



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 272 667**

(51) Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02703087 .3**

(86) Fecha de presentación : **17.01.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1377580**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2004**

(54) Título: **Indol-5-il ésteres del ácido bencenosulfónico como antagonistas de receptor 5-HT<sub>6</sub>.**

(30) Prioridad: **30.01.2001 US 264996 P**

(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis, Indiana 46285, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2007**

(72) Inventor/es: **Filla, Sandra, Ann;  
Flaugh, Michael, Edward;  
Gillig, James, Ronald;  
Heinz, Lawrence, Joseph;  
Krushinski, Joseph, Herman, Junior;  
Liu, Bin;  
Pineiro-Nunez, Marta, Maria;  
Schaus, John, Mehnert y  
Ward, John, Stanley**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2007**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Indol-5-il-ésteres del ácido bencenosulfónico como antagonistas de receptor 5-HT<sub>6</sub>.

5 La presente invención se refiere al campo de la química farmacéutica y orgánica y se refiere a los compuestos que son antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub>.

10 El receptor 5-HT<sub>6</sub> es un miembro de la superfamilia del receptor acoplado a la proteína G de los receptores de la serotonina, y es similar a los receptores 5-HT<sub>4</sub> y 5-HT<sub>7</sub>, se acopla de manera positiva con la adenilato ciclase.<sup>1</sup> Se clonó en por primera vez el receptor 5-HT<sub>6</sub> de rata en 1993<sup>2,3</sup> y se informó en 1996 de la clonación del homólogo humano, con el que comparte un 89% de identidad de la secuencia.<sup>4</sup> Se ha estudiado la localización de los receptores 5-HT<sub>6</sub> en el cerebro de rata usando la cuantificación del ARNm mediante el análisis Northern y RT-PCR, inmunohistoquímica, y autoradiografía.<sup>2,3,5,6,7,8</sup> Estos procedimientos han encontrado de manera consistente altos niveles del receptor en el tubérculo olfatorio, hipocampo, cuerpo estriado, núcleo accumbens, y regiones corticales. Los receptores 5-HT<sub>6</sub> están 15 ausentes o presentes en niveles muy bajos en los tejidos periféricos.<sup>2,3</sup>

20 Hasta la fecha, no se conocen agonistas selectivos con afinidad alta del receptor 5-HT<sub>6</sub>. La serotonina por sí misma tiene únicamente una moderada afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> ( $K_i = 65$  nM) y el agonista más selectivo informado hasta la fecha, N,N-dimetil-2-etyl-5-metoxitriptamina, tiene una  $K_i = 81$  nM y únicamente una selectividad de 3,5 veces frente al receptor 5-HT<sub>2A</sub>.<sup>9</sup>

25 Mucho del interés reciente en el receptor 5-HT<sub>6</sub> es debido a la observación de que diversos agentes psicotrópicos son antagonistas de alta afinidad en el receptor 5-HT<sub>6</sub> humano.<sup>4,10</sup> Estos compuestos incluyen amitriptilina ( $K_i = 65$  nm) y los antipsicóticos atípicos clozapina ( $K_i = 9,5$  nM), olanzapina ( $K_i = 10$  nM), y quetiapina (33 nM). Ninguno 30 de estos compuestos, sin embargo, son selectivos. Los primeros antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>6</sub> informado son Ro 04-6790 y Ro 63-0563. Su utilidad es limitada por su moderada afinidad ( $K_i = 50$  nM y 12 nM, de manera respectiva) y mala farmacocinética.<sup>11</sup> Se ha informado de una serie de antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub>, que culminan en SB-271.046.<sup>12</sup> Este compuesto tiene una alta afinidad ( $K_i = 1,2$  nM) y selectividad (> de 200 veces frente a > de 55 de los receptores, enzimas y canales iónicos) y está disponible en un 80%. Se ha usado un radioligando selectivo [<sup>125</sup>I]-SB-258.585 para los estudios de enlace mediante radioligando y autoradiográficos.<sup>13,14</sup> Estos compuestos son 35 herramientas útiles para los estudios preclínicos del receptor 5-HT<sub>6</sub>. No se han informado de estudios clínicos con ningún antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>6</sub>.

40 La razón del uso de antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>6</sub> para tratar disfunciones cognitivas se basa en tres líneas de razonamiento: la capacidad de los antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>6</sub> para regular la función neuronal colinérgica y glutamatérgica, los estudios clínicos de los antipsicóticos atípicos clozapina y olanzapina sobre la función cognitiva, la actividad de los antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>6</sub> en modelos animales de la función cognitiva.

45 Los antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>6</sub> modulan la función neuronal colinérgica y glutamatérgica. Los sistemas neuronales colinérgicos y glutamatérgicos juegan papeles importantes en la función cognitiva. Las rutas neuronales colinérgicas son conocidas por ser importantes para la formación y consolidación de la memoria. Los agentes anticolinérgicos de actuación central desequilibran la función cognitiva en animales y estudios clínicos y la pérdida de las neuronas colinérgicas es una de las marcas de contraste de la enfermedad de Alzheimer. A la inversa, se sabe de la estimulación de la función colinérgica para mejorar el comportamiento cognitivo, y los únicos dos 50 agentes aprobados para el tratamiento del déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, tacrina y donepezil, son ambos inhibidores de la acetilcolinesterasa. Se sabe también que el sistema glutamatérgico en el córtex prefrontal está implicado en la función cognitiva.<sup>26,27</sup>

55 El bloqueo de la función del receptor 5-HT<sub>6</sub> ha demostrado obtener efectos procolinérgicos *in vivo*. La administración (icv) a ratas de oligonucleótidos antisentido que se a dirigen la secuencia del receptor 5-HT<sub>6</sub> indujo casmodia y comportamiento violento que se bloqueó mediante la atropina antagonista colinérgica<sup>15</sup>. El antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>6</sub> Ro 04-6790 indujo comportamiento violento en una manera dependiente de la dosis. Se bloqueó este comportamiento mediante los agentes anticolinérgicos escopolamina y atropina, que actúan centralmente pero no mediante la metil-escopolamina en dosis conocidas por ser periféricamente selectivas.<sup>16</sup> Se sabe también que Ro 04-6790 bloquea el comportamiento de rotación inducido por la administración de escopolamina en ratas con lesiones 6-OH-DA nigrostiatales unilaterales. Esta no bloquea el comportamiento rotacional inducido mediante L-DOPA o anfetaminas.<sup>17</sup> La escopolamina invertida Ro 04-6790 indujo los déficits de comportamiento en los ensayos de reconocimiento de objetos, un modelo de la función cognitiva. Otro antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>6</sub>, SB-271046 potenció el comportamiento de casmodia inducido mediante el inhibidor de la colinesterasa fisostigmina.<sup>18</sup> Estos estudios sugieren que el bloqueo del receptor 5-HT<sub>6</sub> facilita la transmisión colinérgica. En estudios de microdiálisis *in vivo*, SB-271.046 (10 mg/kg, sc) incrementa la liberación del glutamato en el córtex prefrontal a través de un mecanismo neuronal.<sup>25</sup>

60 Estudios clínicos de los antipsicóticos atípicos clozapina y olanzapina sobre la función cognitiva. Los antipsicóticos atípicos clozapina y olanzapina son ambos antagonistas no selectivos del receptor 5-HT<sub>6</sub>, aunque de alta afinidad.<sup>4</sup> Por otra parte, la risperidona y el antipsicótico típico haloperidol no tienen afinidad significativa por el receptor 5-HT<sub>6</sub>. Las diferencias clínicas vistas con estos conjuntos de fármacos pueden atribuirse al bloqueo del receptor 5-HT<sub>6</sub>. Glodberg y col., no informaron de efectos cognitivos beneficiosos del tratamiento con clozapina en un ensayo

pequeño (N = 15) en los esquizofrénicos resistentes al tratamiento.<sup>19</sup> En contraste, Meltzer y col<sup>20</sup> en un estudio más grande de esquizofrénicos resistentes al tratamiento (N = 36) observaron mejoras en diversas regiones de la función neurofisiológica a las seis semanas y a los seis meses tras la iniciación del tratamiento con clozapina. En esquizofrénicos no resistentes al tratamiento, la clozapina fue más efectiva que el placebo en la mejora de la función cognitiva mediante medidas diversas.<sup>21</sup> Se vio este efecto a los seis meses, y persistió a lo largo de los 12 meses del estudio. Se ha comparado el efecto de la olanzapina, la risperidona y el haloperidol sobre la función cognitiva en un estudio doble ciego multicentro en esquizofrénicos.<sup>22</sup> El grupo de la olanzapina mostró una mejora estadísticamente significativa en la función cognitiva sobre cualquier tratamiento con haloperidol o risperidona. Este efecto fue aparente tras 6 semanas de tratamiento y continuó a lo largo de las 54 semanas del estudio. Los estudios animales sugieren que podrían mediarse estos efectos mediante la liberación de acetilcolina en el córtex prefrontal.<sup>23</sup>

Actividad de los antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>6</sub> en modelos animales de la función cognitiva. Con el desarrollo reciente de los antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>6</sub> Ro-04.6790 y SB-271.046, ha aparecido diverso informe acerca de la actividad de estos compuestos en los modelos de la función cognitiva. El antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>6</sub>, SB-271.046 mejoró el comportamiento en el laberinto de agua Morris.<sup>24</sup> Estos resultados son consistentes con el hallazgo que la administración icv crónica de oligonucleótidos antisentido dirigidos hacia la secuencia del receptor 5-HT<sub>6</sub> conduce a mejoras en el ensayo de comportamiento operante de la alternancia espacial en ratas adultas.<sup>24</sup>

Los compuestos de la presente invención son antagonistas selectivos con alta afinidad por el 5-HT<sub>6</sub>, y de esta manera, proporcionan un tratamiento valioso para los trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

## Referencias de los antecedentes

1. **Bracheck**, T. A., y col. (2000). *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40: 319-34,
2. **Monsma**, F. J., Jr., y col. (1993). *Mol Pharmacol* 43(3): 320-7,
3. **Ruat**, M., y col. (1993). *Biochem Biophys Res Commun* 193(1): 268-76,
4. **Kohen**, R., y col. (1996). *J Neurochem* 66(1): 47-56,
5. **Ward**, R. P., y col. (1996). *J Comp Neurol* 370(3): 405-14,
6. **Ward**, R. P., y col. (1995). *Neuroscience* 64(4): 1105-11,
7. **Gerard**, C., y col. (1997). *Brain Res* 746(1-2): 207-19,
8. **Gerard**, C., y col. (1996). *Synapse* 23(3): 164-73,
9. **Glennon**, R. A., y col. (2000). *J Med Chem* 43(5): 1011-8,
10. **Roth**, B. L., y col. (1994). *J Pharmacol Exp Ther* 268(3): 1403-10,
11. **Sleight**, A. J., y col. (1998). *Br J Pharmacol* 124(3): 556-62,
12. **Routledge**, C., y col. (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130(7): 1606,
13. **Hirst**, W. D., y col. (1999). *Br. J. Pharmacol. Suppl.*((en prensa)).
14. **Hirst**, W. D., y col. (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130: 1597,
15. **Bourson**, A., y col. (1995). *J Pharmacol Exp Ther* 274(1): 173-80,
16. **Bentley**, J. C., y col. (1999). *Br J Pharmacol* 126(7): 1537-42,
17. **Bourson**, A., y col. (1998). *Br J Pharmacol* 125(7): 1562-6,
18. **Routledge**, C., y col. (1999). *Br. J. Pharmacol.* 127(Suppl.): 21P,
19. **Goldberg**, T. E., y col. (1993). *Br J Psychiatry* 162: 43-8,
20. **Hagger**, C., y col. (1993). *Biol Psychiatry* 34(10): 702-12,
21. **Lee**, M. A., y col. (1994). *J Clin Psychiatry* 55 Suppl B: 82-7,
22. **Purdon**, S. E., y col. (2000). *Arch Gen Psychiatry* 57(3): 249-58,

23. **Parada**, M. A., y col. (1997). *J Pharmacol Exp Ther* 281(1): 582-8,

24. **Rogers**, D. C., y col. (1999). *Br J Pharmacol* 127(suppl.): 22P.

