $-S(=O)_2-NR^fR^g$; $-O-C(=O)-R^f$; $-NH-C(=O)-R^f$; $-NR^f-C(=O)-R^g$; $-NH-C(=O)-O-R^f$; $-NR^f-C(=O)-O-R^g$; $-S(=O)_2-O-R^f$; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

R⁵ representa NR^cSO₂R^d, en el que

R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, arilo, ciano, alcoxi C₁₋₆ y trifluorometilo;

R^d representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^fR^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^fR^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^fR^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo o SO₂R^e, en el que

R^e representa arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₆; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^fR^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^fR^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^fR^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

con la condición de que cuando R^d es fenilo, R^e es distinto de fenilo;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹, R², R³ y R⁶ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o fenilo, R⁴ es H y R⁵ es NHSO₂R^d, siendo R^d un grupo arilo o heteroarilo seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo e imidazotiazolilo, opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, seleccionado del grupo siguiente:

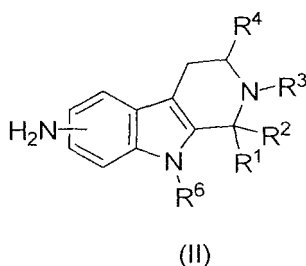
- [1] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- [2] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [3] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico;
- [4] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- [5] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfónico;
- [6] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico;
- [7] *N*-[4-(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)sulfamoil]-fenil]-acetamida;
- [8] 4-Amino-*N*-(2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-bencenosulfonamida;
- [9] *N*-[4-Metil-5-(2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)sulfamoil]-tiazol-2-il]-acetamida;
- [10] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolin-6-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfónico;

ES 2 321 879 T3

- [11] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido benzofurano-2-sulfónico;
- [12] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- 5 [13] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfónico;
- [14] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftaleno-1-sulfónico;
- [15] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 7-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- 10 [16] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- [17] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-3-sulfónico;
- 15 [18] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- [19] (2-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- 20 [20] (2-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- [21] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- 25 [22] (2-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [23] [2-(2,2,2-Trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- 30 [24] [2-(2,2,2-Trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il]-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- [25] [2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il]-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- 35 [26] (2-Propil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- [27] (2-Isopropil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- 40 [28] (2-Metil-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- [29] (2-Metil-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [30] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- 45 [31] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-5-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [32] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-5-il)-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico;
- 50 [33] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- [34] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-7-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
- [35] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;
- 55 [36] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- [37] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-1-sulfónico;
- 60 [38] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- [39] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftaleno-2-sulfónico;
- [40] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfónico;
- 65 [41] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico;

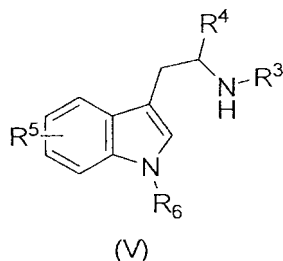
- [42] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico;
 [43] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfónico;
 [44] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido benzofuran-2-sulfónico;
 [45] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-3-sulfónico;
 [46] (2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-8-il)-amida del ácido benzofurazan-4-sulfónico;
 [47] (2,3,4,9-Tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfónico; y
 [48] Clorhidrato de (2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -carbolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico.

4. Un procedimiento para preparar un derivado tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I), que se **caracteriza** porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (II)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 tienen los significados dados en la reivindicación 1; con un haluro de sulfonilo de fórmula general R^dSO_2X , teniendo R^d el significado dado en la reivindicación 1 y siendo X halógeno.

5. Un procedimiento para preparar un derivado tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I), **caracterizado** por una ciclación de Pictet-Spengler de un compuesto de fórmula general (V)



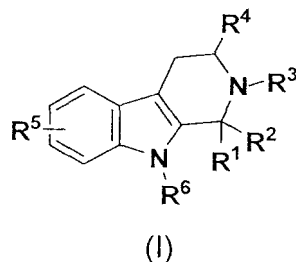
en la que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados dados en la reivindicación 1; con un aldehído de fórmula R^1CHO o una cetona de fórmula R^1R^2CO o con $CH_2(OMe)_2$, teniendo R^1 y R^2 el significado dado en la reivindicación 1.

6. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Un derivado tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con receptores 5-HT6 en mamíferos, incluyendo seres humanos.

8. Un derivado tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I) según la reivindicación 7 para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con la ingesta de alimento, con preferencia para la regulación del apetito, para mantener, aumentar o reducir el peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, preferiblemente diabetes tipo II que está causada por obesidad, o para la profilaxis y/o tratamiento de síndrome del colon irritable; trastornos del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastornos cognitivos; trastornos de la memoria; demencia senil; psicosis; trastornos neurodegenerativos, preferiblemente seleccionados del grupo consistente en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y Esclerosis Múltiple; esquizofrenia, psicosis; o trastornos de hiperactividad, con preferencia trastorno de déficit de atención/hiperactividad, o para mejorar la cognición.