5 25. **Dawson**, L. A., y col. (2000). *Br J Pharmacol* 130(1): 23-6,

10 26. **Dudkin**, K. N., y col. (1996). *Neurosci Behav Physiol* 26(6): 545-51,

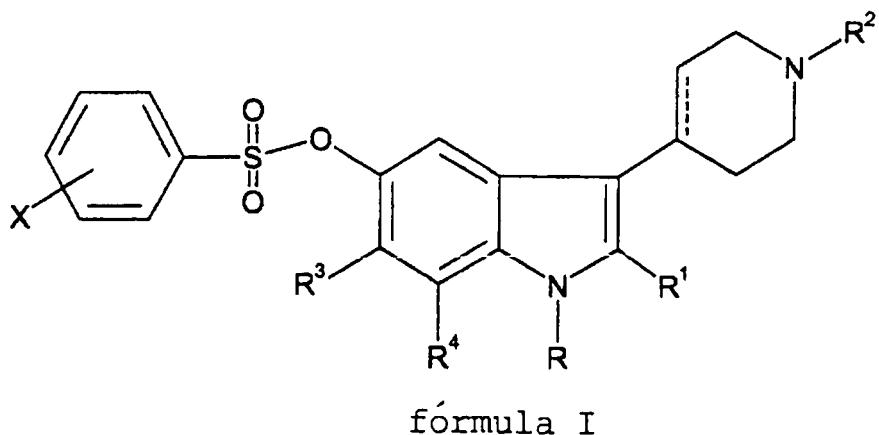
27. **Koechlin**, B., y col. (1999). *Nature* 399(6732): 148-51.

10 El Documento WO 00/63203 se refiere a los compuestos de piperidina-indol que tienen afinidad por 5-HT<sub>6</sub>.

15 El Documento 93/11106 se refiere a los derivados de indol como psicoterapéuticos útiles y potentes agonistas de la serotonina (5-HT<sub>1</sub>) y se pueden usar en el tratamiento de la depresión, ansiedad, trastornos de la alimentación, obesidad, abuso de fármacos, cefalea histamínica, migraña, dolor, hemicrania paroxísmica crónica y dolor asociado con trastornos vasculares y otros trastornos producen debido a una neurotransmisión serotoninérgica deficiente. Se pueden usar también los compuestos como antihipertensivos y vasodilatadores que actúan centralmente.

### Resumen de la invención

20 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



en la que

R es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

45 R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cuando R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o halo entonces R<sup>1</sup> y R pueden tomarse de forma conjunta para formar -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

50 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vinilo, alilo, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o halo o cuando R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> entonces R<sup>4</sup> y R pueden tomarse de forma conjunta para formar -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

55 X es de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, y ciano ó X es 5 sustituyentes halo;

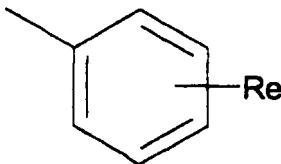


representa un enlace tanto simple como doble;

en la que “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y seis átomos de carbono y que tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenilo sustituido, piridilo y trifluorometilo; y

5 “fenilo sustituido” se refiere a un radical de fórmula

10



15

en la que R<sub>e</sub> es entre 1 y 3 grupos que se seleccionan de manera independiente entre el grupo constituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro y fenilo; y las sales de adición de los mismos farmacéuticamente aceptables.

20

La presente invención también proporciona nuevas composiciones farmacéuticas, que comprenden: un compuesto de la fórmula I y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

25

Puesto que los compuestos de fórmula I son antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub>, los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de una variedad de trastornos, entre los que se incluyen: trastornos cognitivos, trastorno cognitivo relacionado con la edad, desequilibrio cognitivo suave, trastornos del humor (que incluyen, depresión, manía, trastornos bipolares), psicosis (en particular esquizofrenia), ansiedad (de manera particular que incluye el trastorno generalizado de la ansiedad, trastorno del pánico, y trastorno obsesivo compulsivo), trastorno idiopático y enfermedad de Parkinson inducida mediante fármacos, epilepsia, convulsiones, migraña (que incluye dolor por migraña), retirada de la sustancia (que incluye, substancias tal como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), trastornos del sueño (que incluyen narcolepsia), trastorno de déficit/hiperactividad de la atención, trastorno de la conducta, trastornos del aprendizaje, demencia (que incluye enfermedad de Alzheimer y demencia inducida por SIDA), Corea de Huntington, déficits cognitivos subsiguientes a cirugía con bypass cardíaco e injerto, ataque, isquemia cerebral, trauma, trauma en la médula espinal, trauma en la cabeza, hipoxia perinatal, paro cardíaco, y daño hipoglicémico neuronal, demencia vascular, demencia multi-infarto, esclerosis lateral amiotrófica, y esclerosis múltiple. Esto es, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos asociados con el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

30

#### 40 Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se indican:

45

El término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” es una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y tres átomos de carbono, e incluye metil, etil, propil, y iso-propil.

50

El término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” hace referencia a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y seis átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, y similares. El término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido” hace referencia a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y seis átomos de carbono y que tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenilo sustituido, piridilo, y trifluorometilo.

55

El término “alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” hace referencia a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y seis átomos de carbono enlazados mediante un átomo de oxígeno, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentoxi, hexoxi, y similares.

El término “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>” hace referencia a un grupo alquilo saturado cíclico que tiene entre tres y seis átomos de carbono e incluye, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

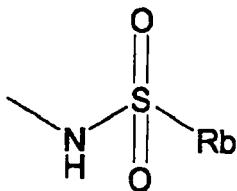
60

En la que R<sub>a</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

El término “alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sulfonilamino” hace referencia a un radical de fórmula

65

5

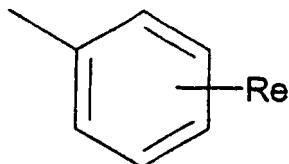


10 en la que R<sub>b</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

El término “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>” hace referencia a un grupo alquilo cíclico que tiene entre tres y seis átomos de carbono e incluye, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

15 El término “fenilo sustituido” hace referencia a un radical de fórmula

20



25

en la que R<sub>e</sub> es entre 1 a 3 grupos seleccionados de manera independiente entre grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro, y fenilo.

30 El término “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” hace referencia a un radical de fórmula

35



40

en la que R<sub>f</sub> se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

El término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” hace referencia a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y cuatro átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *iso*-butilo, sec butilo, y *t*-butilo.

45

Los términos “halógeno” y “halo” hacen referencia a un átomo de cloro, flúor bromo o yodo.

El término “sal de adición farmacéuticamente aceptable” hace referencia a una sal de adición de ácido.

50

El compuesto de fórmula I y los intermedios que se describen en el presente documento forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con una amplia variedad ácidos orgánicos e inorgánicos, e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se usan a menudo en la química farmacéutica. Dichas sales son también parte de esta invención. Una sal de adición farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como se conoce bien en la técnica. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables relacionadas en el *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977) que son conocidos por las personas expertas en la técnica. Los ácidos inorgánicos típicos usados para formar dichas sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico, y similares. Se pueden usar también las sales derivadas de ácidos orgánicos, tal como ácidos mono alifáticos y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos fenil sustituidos, ácidos hidroxialcanoicos y hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónico alifáticos y aromáticos. Dichas sales farmacéuticamente aceptables de esta manera incluyen cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, a-hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinnamato, citrato, formato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, oxalato, ftalato, teraftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato, tartrato, y similares.

# ES 2 272 667 T3

Como para cualquier grupo de compuestos farmacéuticamente activos, se prefieren algunos grupos en su aplicación para uso final. Se proporcionan a continuación las formas de realización preferidas de la presente invención:

5 Se prefieren los compuestos en los que R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R y R<sup>1</sup> se toman de manera conjunta para formar -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-<sup>-</sup>, o R y R<sup>4</sup> se toman de manera conjunta para formar -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

Se prefieren más los compuestos en los que R es hidrógeno.

10 Cuando R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, se prefieren más los compuestos en los que R es metilo.

Se prefieren los compuestos en los que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Se prefieren los compuestos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15 Se prefieren más los compuestos en los que R<sup>2</sup> es metilo.

Cuando R<sup>3</sup> es halo, se prefieren los compuestos en los que R<sup>3</sup> es flúor.

20 Se prefieren los compuestos en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o halo.

Se prefieren los compuestos en los que X es halo.

Cuando X es halo, se prefieren los compuestos en los que X es flúor.

25 Cuando X es flúor, se prefieren más los compuestos en los que X es 2,6-diflúor.

Los compuestos de fórmula I se preparan tal como se describe en el Esquema A. En el Esquema A todos los sustituyentes, a no ser que se indique otra cosa, son como se han definido más arriba, y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

30

(Esquema pasa a página siguiente)

35

40

45

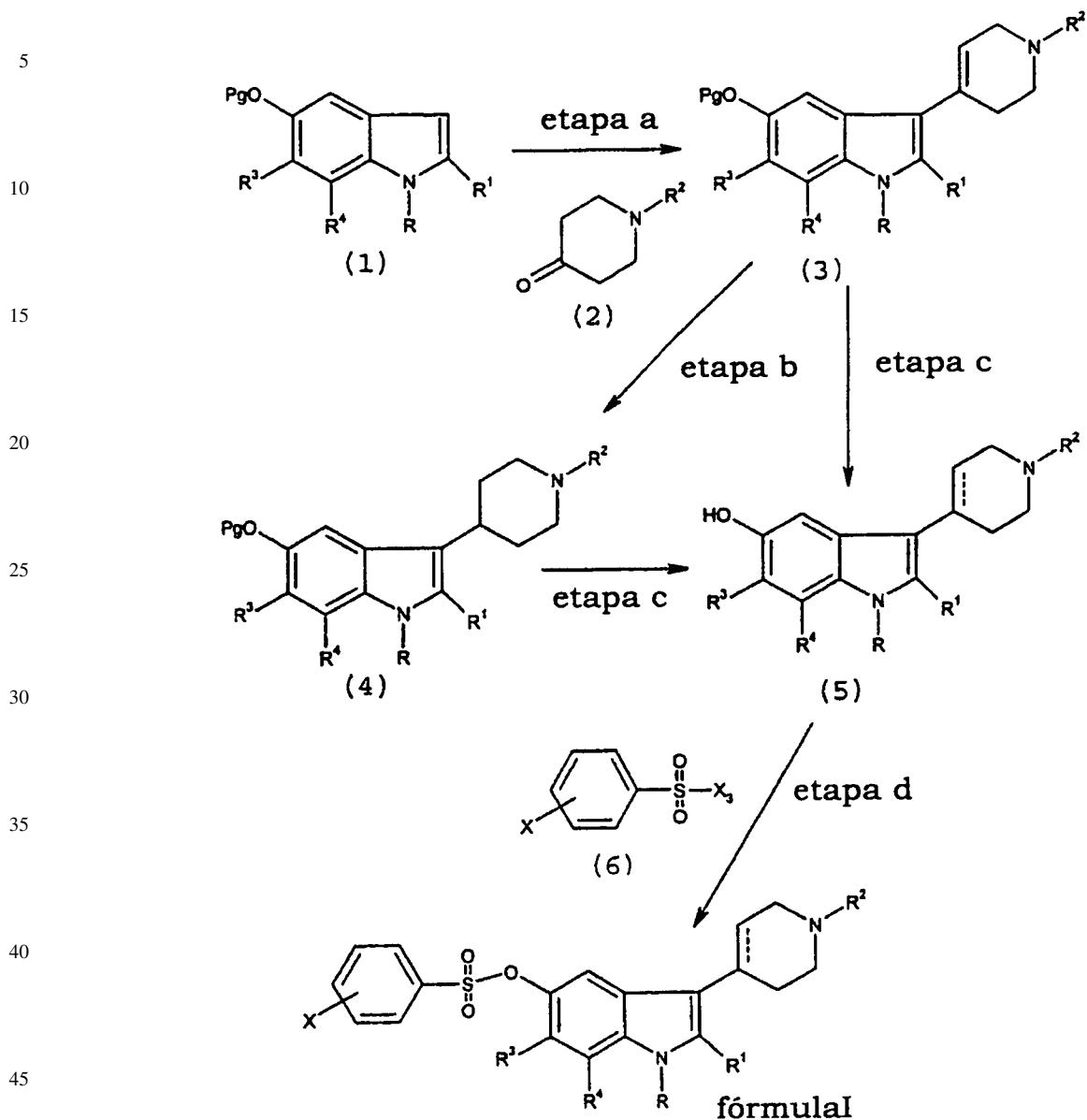
50

55

60

65

## Esquema A



La secuencia específica de reacciones representada en el Esquema A no es crítica. Para muchos de los compuestos de fórmula I se puede variar el orden de estas etapas para proporcionar los compuestos de fórmula I. De manera adicional, se pueden usar la variación con respecto a la introducción del grupo R, el uso de grupos protectores, y la modificación para dar diversos grupos R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub>. Se discuten más abajo algunas de las posibles variaciones.

En el Esquema A, etapa a, un indol apropiado de fórmula (1) se condensa con una piperidin-4-ona apropiada de fórmula (2) para dar una 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3). Un indol apropiado de fórmula (1) puede ser uno en el que Pg es un grupo protector y R, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se desea en el producto final de fórmula I. Son bien conocidas y apreciadas en la técnica la selección y uso de grupos protectores adecuados are (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)). Los grupos protectores adecuados incluyen metilo, bencilo, y dimetil-t-butilsilicio. Como una de las variaciones mencionadas más arriba, los indoles de fórmula (1) que tienen un 5-hidroxi, son también adecuados para la reacción en la etapa a. De esta manera, un indol apropiado de fórmula (1) es también uno que tenga un 5-hidroxi, en lugar del hidroxi protegido representado. Cuando se usa dicho compuesto no protegido de fórmula (1), da de manera directa compuestos de fórmula (5). También, tal como se apreciará por la persona experta en la técnica, los indoles de fórmula (1) en los que R es hidrógeno pueden dar lugar tras la alquilación o sulfonación en un punto más tardío, a los compuestos de fórmula I en los que R no es hidrógeno. Una piperidin-4-ona apropiada de fórmula (2) es de manera más conveniente una en la que R<sup>2</sup> es según se deseé en el producto final de fórmula I.

## ES 2 272 667 T3

Los indoles apropiados de fórmula (1) están por lo general disponibles de fuentes comerciales. Se pueden preparar también los indoles apropiados de fórmula (1) mediante los procedimientos descritos en el presente documento y mediante los procedimientos descritos en la técnica, por ejemplo, Robinson, The Fischer Indol Synthesis, Wiley, Nueva York (1983); Hamel, y col., Journal of Organic Chemistry, 59, 6372 (1994); y Russell, y col., Organic Preparations and

5 Procedures International, 17, 391 (1985). Las piperidin-4-onas apropiadas de fórmula (2) están fácilmente disponibles y se pueden preparar mediante la alquilación de piperidin-4-ona.

Por ejemplo en la etapa a, un indol apropiado de fórmula (1) se condensa con una piperid-4-ona apropiada de fórmula (2) para dar una 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3). Cuando el indol apropiado de fórmula (1) es uno en el que R es hidrógeno, la reacción se lleva habitualmente a cabo en presencia de una base adecuada, típicamente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, alcóxido de sodio, (tal como metanolato de sodio o etanolato de sodio), o alcóxido de potasio, (tal como metanolato de potasio, etanolato de potasio, o t-butóxido de potasio). La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, o las mezclas de metanol o etanol y tetrahidrofurano. Típicamente, se usan aproximadamente 2 equivalentes molares de piperid-4-ona de fórmula (2). La reacción se lleva a cabo por lo general a temperaturas de aproximadamente 40°C hasta la temperatura de reflujo del solvente seleccionado. La reacción necesita normalmente 8-72 horas. Por lo general, se favorecen las condiciones básicas para la condensación de los compuestos anteriores de fórmula (1) en los que Pg es un grupo protector. Se puede aislar y purificar el producto mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tal como precipitación, filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

20 De manera alternativa, por ejemplo en la etapa a, se condensa un indol apropiado de fórmula (1) con una piperid-4-ona apropiada de fórmula (2) para dar un 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3). Se puede llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido adecuado, típicamente ácido fosfórico o ácido sulfúrico. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como ácido acético y agua. Normalmente, se usan aproximadamente 2-6 equivalentes molares de la piperid-4-ona de fórmula (2). La reacción se lleva a cabo por lo general a temperaturas de aproximadamente 40°C a 100°C La reacción necesita normalmente 8-72 horas. Por lo general, se favorecen las condiciones ácidas para la condensación de los compuestos anteriores de fórmula (1) que tienen un 5-hidroxi. Se puede aislar y purificar el producto mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tal como precipitación, filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

25 30 El Esquema de Reacción A, etapa b, representa la reducción de un 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3) para dar una 3-(piperidin-4-il)-1H-indol de fórmula (4).

35 Por ejemplo, se puede hidrogenar un 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3) con un catalizador, tal como paladio sobre carbono u óxido de platino, para dar un 3-(piperidin-4-il)-1H-indol de fórmula (4). Se llevan a cabo por lo general dichas hidrogenaciones en un solvente y son adecuados una variedad de solventes, por ejemplo metanol, etanol, o isopropanol, tetrahidrofurano, o solventes mezclados, tal como tetrahidrofurano y acetato de etilo. Se puede llevar a cabo la hidrogenación a una presión inicial de hidrógeno de 20-180 psi (137-1241 kPa), de manera preferible de 50-60 psi (345-413 kPa). La reacción se lleva habitualmente a cabo a una temperatura comprendida entre 40 45 aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C, de manera preferible a temperaturas de aproximadamente 40°C a 60°C La reacción necesita normalmente entre 1 hora y 3 días. Se puede aislar y purificar el producto mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tal como filtración, extracción, evaporación, trituración, precipitación, cromatografía, y recristalización.

50 45 Como alternativa a la hidrogenación, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3) se puede convertir si se desea en un 3-(piperidin-4-il)-1H-indol de fórmula (4) mediante tratamiento con trietilsilano/ácido trifluoroacético. El 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3) se disuelve en ácido trifluoroacético al cual se añade en exceso, por lo general 1,5-10 equivalentes, de trietilsilano. La mezcla de reacción se lleva a cabo por lo general a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas. Se aísla el producto concentrando bajo presión reducida y a continuación se trata con 2 N de sodio o hidróxido de potasio o ácido tartárico y se extrae. El producto se puede purificar mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como filtración, extracción, evaporación, trituración, precipitación, cromatografía, y recristalización.

55 60 Como otra alternativa a las condiciones de reducción anteriores, el 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3) se puede reducir mediante tratamiento con 1-4 equivalentes de borohidruro de sodio con o sin un ácido tal como ácido acético o ácido trifluoroacético. Se lleva a cabo la reacción por lo general en un solvente, tal como tetrahidrofurano. La reacción se lleva habitualmente a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, de manera más conveniente a temperatura ambiente. La reacción necesita normalmente de 1 a 3 horas. Se puede aislar y purificar el producto mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como precipitación, filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

65 Como una de las variaciones descritas más arriba, esto es un punto conveniente en la síntesis para alquilar o sulfonar, si se desea, un 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3) o un 3-(piperidin-4-il)-1H-indol de fórmula (4) en la que R es hidrógeno.

65 Por ejemplo, a un 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3) o un 3-(piperidin-4-il)-1H-indol de fórmula (4) se pone en contacto con un agente de alquilación o de sulfonación apropiado. Un agente de alquilación o de sulfonación apropiado es uno que transfiere un grupo R según se deseé en el producto final de fórmula I. Los

agentes alquilantes apropiados son  $RX_1$  en el que R es un alquilo  $C_1$ - $C_6$  o alquilo sustituido  $C_1$ - $C_6$  según se desee y  $X_1$  es un grupo saliente, tal como bromo, cloro, yodo, o tosilato. Los agentes de sulfonación apropiados son  $R'SO_2X_2$  en los que transfiere un sulfonilo que contiene R según se desee y  $X_2$  es un grupo saliente, normalmente cloro, flúor, u otro grupo  $R'SO_2O^-$  para formar el anhídrido del agente de sulfonación. Se llevan a cabo dichas reacciones en un solvente adecuado tal como dimetil sulfóxido, acetonitrilo, dimetilformamida, o tetrahidrofurano a temperaturas de entre aproximadamente -20°C hasta temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo usando una base apropiada tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio y puede usar de manera ventajosa un catalizador tal como, 18-corona-6 éter. Por lo general, se usan 1-4 equivalentes de un agente de alquilación o de sulfonación apropiado. La reacción necesita normalmente de 1 a 18 horas. El producto se puede aislar y purificar mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tal como enfriamiento brusco, filtración, extracción, evaporación, trituración precipitación, cromatografía, y recristalización.

En el Esquema A, etapa c, un 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol de fórmula (3) o un 3-(piperidin-4-il)-1H-indol de fórmula (4) se desprotege para dar un compuesto de fórmula (5). Es bien conocida y apreciada en la técnica la eliminación de los grupos protectores adecuados (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

En el Esquema A, etapa d, un compuesto de fórmula (5) se pone en contacto con un agente de sulfonación apropiado de fórmula (6) para dar un compuesto de fórmula I. Un agente de sulfonación apropiado de fórmula (6) es uno en el que  $X$  es, o da lugar a  $X$ , un deseado en el compuesto de fórmula I y  $X_3$  es un grupo saliente, típicamente flúor o cloro, o es el anhídrido del agente de sulfonación de fórmula (6). Como una de las posibles variaciones mencionadas más arriba, la persona experta en la técnica apreciará que los compuestos no protegidos, esto es, los indoles de fórmula (1) que tienen un 5-hidroxi, pueden experimentar la sulfonación tal como se describe en el Esquema A, etapa d, y posteriormente experimentar la química del Esquema A, etapa a, para dar un compuesto de fórmula I.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (5) se pone en contacto con entre 1 y 10 equivalentes de un agente de sulfonación apropiado de fórmula (6). La reacción se lleva a cabo por lo general en un solvente tal como dimetil sulfóxido, acetonitrilo, dimetilformamida, agua, o tetrahidrofurano a temperaturas de entre aproximadamente -20°C hasta temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo usando una base apropiada tal como de hidruro de sodio, hidruro de potasio de, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio. La reacción típicamente necesita de 1 a 18 horas. El producto se puede aislar y purificar mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tal como enfriamiento brusco, filtración, extracción, evaporación, trituración, precipitación, cromatografía, y recristalización.

De manera alternativa, un compuesto de fórmula (5) se pone en contacto con entre 1 y 10 equivalentes de un agente de sulfonación apropiado de fórmula (6) en un solvente tal como dimetil sulfóxido, acetonitrilo, dimetilformamida, o tetrahidrofurano. Se añade una base orgánica tal como, trietilamina, colidinas, piridina, o lutidinas. Los compuestos de fórmulas (5) y (6) se agitan por lo general a temperatura ambiente y la base orgánica se añade gota a gota. Cuando se lleva a cabo con una base orgánica, la reacción necesita normalmente de 48 a 72 horas. El producto se puede aislar y purificar técnicas descritas más arriba.

El compuesto de fórmula I que se ha obtenido de esta manera se puede elaborar de manera adicional, si se desea. Por ejemplo, cuando se lleva a cabo la etapa d usando un compuesto de fórmula (6) en el que X es nitrógeno, el compuesto de fórmula I, se puede reducir mediante hidrogenación sobre paladio al 5% en carbono en un solvente apropiado tal como etanol a presión atmosférica para dar el compuesto de fórmula I en el que X es amino. El grupo amino se puede elaborar de manera adicional, tal como se conoce bien en la técnica, mediante sulfonación para dar de manera adicional compuestos de fórmula I. También, un compuesto en el que  $R_4$  es halo, en particular bromo puede experimentar una variedad de reacciones de acoplamiento para dar los compuestos en los que  $R_4$  es vinilo, alilo, o alquinilo  $C_2$ - $C_6$ .