9. Uso de un derivado tetrahidro- β -carbolin-sulfonamida de fórmula general (I):



en la que

R^1 y R^2 , idénticos o distintos, representan hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-NO_2$; $-NH_2$; $-SH$; $-OH$; $-CN$; $-C(=O)-OH$; $-S(=O)_2-OH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-S(=O)_2-R^f$; $-OR^f$; $-SR^f$; $-C(=O)-OR^f$; $-N(R^f)-S(=O)_2-R^g$; $-NH-R^f$; $-NR^fR^g$; $-C(=O)-NHR^f$; $-C(=O)-NR^fR^g$; $-S(=O)_2-NHR^f$; $-S(=O)_2-NR^fR^g$; $-O-C(=O)-R^f$; $-NH-C(=O)-R^f$; $-NR^f-C(=O)-R^g$; $-NH-C(=O)-O-R^f$; $-NR^f-C(=O)-O-R^g$; $-S(=O)_2-O-R^f$; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo lineal o ramificado;

representando cada uno de R^f y R^g , independientemente del otro, un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo, alquenileno o alquinileno, lineal o ramificado,

o R^1 y R^2 forman juntos un sustituyente espiro de 3-6 carbonos;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-NO_2$; $-NH_2$; $-SH$; $-OH$; $-CN$; $-C(=O)-OH$; $-S(=O)_2-OH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-S(=O)_2-R^f$; $-OR^f$; $-SR^f$; $-C(=O)-OR^f$; $-N(R^f)-S(=O)_2-R^g$; $-NH-R^f$; $-NR^fR^g$; $-C(=O)-NHR^f$; $-C(=O)-NR^fR^g$; $-S(=O)_2-NHR^f$; $-S(=O)_2-NR^fR^g$; $-O-C(=O)-R^f$; $-NH-C(=O)-R^f$; $-NR^f-C(=O)-R^g$; $-NH-C(=O)-O-R^f$; $-NR^f-C(=O)-O-R^g$; $-S(=O)_2-O-R^f$; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

R^4 representa hidrógeno, $CO-NR^aR^b$, $CO-OR^a$, en el que

R^a y R^b , idénticos o distintos, representan hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-NO_2$; $-NH_2$; $-SH$; $-OH$; $-CN$; $-C(=O)-OH$; $-S(=O)_2-OH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-S(=O)_2-R^f$; $-OR^f$; $-SR^f$; $-C(=O)-OR^f$; $-N(R^f)-S(=O)_2-R^g$; $-NH-R^f$; $-NR^fR^g$; $-C(=O)-NHR^f$; $-C(=O)-NR^fR^g$; $-S(=O)_2-NHR^f$; $-S(=O)_2-NR^fR^g$; $-O-C(=O)-R^f$; $-NH-C(=O)-R^f$; $-NR^f-C(=O)-R^g$; $-NH-C(=O)-O-R^f$; $-NR^f-C(=O)-O-R^g$; $-S(=O)_2-O-R^f$; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

R^5 representa $NR^cSO_2R^d$, en el que

R^c representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , arilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 y trifluorometilo;

R^d representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^f-R^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^f-R^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^f-R^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo o SO₂R^e, en el que

R^e representa arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NO₂; -NH₂; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -S(=O)₂-OH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-R^f; -OR^f; -SR^f; -C(=O)-OR^f; -N(R^f)-S(=O)₂-R^g; -NH-R^f; -NR^f-R^g; -C(=O)-NHR^f; -C(=O)-NR^f-R^g; -S(=O)₂-NHR^f; -S(=O)₂-NR^f-R^g; -O-C(=O)-R^f; -NH-C(=O)-R^f; -NR^f-C(=O)-R^g; -NH-C(=O)-O-R^f; -NR^f-C(=O)-O-R^g; -S(=O)₂-O-R^f; un átomo de halógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

teniendo R^f y R^g el mismo significado definido antes

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes;

en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con receptores 5-HT₆ en mamíferos, incluyendo seres humanos.

10. Uso según la reivindicación 9 para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con la ingesta de alimento, con preferencia para la regulación del apetito, para mantener, aumentar o reducir el peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, preferiblemente diabetes tipo II que está causada por obesidad, o para la profilaxis y/o tratamiento de síndrome del colon irritable; trastornos del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastornos cognitivos; trastornos de la memoria; demencia senil; psicosis; trastornos neurodegenerativos, preferiblemente seleccionados del grupo consistente en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y Esclerosis Múltiple; esquizofrenia, psicosis; o trastornos de hiperactividad, con preferencia trastorno de déficit de atención/hiperactividad, o para mejorar la cognición.