El Esquema A, etapa opcional e, no se muestra, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I, se forma usando un ácido farmacéuticamente aceptable. La formación de sales de adición de ácido es bien conocida y apreciada en la técnica.

La presente invención se ilustra de manera adicional mediante los siguientes ejemplos y preparaciones. Estos ejemplos y preparaciones son únicamente ilustrativos y no se pretende que limiten la invención en ningún modo.

Los términos usados en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales a no ser que se designe otra cosa. Por ejemplo, “°C” hace referencia a grados Celsius; “N” hace referencia a normal o normalidad; “M” hace referencia a molar o molaridad; “mmol” hace referencia a milimol o milimoles; “g” hace referencia a gramo o gramos; “mL” define mililitro o mililitros; “pf” hace referencia a punto de fusión; “salmuera” hace referencia a una saturada acuosa de cloruro de sodio; etc. En las  $^1H$  RMN, todos los desplazamientos químicos se proporcionan en  $\delta$ , a no ser que se indique otra cosa.

#### Preparación 1

##### 5-Metoxi-7-metil-1H-indol

A una solución de 4-metoxi-2-metilanalina (0,36 moles, 50,0 g) en cloruro de metileno (450 mL) se enfrió hasta 10°C (acetona/hielo) se añadió una solución de 1,0 M tricloruro de boro en cloruro de metileno (0,50 moles, 500 mL) a la vez que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de -10°C. Se añadió cloroacetonitrilo (1,82 moles,

137,6 g) a la reacción a la vez que se mantenía la temperatura interna por debajo de 0°C. Esto fue seguido por la adición cloruro de dietilamino (0,40 moles, 48,34 g, 50 mL) a la vez que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 0°C. A continuación se mantuvo la solución a reflujo durante 5,25 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se trató cuidadosamente con ácido clorhídrico 5 N (0,450 L) y agua (1 L). Se calentó la suspensión hasta reflujo y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (3 X 500 mL). Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un paño de sílice (altura de la sílice = 8 cm) en un embudo de vidrio de centelleo (diámetro interno del embudo = 12 cm). Se eluyó el material desde el paño de sílice con cloruro de metileno (3 X 500 mL) para dar 1-(2-amino-5-metoxi-3-metilfenil)-2-cloroetanona más cloroacetonitrilo. Se concentró la mezcla a vacío para dar 40,1 g (51%) de 1-(2-amino-5-metoxi-3-metilfenil)-2-cloroetanona que cristalizó lentamente. Se añadió a una solución de 1-(2-amino-5-metoxi-3-metilfenil)-2-cloro-ethanona (0,19 moles, 40,1 g) en 9:1 dioxano:agua (935 mL) borohidruro de sodio (0,19 moles, 7,1 g). Se agitó la reacción una hora a temperatura ambiente y se mantuvo a reflujo durante 4,5 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se trató con ácido clorhídrico 1 N (310 mL). Se calentó esta mezcla hasta 80°C y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se trató la reacción con agua (500 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 X 500 mL) y se combinaron las fases orgánicas, se concentraron a vacío para dar un aceite. El aceite se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de un paño de sílice (altura de la sílice = 10 cm) en embudo de vidrio de centelleo (diámetro interno del embudo = 14,5 cm). El material se eluyó con cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones que contenían el compuesto del título, se concentraron a vacío para dar 23,32 g (77%) del compuesto del título en forma de un aceite: espectro de masas (ion spray): m/z = 161(M); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 7,25 (t, J = 2,93 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 2,93, 1,83 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

## Preparación 2

### 5-Metoxi-6-fluoro-1H-indol

Se disolvió ácido nítrico fumante (24 mL) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado en un matraz de fondo redondo. (20 g, 104 mmol). Se añadió 3,4-difluorobromobenceno gota a gota mediante pipeta con agitación vigorosa. Tras completar la adición, se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la reacción en agua helada y se extrajo 2 X 250 mL con Et<sub>2</sub>O. Se recogieron las capas orgánicas, se combinaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se eliminó el solvente dejando un aceite ligeramente amarillo (24,02 g, rendimiento del 97%) de 1-bromo-4,5-difluoro-2-nitro-benceno.

Se añadió 1-Bromo-4,5-difluoro-2-nitro-benceno (24 g, 100 mmol) de manera cuidadosa gota a gota a una solución de metóxido de sodio (1,2 eq) en MeOH. Tras completar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se eliminó el solvente a vacío y se diluyó el residuo con agua y se extrajo 2 X 250 mL con Et<sub>2</sub>O. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se eliminó el solvente a vacío dejando un sólido amarillo de 1-bromo-4-fluoro-5-metoxi-2-nitro-benceno: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,99 (s, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,83 (d, 1H). MS(FD+): m/z 249, 251 (M<sup>+</sup>). Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrFNO<sub>3</sub>: C, 33,63; H, 2,02; N, 5,60; encontrado: C, 33,79; H, 1,98; N, 5,62, 1-El Bromo-4-fluoro-5-metoxi-2-nitro-benceno (20,5 g, 82 mmol) se hidrogenó con Pt en C (sulfurado) a 60 psi (413 kPa) en THF (600 mL) durante 4 horas. se filtró la reacción a través de celite para eliminar el catalizador. La eliminación del solvente dejó un sólido marrón de 2-bromo-5-fluoro-4-metoxi-fenilamina con el que se continuó sin más purificación. Se disolvió 2-Bromo-5-fluoro-4-metoxi-fenilamina (18 g, 81,8 mmol) en piridina (200 mL) en un matraz de 500 mL de fondo redondo equipado con una barrita magnética, septum, embudo de adición con ecualización de presiones, y una línea de nitrógeno con burbujeador. Se enfrió la solución en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (1,5 eq, 122,7 mmol) desde el embudo de adición. Tras completar la adición, se dejó agitar durante toda la noche la reacción calentándose de manera gradual hasta temperatura ambiente. Se eliminó la piridina dejando un residuo marrón. Este residuo se capturó en Et<sub>2</sub>O/agua y se transfirió a un embudo separador. Se extrajo el agua con Et<sub>2</sub>O (2 X 300 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a vacío para obtener 23,62 g (99%) de un sólido marrón: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1,33 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,97 (bd, 1H); MS(FD+): m/z 291, 293 (M<sup>+</sup>).

Se convirtió el etil éster del ácido (2-Bromo-5-fluoro-4-metoxi-fenil)-carbámico (23 g, 78,74 mmol) en el compuesto de etinilo siguiendo un ejemplo similar en J. Org. Chem. 199, 62, 6507. Se purificó el compuesto mediante la absorción en gel de sílice y cargando sobre un paño de sílice y usando EtOAc al 7,5% en hexanos como fase móvil. Se vertieron las fracciones que contenían el producto y se eliminó el solvente a vacío dejando un sólido amarillo: espectro de masa (ES+): m/z 310 (M+H)<sup>+</sup>; (ES-): m/z 308 (M-H)<sup>-</sup>.

Se vertió una solución de etóxido de sodio (formada disolviendo NaH 11,45 g, 60% en aceite, 286,2 mmol, 4 eq.) en etanol en una solución EtOH de etil éster del ácido (5-fluoro-4-metoxi-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico en (22,14 g, 71,55 mmol) en EtOH (250 mL). Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó hasta 75°C durante toda la noche. Se eliminó a vacío el EtOH y se diluyó el residuo con agua. Se extrajo la suspensión acuosa 2 X 300 mL con Et<sub>2</sub>O. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se eliminó el solvente a vacío dejando un aceite rojo oscuro. Se purificó el aceite en una columna de cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc al 15% en hexanos como fase móvil. La eliminación del solvente a vacío a partir de las fracciones que contienen el producto dejó un aceite amarillo dorado que solidificó en reposo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,93 (s, 3H), 6,48 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 8,11 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 166 (M+H)<sup>+</sup>; MS(ES-): m/z 164 (M-H)<sup>-</sup>; Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>FNO: C, 65,45; H, 4,88; N, 8,48; encontrado: C, 65,17; H, 4,97; N, 8,70.

# ES 2 272 667 T3

## Preparación 3

### *3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol*

5 A una solución de 1H-indol-5-ol (18,60 g, 0,14 mol) en metanol (250 ml), agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se le añadió lentamente hidróxido de potasio (31,4 g, 0,56 mol) en metanol (100 mL). Se añadió gota a gota 1-metil-4-piperidona (29,0 mL, 0,24 mol) a la solución negra. Se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 8 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró *a vacío*. Se purificó el residuo resultante de manera directa sobre gel de sílice. La elución con una mezcla 9:1 una mezcla de diclorometano y 7 N amoniaco en metanol proporcionó 10 21,25 g (62%) del compuesto del título en forma de un sólido de color tostado: pf = 182-185°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10,78 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 8,8, 1,2 Hz), 5,94 (br s, 1H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,52 (br t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,24 (s, 3H); MS (APCI): m/e 229,1 (M+1).

## 15 Preparación 4

### *5-Benciloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol*

20 A una solución de hidróxido de potasio (22 g, 392 mmol) en metanol (160 mL) se le añadió 5-benciloxiindol (24,7 g, 111 mmol) seguido por 1-metil-4-piperidona (17,7 mL, 144 mmol) y metanol (80 mL). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 18 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el precipitado con metanol y se secó a vacío para dar 31,7 g (90%) del compuesto del título: pf = 197-199°C dec; MS(m/e): 318 (M<sup>+</sup>). Calculado para C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: C, 79,21; H, 6,96; N, 8,80, Encontrado: C, 79,24; H, 6,99; N, 8,85.

## 25 Preparación 5

### *6-Fluoro-5-metoxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol*

30 Por un procedimiento similar al de la Preparación 3 usando 1-metil-4piperidona (18,7 mmoles, 2,11 g), hidróxido de potasio (62,3 mmoles, 3,49 g) 6-fluoro-5-metoxi-1H-indol (17,8 mmoles, 2,94 g) para dar 4,11 g (88%) del compuesto del título: Espectro de masas (ion spray): m/z = 261 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,37 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,09 (t, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,05 (d, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); Calculado para C<sub>1</sub>5H<sub>1</sub>7FN<sub>2</sub>O: C, 69,21; H, 6,58; N, 10,76, Encontrado: C, 69,14; H, 6,59; N, 10,72.

## 35 Preparación 6

### *5-Metoxi-7-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol*

40 Por un procedimiento similar al de la Preparación 3, usando 5-metoxi 7-metil-1H-indol (0,12 moles, 20,02 g), metanol (240 mL), hidróxido de potasio (0,43 moles, 24,39 g) y 1-metil-4-piperidona (0,13 moles, 14,76 g) dio como resultado 24,72 (78%) del compuesto del título: Espectro de masas (ion spray): m/z = (ES+) 257 (M+1), (ES-) 255 (M-1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,32 (s, 1H), 7,06 (1H), 6,59 (1H), 6,05 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,04 (2H), 2,50 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

## 45 Preparación 7

### *7-Metoxi-9-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol*

50 A una solución de 7-metoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2a]indol (718 mg, 3,83 mmol) (Clark, R. D.; Muchowski, J. M.; Fisher, L. E.; Flippin, L. A.; Repke, D. B.; Souchet, M. *Synthesis* 10,871-878(1991); Ishikura, M.; Terashima, M. *Tetrahedron Lett.* 33, 6849-6852(1992)) en AcOH glacial (20 mL) a 60°C se le añadió H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (5,0 mL, 10 mmol, 2,0 N) y 1-metil-4-piperidona (1,2 mL, 11,5 mmol). Se calentó la reacción durante 1 h a 60°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de hidróxido de amonio en agua helada. Se extrajo esta mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida dando como resultado 1,07 g (99%) del compuesto del título en forma de un aceite marrón: MS (ES+): m/e 283,0 (M+1).

## Preparación 8

### *7-Metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-ol*

60 En un matraz de fondo redondo se colocó 5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (3,9 mmoles, 1,01 g) y clorhidrato de piridina (25 g). A continuación se colocó el matraz en un conjunto de baño de aceite precalentado 190°C durante 45 minutos. Se enfrió esta solución hasta temperatura ambiente. Se disolvió en agua el material solidificado resultante (200 mL). Se ajustó el pH hasta aproximadamente 10,3, que dio como resultado en un precipitado. se recogió el material insoluble mediante filtración, se aclaró con agua para dar 0,781 g (82%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 245 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H); Calculado para C<sub>1</sub>5H<sub>2</sub>0N<sub>2</sub>O: C, 73,74; H, 8,25; N, 11,47, Encontrado: C, 73,76; H, 8,15; N, 11,71.

## Preparación 9

*2-Metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol hidrocloruro*

5 Por un procedimiento similar al de la Preparación 8, usando 2-metil-5-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (258 mg, 1,0 mmol) y 25 g de clorhidrato de piridina se obtuvo el producto crudo. La cromatografía instantánea [gel de sílice, diclorometano/2N NH<sub>3</sub> (metanol) (90/10)] proporcionó 244 mg (100%) del producto final en forma de un aceite incoloro. La formación de la sal de clorhidrato en Et<sub>2</sub>O proporcionó un sólido blanco: pf = 175°C; MS(m/e): 245 (M+1); Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O.HCl.0,3 Et<sub>2</sub>O.0,3H<sub>2</sub>O: C, 63,08; H, 8,04; N, 9,08, Encontrado: C, 62,97; H, 8,11; N, 8,69.

## Preparación 10

*7-Metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-fenetil-1H-indol-5-ol*

15 Por un procedimiento similar al de la Preparación 8, usando 5-metoxi 7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-fenetil-1H-indol (0,288 g) y clorhidrato de piridina (25 g) para dar 0,143 (52%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 349 (M+1); Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O-0,3H<sub>2</sub>O: C, 78,06; H, 8,15; N, 7,92, Encontrado: C, 78,24; H, 8,18; N, 8,11.

20 Preparación 11

*6-Fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-ol*

25 Por un procedimiento similar al de la Preparación 8, usando 6-fluoro-5-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (0,410 g) y 25 g de clorhidrato de piridina proporcionó 0,360 g (93%) el compuesto del título: Espectro de masas (ion spray): m/z = 248 (M).

30 Preparación 12

*1-Bencil-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol*

35 Por un procedimiento similar al de la Preparación 8, usando 1-bencil-5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (1,62 g) y clorhidrato de piridina (25 g) para dar 0,936 g (60%) del compuesto del título: Espectro de masas (ion spray): m/z = 335 (M+1).

## Preparación 13

*1-Propil-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol*

40 Por un procedimiento similar al de la Preparación 8, usando 1-propil-5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (1,24 g) y clorhidrato de piridina (25 g) para dar 1,03 g (87%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 287 (M+1); Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O.0,4 H<sub>2</sub>O: C, 73,63; H, 9,34; N, 9,23, Encontrado: C, 73,70; H, 9,34; N, 9,33.

45 Preparación 14

*1-Etil-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol*

50 Por un procedimiento similar al de la Preparación 8, usando 1-etil-5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (1,13 g) clorhidrato de piridina (25 g) para dar 0,996 g (93%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 273 (M+1); Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O-0,6 H<sub>2</sub>O: C, 72,10; H, 8,97; N, 9,89, Encontrado: C, 72,09; H, 8,97; N, 9,85.

55 Preparación 15

*1,7-Dimetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol*

60 Por un procedimiento similar al de la Preparación 8, usando 5-metoxi-1,7dimetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (1,53 g) y clorhidrato de piridina (25 g) para dar 1,33 g (92%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 259 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 8,47 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,56 (m, 1H); Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O-0,6 H<sub>2</sub>O: C, 71,39; H, 8,69; N, 10,41, Encontrado: C, 71,39; H, 8,31; N, 10,33,

# ES 2 272 667 T3

## Preparación 16

### *9-(1-Metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-7-ol*

5 Se disolvió 7-Metoxi-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol (0,92 g, 3,23 mmol) en HBr (8,0 mL, 49%) y se calentó dentro de un intervalo de 105-115°C durante 2,5 h. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se repartió el residuo entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , IPA, y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuoso, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), se filtró, y se redujo bajo presión. Se purificó el residuo mediante PCTLC (gel de sílice GF rotor; 95:5  $\text{CHCl}_3$ :2M  $\text{NH}_3$  en MeOH) para dar 705 mg (81%) de una espuma rosa claro. Se formó el clorhidrato en EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco: mp>250°C; MS (ES+): m/e 285,0 (M+1); Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  1,1HCl: Calcd: C, 65,77; H, 7,50; N, 9,06, Encontrado: C, 65,72; H, 7,53; N, 8,93.

## Preparación 17

### *3-(1-Metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol*

Una mezcla de 5-benciloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (16,4 g, 51,5 mmol) y paladio al 5% sobre carbono (4,0 g) en etanol (125 mL) y tetrahidrofurano (125 mL) se hidrogenó con una presión inicial de hidrógeno de 60 psi (413 kPa) a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida. Se cristalizó el residuo en metanol y THF para dar 6,06 g (51%) del compuesto del título en forma de cristales blancos: pf = 234-237°C; MS(m/e): 230 (M<sup>+</sup>); Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$ : Calcd: C, 73,01; H, 7,88; N, 12,16, Encontrado: C, 72,79; H, 8,17; N, 12,33.

## Preparación 18

### *hemihidrato de 1-Metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol oxalato*

Una mezcla de 5-benciloxi-1-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (955 mg, 2,87 mmol) y paladio al 5% sobre carbono (240 mg) en metanol (100 mL) se hidrogenó con una presión inicial de hidrógeno de 60 psi (413 kPa) a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó mediante la cromatografía instantánea (gel de sílice, amoniaco 2 M al 5% en metanol/cloruro de metileno) para dar 437 mg (62%) de producto homogéneo en forma de una espuma púrpura. se cristalizó el producto en forma de la sal de ácido oxálico de acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de polvo blanco: pf = 68-75°C dec.; MS(m/e): 245 (M+1); Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4,0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 57,94; H, 6,86; N, 7,95, Encontrado: C, 58,17; H, 6,53; N, 8,04.

## Preparación 19

### *5-(t-Butildimetsililaniloxi)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol*

A una solución de 3-(1-metil-piridin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (8,0 g, 34,7 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) en diclorometano (90 mL) agitando a 0°C, se le añadió cloruro de tert-butildimetsililo en porciones pequeñas (5,50 g, 36,5 mmol), seguido por imidazol también en porciones pequeñas (2,48 g, 36,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C, a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla *a vacío* hasta un residuo sólido, que se purificó directamente sobre gel de sílice. La elución con una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol proporcionó 7,60 g (63%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco: pf = 191-195°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10,46 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,87 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,74 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,45 (dd, 1H, *J* = 8,6, 2,6 Hz), 2,69 (br d, 2H, *J* = 11,2 Hz), 2,46 (tt, 1H, *J* = 11,8, 3,6 Hz), 2,04 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,50 (qd, 2H, *J* = 12,4, 3,6 Hz), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS (APCI): m/e 345,2 (M+1).

## Preparación 20

### *7-Metoxi-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol*

A una solución de 7-metoxi-9-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol (1,07 g, 3,79 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético. A continuación se enfrió la solución transparente hasta 0°C y se añadió gota a gota  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,61 mL, 3,79 mmol). Se dejó agitando la mezcla de reacción a continuación durante 2 h más a 0°C. Se concentró la solución bajo presión reducida, se disolvió en ácido tartárico, se lavó con hexanos, se basificó ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se secó ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), se concentró bajo presión reducida, y se purificó mediante PCTLC (gel de sílice GF rotor; 95:5  $\text{CHCl}_3$ :2M  $\text{NH}_3$  en MeOH) para dar 1,05 g (97%) de una espuma amarillenta: MS (ES+): m/e 285,0 (M+1).

# ES 2 272 667 T3

## Preparación 21

### *3-(1-Metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol*

5 Por un procedimiento similar al de la Preparación 20, usando 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-hidroxi-1H indol (1,25 g, 5,47 mmol) en diclorometano (5 mL) ácido trifluoroacético (5 mL), trietilsilano (875 mL, 6,0 mmol) dio como resultado 1,14 g (90%) del compuesto del título en forma de un sólido color tostado: pf = 233-237°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10,41 (br s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,53 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 2,84 (br d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,85 (br d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,72-1,57 (m 2H); MS (ES+) m/e 231,0 (M+1).

## Preparación 22

### *5-Benciloxi-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol*

15 Por un procedimiento similar al de la Preparación 20, usando ácido trifluoroacético (1,6 mL), 5-benciloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indole (222 mg, 0,7 mmol), cloruro de metileno (3 mL) y trietilsilano (111 mL, 0,7 mmol) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (210 mg) que se cristalizó en acetato de etilo para dar 160 mg de cristales amarillo claros: pf = 163-164°C; MS(m/e): 321 (M+1), 379 (M+59);  
20 Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O: Calcd: C, 78,72; H, 7,55; N, 8,74, Encontrado: C, 78,63; H, 7,64; N, 8,78.

## Preparación 23

### *6-Fluoro-5-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol*

25 A Una suspensión de 6-fluoro-5-metoxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (15,7 mmoles, 4,09 g) en tetrahidrofurano (30 mL) a temperatura ambiente se le añadió borohidruro de sodio (31,4 mmoles, 1,19 g). A esta suspensión se le añadió de manera cuidadosa ácido acético (47,1 mmoles, 2,83 g). Se produjo mucha espuma durante la adición. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,0 horas. Se añadió a la suspensión pesada ácido clorhídrico 5 N (30 mL). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 1,0 hora. Se redujo el volumen de la reacción, se enfrió hasta 0°C y se ajustó el pH a > 12 con hidróxido de sodio al 50% p/p. Se extrajo la reacción con acetato de etilo (3 X 25 mL), se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío hasta un sólido. Se sometió el material resultante a cromatografía en fase normal Waters LC2000, eluyendo con un gradiente lineal de 0 a 10% de metanol que contenía hidróxido de amonio al 1%:cloroformo durante un período de treinta minutos recogiendo fracciones de 150 mL. Se combinaron las fracciones que contenían el compuesto del título, se redujeron en volumen y se dejaron aparte. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración para dar 2,30 g (82%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 263 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 10,65 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,62 (m, 2H); Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O: C, 68,21; H, 7,33; N, 6,66, Encontrado: C, 68,09; H, 6,95; N, 10,52.

## Preparación 24

### *5-Metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol*

45 A una suspensión de 5-metoxi-7-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (0,1 moles, 24,71 g) en tetrahidrofurano (295 mL) a temperatura ambiente se le añadió de sodio (0,2 moles, 7,29 g). Se añadió ácido trifluoroacético (0,3 moles, 32,97 g) durante un período de 15 minutos. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió a la suspensión pesada ácido clorhídrico 5 N (200 mL). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió a la reacción acetato de etilo (500 mL) a continuación se ajustó el pH a > 12 con hidróxido de sodio al 50% p/p. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 X 500 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio y a continuación se filtraron. El filtrado se filtró a través de un paño de sílice (altura de la sílice = 7,0 cm) en embudo de vidrio de centelleo (diámetro interno del embudo = 14,5 cm). Tras la primera fracción se recogieron las dos siguientes fracciones que se eluyeron con cloroformo (1,2 L cada una). Las siguientes fracciones se eluyeron con 90:10:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio (fracciones recogidas de 1,2 L). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar 18,94 g (76%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco: espectro de masas (ion spray): m/z = 259 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,02 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

## Preparación 25

### *Clorhidrato de 5-Metoxi-2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol*

65 5-Metoxi-2-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (JOC 40, 2525 (1975), (6,1 g, 23,8 mmol) se hizo reaccionar con hidrógeno gas en presencia de Pt<sub>2</sub>O (40°C/18 h/60 psi (413 kPa)) en una solución de etanol. Tras filtrar el catalizador, se evaporó el etanol hasta 5,92 g de espuma sólida. La cromatografía instantánea [gel de sílice, diclorometano/NH<sub>3</sub> 2 N (metanol) (90/10)] proporcionó 5,4 g (88%) del producto final en forma de un sólido

# ES 2 272 667 T3

amarillo claro. La formación de la sal de clorhidrato en EtOAc/MeOH proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco: pf = 241°C; ms (m/e): 259 (M+1); Calculado para  $C_{16}H_{22}N_2O.HCl$ : C, 65,18; H, 7,86; N, 9,50, Encontrado: C, 64,83; H, 7,54; N, 9,32.

## 5 Preparación 26

### *Oxalato de 5-benciloxi-1-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol*

A una solución de 5-benciloxi-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol 1 (1,16 g, 3,64 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió hidruro de sodio (160 mg, 4,0 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral). Se enfrió la reacción hasta 5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota yoduro de metilo (294 mL, 4,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 5°C durante 1 h, se detuvo bruscamente con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua, salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 1,2 g de un aceite amarillo. Se purificó el producto mediante la cromatografía instantánea (gel de sílice, amoniaco 2 M al 2% en metanol/cloruro de metileno) para proporcionar 1,0 g (83%) de aceite verde. Se cristalizó el producto en forma de la sal de ácido oxálico de acetato de etilo para dar el compuesto del título as un polvo amarillo: pf = 184-187°C dec; ms (m/e): 333 (M+1); Calculado para  $C_{22}H_{24}N_2O_2.C_2H_2O_4$ : Calcd: C, 68,23; H, 6,20; N, 6,63, Encontrado: C, 68,20; H, 6,53; N, 6,35.

## 20 Preparación 27

### *5-Metoxi-1,7-dimetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol*

Por un procedimiento similar al de la Preparación 26, usando 5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (7,89 mmol, 2,04 g), yodometano (7,89 mmol, 1,12 g, 0,491 mL), THF (140 mL), hidruro de potasio de (7,89 mmol, 0,904 g), 18-corona-6 (0,79 mmol, 0,209 g) se llevó a cabo la purificación del material crudo mediante Waters LC2000 eluyendo con un gradiente lineal de 2 a 10% de amoniaco 2 M en metanol : cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el compuesto del título se combinaron, se concentraron a vacío para dar 1,55 g (72%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 273 (M+1);  $^1H$  RMN ( $DMSO_d_6$ ): 6,89 (s, 1H), 6,77 (d,  $J$  = 2,20 Hz, 1H), 6,47 (d,  $J$  = 1,46 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,65-2,52 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 1H); Calculado para  $C_{17}H_{24}N_2O_0.1H_2O$ : C, 74,47; H, 8,90; N, 10,22, Encontrado: C, 74,13; H, 8,53; N, 10,25.

## Preparación 28

### *5-Metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-fenetil-1H-indol*

Por un procedimiento similar al de la Preparación 26, usando 5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (5,81 mmol, 1,50 g), 35% hidruro de potasio de (5,81 mmol, 0,665 g), fenetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (5,81 mmoles, 1,60 g), se añadieron 18-corona-6 adicional (5,22 mmol, 1,38 g) y fenetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico adicional (2,90 mmoles, 0,802 g) para dar 0,31 g (15%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 363 (M+1).

## Preparación 29

### *1-Bencil-5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol*

Por un procedimiento similar al de la Preparación 26, usando 5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (5,81 mmol, 1,50 g) y bromuro de bencilo (5,81 mmol, 0,993 g), THF (100 mL), 35% hidruro de potasio de (5,81 mmol, 0,665 g), y 18-corona-6 (0,58 mmol, 0,153 g) dio como resultado 1,63 g (81%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 349 (M+1); Calculado para  $C_{23}H_{28}N_2O_0.3H_2O$ : C, 78,06; H, 8,15; N, 7,92, Encontrado: C, 78,13; H, 7,84; N, 8,03.

## Preparación 30

### *1-Propil-5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol*

Por un procedimiento similar al de la Preparación 26, usando 5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (5,81 mmoles, 1,50 g), yodopropano (5,81 mmoles, 0,987 g, 0,566 mL) en THF (100 mL), hidruro de potasio de (5,81 mmoles, 0,665 g), y 18-corona-6 (0,58 mmoles, 0,153 g) dio como resultado 1,26 g (72%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 301 (M+1); Calculado para  $C_{19}H_{28}N_2O_0.3H_{sub.2O}$ : C, 74,61; H, 9,43; N, 9,16, Encontrado: C, 74,37; H, 9,03; N, 9,01.

## Preparación 31

*1-Etil-5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol*

5 Por un procedimiento similar al de la Preparación 26, usando 5-metoxi-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (5,81 mmoles, 1,5 g) en THF (100 mL), hidruro de potasio al 35% (5,81 mmoles, 0,665 g), 18-corona-6 (0,58 mmoles, 0,153 g), y yodoetano (5,81 mmoles, 0,906 g, 0,464 mL) dio como resultado 1,17 g (70%) del compuesto del título: espectro de masas (ion spray): m/z = 287 (M+1); Calculado para  $C_{18}H_{26}N_2O$ -0,1 H<sub>2</sub>O: C, 75,01; H, 9,16; N, 9,72, Encontrado: C, 75,10; H, 9,01; N, 9,79.

## 10 Preparación 32

*1-fenetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol*

15 A una solución de 5-(t-butildimetilsilanoloxi)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (285 mg, 0,83 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) agitada a 0°C se trató con hidruro de potasio (99 mg de una dispersión al 35% en aceite 0,87 mmol). La solución amarillo ligero resultante se agitó durante 20 minutos a 0°C. Se añadió fenetil tosilato (2,29 g, 8,30 mmol) y se agitó a 0°C durante 3 h, y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió la adición de hidruro de potasio al 35% (94 mg, 0,83 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se trató la mezcla con 20 fluoruro de tetrabutilamonio (830  $\mu$ L de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,83 mmol) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, antes de concentrar *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice 9:1 diclorometano: metanol proporcionó 175 mg (63%) del compuesto del título como una espuma naranja: MS (APCI): m/e 335,2 (M+1).

## 25 Preparación 33

*1-(4-Fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol*

30 Por un procedimiento similar al de la Preparación 32, usando 5-(t-butildimetilsilanoloxi)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (400 mg, 1,16 mmol), hidruro de potasio de (139 mg de una dispersión al 35% en aceite, 1,21 mmol) y 4-fluorobromuro de bencilo (148  $\mu$ L, 1,21 mmol), y purificación mediante cromatografía con una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol proporcionó 353 mg (90%) del compuesto deseado en forma de espuma naranja: <sup>1</sup>H RMN (dmso-d<sub>6</sub>): 8,61 (s, 1H), 7,25-7,00 (m, 6H), 6,82 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,54 (dd, 1H, J = 8,8, 1,6 Hz), 5,20 (s, 2H), 2,84 (br d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (br t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,85 (br d, 2H, J = 13,2 Hz), 1,62 35 (qd, 2H, J = 12,0, 2,4 Hz). MS (APCI): m/e 339,2 (M+1).

## Preparación 34

*1-Bencil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol*

40 Por un procedimiento similar al de la Preparación 32, usando 5-(t-butildimetilsilanoloxi)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol (350 mg, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (116 mg de una dispersión al 35% en aceite, 1,02 mmol) y bromuro de bencilo (121  $\mu$ L, 1,02 mmol) y tras agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla de reacción se trató de manera directa con fluoruro de tetrabutil amonio (1,02 mL de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 1,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante tres días. A continuación se eliminó el solvente *a vacío*, y se diluyó el residuo resultante con metanol (15 mL) y se aplicó directamente a una columna SCX de 5 g. Tras lavar completamente con metanol, la columna se eluyó con una mezcla 8:2 de diclorometano y amoniaco 2 N en metanol. Se concentró el eluyente *a vacío*, y el residuo se purificó de manera adicional en gel de sílice. La elución con una mezcla con un gradiente de 0% a 2% de metanol en diclorometano proporcionó 323 mg (99%) del compuesto del título en forma de una goma de color crema: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,33-7,20 (m, 4H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,82 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 5,17 (s, 2H), 3,01 (br d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,71 (tt, 1H, J = 11,8, 4,0 Hz), 2,38 (s, 3H), 2,22-1,98 (m, 4H), 1,98-1,88 (m, 2H): MS (ES+): m/e 321,0 (M+1).

## 55 Preparación 35

*6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina*

60 Se disolvió 6-metoxiquinolina (48 g, 0,30 moles) en 500 mL de metanol y se mezcló con PtO<sub>2</sub> (12 g, 52,8 mmol), se colocó la mezcla en un agitador Parr, se calentó hasta 40°C bajo hidrógeno (40 psi (275 kPa)) durante 24 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se retiró la presión, y a continuación se eliminó el catalizador. Se concentró el solvente dando como resultado el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,90-1,97 (m, 2), 2,75 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,25 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,72 (s, 3H), 6,44-6,60 (m, 3H).

# ES 2 272 667 T3

## Preparación 36

### *8-Metoxi-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-il]quinolina-1,2-diona*

5 Una solución de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (10 g, 61,3 mmol) 600 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió lentamente a una solución de cloruro de oxalilo (8,4 mL, 94,5 mmol) en 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0°C. Tras la adición la mezcla de reacción estuvo a 0°C durante 0,5 h, a continuación se añadió cloruro de aluminio (24,5 g, 184 mmol) a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante toda la noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo, se diluyó con HCl 1 N, se extrajo la capa acuosa con  $\text{CHCl}_3$  (3 X 150 mL), se combinaron las 10 capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se concentró el solvente, se purificó el producto crudo mediante cromatografía instantánea (Hexano/EtOAc), se obtuvieron 10,0 g (75%) del compuesto del título puro:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,01-2,05 (m, 2H), 2,74 (t, 2H,  $J$  = 6,0 Hz), 3,73 (t, 2H,  $J$  = 5,8 Hz), 3,77 (s, 3H), 6,92-6,93 (m, 2H).

## 15 Preparación 37

### *8-Metoxi-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-il]quinolina*

20 8-Metoxi-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-il]quinolina-1,2-diona (3,0 g, 13,8 mmol), se añadió a  $\text{BH}_3$ -THF (1,0 M, 30 mL, 30 mmol) gota a gota a 0°C. Tras la adición se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 5 h, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La reacción se detuvo bruscamente por adición con precaución de HCl 5 N a 0°C hasta que no hubo evolución del gas a pH = 8. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con éter, se combinaron las capas orgánicas. Se lavaron con salmuera, y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se eliminó el solvato *a vacío* y se purificó mediante la cromatografía instantánea usando hexanos/acetato de etilo (9:1). Tras la 25 purificación, se obtuvieron 1,3 g (50%) del compuesto del título:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,21-2,27 (m, 2H), 2,96 (t, 2H,  $J$  = 6,1 Hz), 3,83 (s, 3H), 4,13 (t, 2H,  $J$  = 5,8 Hz), 6,36 (d, 1H,  $J$  = 2,8 Hz), 6,62 (d, 1H,  $J$  = 1,4 Hz), 6,91 (d, 1H,  $J$  = 2,2 Hz), 7,05 (d, 1H,  $J$  = 2,7 Hz).

## 30 Preparación 38

### *8-Metoxi-1-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-il]quinolina*

35 Por un procedimiento similar al de la Preparación 11, usando 8-metoxi-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-il]quinolina (0,28 g, 1,5 mmol), y N-metilpiperidona (Aldrich, 0,68 g, 6,0 mmol) se obtuvieron 0,12 g (27%) del compuesto del título:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,18-22,24 (m, 2H), 2,77 (8, 3H), 2,89-2,97 (m, 4H), 3,21 (t, 2H,  $J$  = 61 Hz), 3,68-3,49 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,10 (t, 2H,  $J$  = 5,7 Hz), 6,02 (m, 1H), 6,65-6,66 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 2H); MS (ELECTROSPRAY): m/e 283,0 (M+1).

## 40 Preparación 39

### *Éter del ácido 7-bromo-1H-indol-5-il bencenosulfónico*

45 Combinar 3-bromo-4-nitrofenol (1 eq.), trietilamina (1,1 eq.) y cloruro de tert-butildimetilsililo (1,1 eq.) en cloruro de metileno a 0°C. Tras aproximadamente 6 horas, verter la mezcla de reacción en acetato de etilo, lavar con salmuera, secar la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y a continuación concentrar. Purificar para dar 3-bromo-4-nitro-1-tert-butildimetilsiloxibenceno. Combinar 3-bromo-4-nitro-1-tert-butildimetilsiloxibenceno y THF seco. Enfriar hasta aproximadamente -45°C y a continuación tratar con bromuro de vinilmagnesio (1,2 eq.) durante unos pocos minutos. Tras aproximadamente 45 minutos, verter la mezcla de reacción en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso, extraer con éter, combinar los extractos orgánicos y extraer con agua, secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrar. Purificar para dar 7-bromo-5-(tert-butildimetilsilanol)-1H-indol.

50 Combinar 7-bromo-5-(tert-butildimetilsilanol)-1H-indol y cloruro de metileno y tratar con fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 eq.) a 0°C. Despues se agitó la mezcla durante aproximadamente 1 hora, verter sobre acetato de etilo, lavar con salmuera, secar la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrar. Purificar para dar 7-bromo-5-hidroxi-1H-indol.

55 De manera alternativa, 7-bromo-5-hidroxi-1H-indol se prepara mediante el procedimiento de Kita y col, *Heterocycles*, 1992, 33 (2), 503-506).

60 Combinar 7-bromo-5-hidroxi-1H-indol y NaOH 0,2 N (1,1 eq.) en THF. Enfriar hasta aproximadamente 0°C antes de añadir cloruro de bencenosulfonilo (1,10 eq.). Dejar calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras 8 horas, verter sobre acetato de etilo, lavar con agua, secar la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrar. Purificar para dar el compuesto del título.

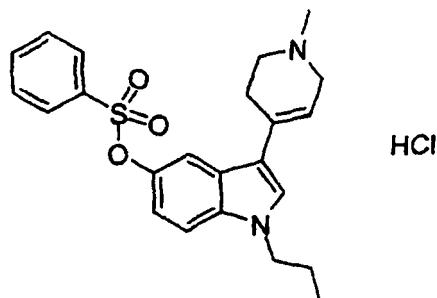
## Ejemplo 1

Clorhidrato del éster 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-propil-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

5

10

15



A una solución de éster del ácido 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 46, (0,2 g, 0,54 mmol) en dimetilformamida (25 mL) a 0°C bajo nitrógeno se añadió de hidruro de sodio en una porción (24,0 mg de una dispersión en aceite al 60%, 0,60 mmol). La mezcla de color verde claro se agitó durante 30 minutos a 0°C y se añadió bromuro de 1-propilo (54 mL, 0,60 mmol). Tras completar la reacción, la reacción se detuvo bruscamente con agua, se extrajo con acetato de etilo (2 X 125 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío hasta un residuo, que se purificó en gel de sílice usando diclorometano:metanol 9:1 como solvente para dar 58 mg (59%) del compuesto del título en forma de un aceite naranja. El aceite se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con cloruro de amonio (11,8 mg, 0,22 mmol, disuelto en 10 mL de metanol). La solución resultante se concentró a vacío, y se trituró en la cantidad mínima de dietil éter. La filtración y el secado del precipitado dio como resultado 58 mg (59%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo: pf = 170-174°C; MS (ES+): m/e 411,2 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,86-7,78 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,27-7,40 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,04 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 5,71 (br s, 1H), 3,95 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,63 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,52-2,45 (m 2H), 2,38 (s, 3H), 1,78 (sextuplete, 2H, J = 7,2 Hz), 0,87 (t, 3H, J = 7,6 Hz; Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl.2,1H<sub>2</sub>O: C 56,93, H 5,56, N 5,77; Encontrado: C 57,20, H 5,27, N 5,35.

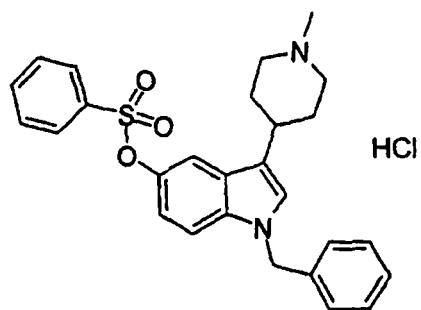
## Ejemplo 2

35

Clorhidrato del éster 1-bencil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

40

45



50

55

60

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando éster del ácido 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (200 mg, 0,54 mmol), bromuro de bencilo (64  $\mu$ L, 0,54 mmol), dimetilformamida (15 mL) e hidruro de sodio en una porción (22 mg de una dispersión en aceite al 60%, 0,54 mmol) proporcionó 198 mg (80%) de la base libre del compuesto del título en forma de un aceite color dorado. El aceite se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con cloruro de amonio (46,0 mg, 0,86 mmol, disuelto en 10 mL metanol). La solución se concentró a vacío, y el sólido resultante se trituró con la cantidad mínima de dietil éter. La filtración y el secado del precipitado dio como resultado 210 mg (98%) del clorhidrato del título en forma de un sólido color crema: pf = 227-230°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10,41 (br s, 1H), 7,86-7,72 (m, 3H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,30-7,10 (m, 6H), 6,68 (br d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,31 (s, 2H), 3,42 (br d, 2H, J = 11,6 Hz), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,00-1,80 (m, 4H); MS (APCI): m/e 461,0 (M+1); Calculado (para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl.0,6H<sub>2</sub>O): C 63,85, H 5,99, N 5,51, Cl 7,13; Encontrado: C 63,96, H 5,78, N 5,59, Cl 7,11.

65

# ES 2 272 667 T3

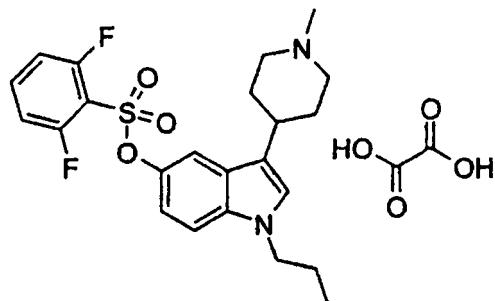
## Ejemplo 3

*Oxalato del éster 1-propil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico*

5

10

15



20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico, procedente del Ejemplo 42 ó 47 (175 mg), dimetilformamida (25 mL), hidruro de sodio (19 mg de una dispersión en aceite al 60%, 0,47 mmol) y 1-bromopropano (43 mL, 0,47 mmol) proporcionó 66 mg (34%) de la base libre del compuesto del título en forma de un aceite dorado. El aceite se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (13,2 mg, 0,15 mmol, disuelto en 10 mL de acetato de etilo). Se formó inmediatamente un precipitado de color crema, que se filtró y se secó para dar 70 mg (89%) del compuesto del título en forma de un sólido de color crema: pf = 185-189°C; MS (ES+): m/e 449 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,94-7,82 (m, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,28 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H, J = 9,0, 2,2 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,35 (br d, 2H, J = 12,0 Hz), 3,02-2,80 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,68 (sextuplete, 2H, J = 6,8 Hz), 0,77 (t, 3H, J = 6,8 Hz); Calculado (para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 55,75, H 5,24, N 5,20; Encontrado: C 55,63, H 5,17, N 5,13.

25

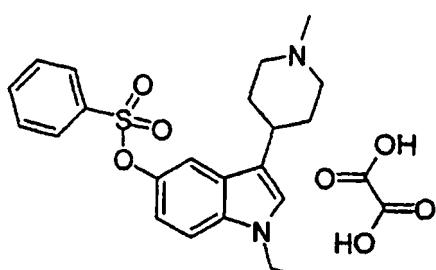
## Ejemplo 4

*Oxalato del éster 1-etil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

35

40

45



50

55

60

65

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (350 mg, 0,94 mmol), dimetilformamida (20 mL), hidruro de sodio (42 mg de una dispersión en aceite al 60%, 1,0 mmol) y yoduro de etilo (76 mL, 0,94 mmol) proporcionó 265 mg (70%) de la base libre del compuesto deseado en forma de un aceite dorado. El aceite se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (59,8 mg, 0,66 mmol), disuelto en 10 mL de acetato de etilo), hasta que se formó inmediatamente un precipitado. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 235 mg (72%) del oxalato del título en forma de un sólido de color crema: pf = 127-130°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,84-7,74 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 4,09 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,39 (br d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,98 (br t, 2H, J = 11,4 Hz), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, J = 7,2 Hz); MS (ES+): m/e 399,1 (M+1); Calculado (para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 0,6H<sub>2</sub>O): C 57,72, H 5,89, N 5,60; Encontrado: C 57,65, H 5,75, N 5,96.

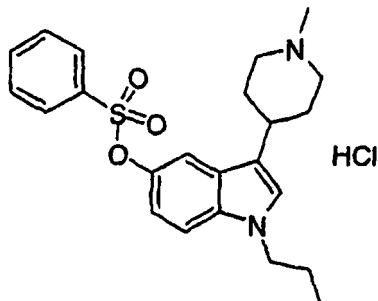
## Ejemplo 5

Clorhidrato del éster 1-propil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

5

10

15



20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metil-piridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (0,25 g, 0,67 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de sodio (30,0 mg de una dispersión en aceite al 60%, 0,74 mmol), bromuro de 1-propilo (67 mL, 0,74 mmol) proporcionó 182 mg (65%) de la base libre del éster 3-(1-metilpiridin-4-il)-1-propil-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico en forma de un aceite dorado. El aceite se disolvió en metanol (10 mL), se trató con cloruro de amonio (23,3 mg, 0,44 mmol), y se disolvió en 10 mL de metanol. La solución resultante se concentró a vacío, y se trituró en la cantidad mínima de dietil éter. La filtración seguida por el secado del precipitado resultante dio como resultado 180 mg (90%) del clorhidrato del título del en forma de un sólido color tostado: pf = 194-197° C; MS (ES+) m/e 413,1 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,84-7,74 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,15 (br s, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 3,99 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,78 (br d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (br t, 2H, J = 10,8 Hz), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,58-1,40 (m, 2H), 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz); Calculado (para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl.1,15H<sub>2</sub>O): C 58,81, H 6,71, N 5,96; encontrado: C 58,64, H 6,31, N 6,36,

25

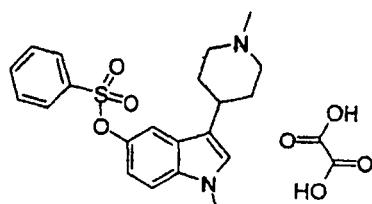
30

## Ejemplo 6

35 Oxalato del éster 1-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

40

45



50 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster del 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (300 mg, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (100 mg de una dispersión al 35% en aceite, 0,88 mmol), yoduro de metilo (50 mL, 0,81 mmol), 18-corona-6 éter (30 mg, 0,11 mmol) proporcionó 246 mg (79%) de la base libre del producto deseado en forma de una goma de color crema. La goma se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (57,5 mg, 0,64 mmol, se disolvió en 10 mL de acetato de etilo), hasta que se formó inmediatamente un precipitado. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 286 mg (94%) del oxalato del título en forma de un sólido blanco: pf = 135-142°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,82-7,73 (m, 3H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,19 (br s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,39 (br d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,98 (br t, 2H, J = 12,0 Hz), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 2H). MS (ES+): m/e 385,0 (M+1); Calculado (para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>0,6H<sub>2</sub>O): C 56,91, H 5,64, N 5,77; Encontrado: C 56,89, H 5,32, N 5,42.

55

60

65

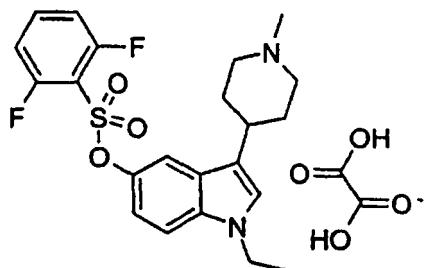
## Ejemplo 7

Oxalato del éster 1-etil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico

5

10

15



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico, procedente del Ejemplo 42 ó 47, (425 mg, 1,05 mmol), tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (120 mg de una dispersión al 35% en aceite, 1,05 mmol), yoduro de etilo (84 mL, 1,05 mmol) y 18-corona-6 éter (40 mg, 0,15 mmol) proporcionó 274 mg (60%) de la base libre del producto deseado en forma de una película incolora. La película se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (17,1 mg, 0,63 mmol, disuelto en 10 mL acetato de etilo), hasta que se formó inmediatamente un precipitado. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 297 mg (90%) del oxalato del título en forma de un sólido de color crema: pf = 161-165°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>) 7,93-7,83 (m, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,37 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 4,10 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,36 (br d, 2H, J = 11,6 Hz), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, J = 7,2 Hz). MS (ES+): m/e 435,1 (M+1); Calculado (para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 0,9C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 0,1H<sub>2</sub>O): C 55,26, H, 5,07, N 5,42; Encontrado: C 55,44, H 4,94, N 5,50.

20

25

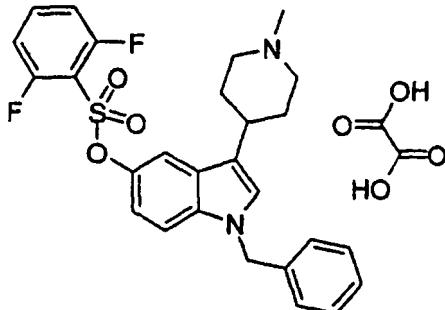
## Ejemplo 8

Oxalato del éster 1-bencil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico

35

40

45



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico, procedente del Ejemplo 42 ó 47, (250 mg, 0,62 mmol), tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (77 mg de una dispersión al 35% en aceite, 0,68 mmol) bromuro de bencilo (73 mL, 0,62 mmol) y 18-corona-6 éter (25 mg, 0,09 mmol) proporcionó 100 mg (30%) de la base libre del producto deseado en forma de una película incolora. La película se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (18,1 mg, 0,20 mmol, disuelto en 10 mL acetato de etilo), hasta que se formó inmediatamente un precipitado. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 107 mg (90%) del oxalato del título en forma de un sólido color tostado: pf 205-208°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,92-7,82 (m, 1H), 7,47-7,30 (m, 5H), 7,30-7,10 (m, 5H), 6,77 (dd, 1H, J = 8,8, 1,6 Hz), 5,32 (s, 2H), 3,39 (br d, 2H, J = 12,0 Hz), 3,06-2,86 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 2H). MS (ES+): m/e 497,0 (M+1). MS (ES): m/e 435,1 (M+1); Calculado (para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 59,38, H 4,81, N 4,78; Encontrado: C 59,03, H 4,93, N 4,55.

50

55

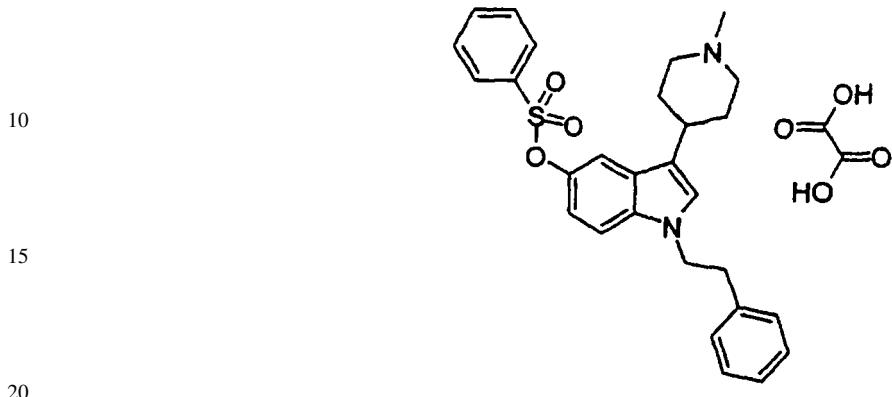
60

65

## Ejemplo 9

*Oxalato del éster 1-fenetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

5

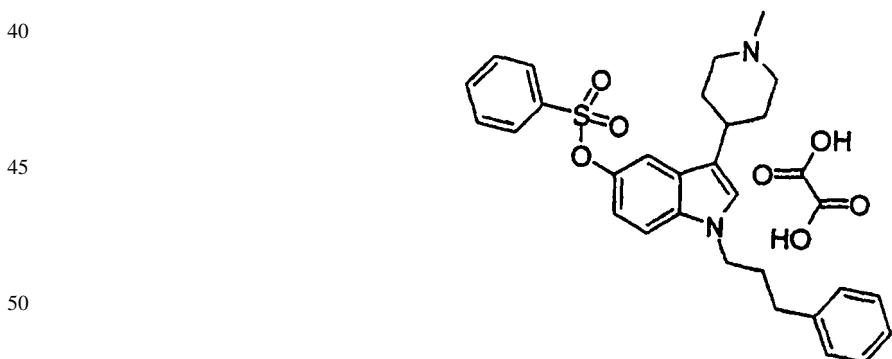


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 42 ó 47 (300 mg, 0,81 mmol), tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (102 mg de una dispersión al 35% en aceite, 0,89 mmol) y fenetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (447 mg, 1,62 mmol) proporcionó 132 mg (34%) de la base libre del producto deseado en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (25,0 mg, 0,28 mmol, disuelto en 10 mL de acetato de etilo hasta que se formó inmediatamente un precipitado. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 150 mg (96%) del oxalato del título en forma de un sólido blanco: pf = 208-212°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,84-7,74 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,24-7,08 (m, 7H), 6,65 (dd, 1H, J = 9,0, 2,2 Hz), 4,27 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 4H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 2H); MS (ES+): m/e 475,1 (M+1); Calculado (para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.0,4H<sub>2</sub>O): C 63,00, H 5,78, N 4,89; Encontrado: C 63,09, H 5,64, N 4,86.

## 35 Ejemplo 10

*Oxalato del éster 1-(3-fenilpropil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

40



55 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (250 mg, 0,67 mmol), tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (77 mg de una dispersión al 35% en aceite, 0,67 mmol), 1-bromo-3-fenilpropano (113 mL, 0,74 mmol) proporcionó 105 mg (32%) de la base libre del producto deseado en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en acetato de etilo (1,0 mL) y se trató con ácido oxálico (19,3 mg, 0,21 mmol, disuelto en 10 mL acetato de etilo), hasta que se formó inmediatamente un precipitado. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 110 mg (88%) del oxalato del título en forma de un sólido blanco: pf = 188-191°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,84-7,74 (m, 3H), 7,62 (br t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29-7,19 (m, 3H), 7,19-7,08 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H, J = 8,8, 1,6 Hz), 4,08 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,50-3,34 (m, 2H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,06-1,88 (m, 4H), 1,86-1,72 (m, 2H); MS (ES+): m/e 475,1 (M+1). MS (ES+): m/e 489,0 (M+1); Calculado (para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 64,34, H 5,92, N 4,84; encontrado: C 64,23, H 5,78, N 5,01.

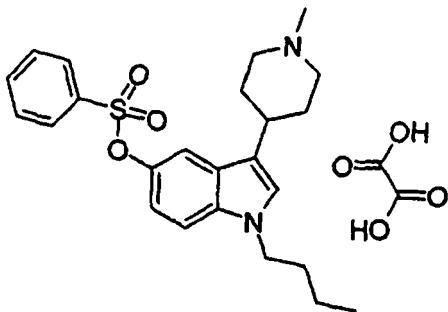
## Ejemplo 17

*Oxalato del éster 1-butil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

5

10

15



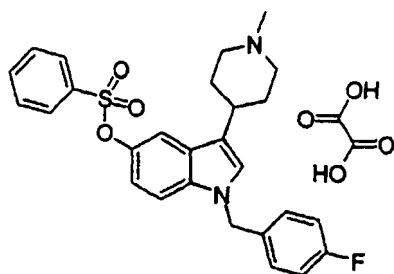
20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (0,50 g, 1,35 mmol), tetrahidrofurano (20 mL) hidruro de potasio (161 mg de una dispersión al 35% en aceite, 1,42 mmol) y 1-yodobutano (161 mL, 1,42 mmol) proporcionó 305 mg (53%) de la base libre del producto deseado en forma de un aceite dorado. El aceite se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (64,3 mg, 0,71 mmol, disuelto en 10 mL acetato de etilo), hasta que se formó inmediatamente un precipitado. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 315 mg (85%) del oxalato del título en forma de un sólido de color crema: pf = 193-198°C; MS (APCI): m/e 427,2 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,84-7,74 (m, 3H), 7,62 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,68 (br d, 1H, J = 8,8), 4,04 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,36 (br d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,93 (br t, 2H, J = 11,8 Hz), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,63 (quintuplete, 2H, J = 7,2 Hz), 1,18 (sextuplete, 2H, J = 7,2 Hz), 0,82 (t, 3H, J = 7,4 Hz); Calculado (para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 60,45, H 6,24, N 5,42; encontrado: C 60,36, H 5,91, N 5,41.

## Ejemplo 18

35 *Oxalato del éster 1-(4-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

40

45



50 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (0,40 g, 1,08 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) hidruro de potasio (129 mg de una dispersión al 35% en aceite, 1,11 mmol), 4-fluorobromuro de bencilo (141 mL, 1,11 mmol) proporcionó 340 mg (66%) de la base libre del producto deseado en forma de un aceite dorado. El aceite se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (63,9 mg, 0,71 mmol, disuelto en 10 mL acetato de etilo), hasta que se formó inmediatamente un precipitado. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 371 mg (91%) del oxalato del título en forma de un sólido blanco: pf = 181-184°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,84-7,73 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H, J = 9,0, 2,2 Hz), 5,29 (s, 2H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 2H); MS (APCI): m/e 479,1 (M+1); Calculado (para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>1,4H<sub>2</sub>O): C 58,65, H 5,39, N 4,71; encontrado: C 58,87, H 4,72, N 4,56.

65

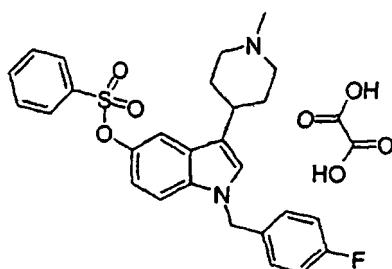
## Ejemplo 19

*Oxalato del éster 1-(2,4-difluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

5

10

15



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (0,40 g, 1,08 mmol), tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (129 mg de una dispersión al 35% en aceite, 1,11 mmol), 2,4-difluorobromuro de bencilo (146 mL, 1,11 mmol) proporcionó 357 mg (66%) de la base libre del producto deseado en forma de un aceite dorado. El aceite se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (64,7 mg, 0,71 mmol, disuelto en 10 mL acetato de etilo), hasta que se formó inmediatamente un precipitado. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 390 mg (92%) del oxalato del título en forma de un sólido blanco: pf = 141-144°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,86-7,72 (m, 3H), 7,61 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,22 (td, 1H, J = 9,6, 2,6 Hz), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,98 (td, 1H, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 9,0, 2,2 Hz), 5,33 (s, 2H), 3,28 (br d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,88-2,72 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 2H); MS (APCI): m/e 497,1 (M+1); Calculado (para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 59,38, H 4,81, N 4,78; encontrado: C 59,41, H 4,63, N 4,79.

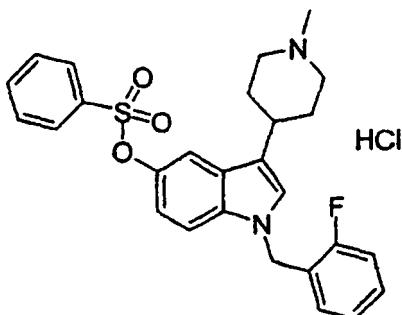
## 30 Ejemplo 20

*Clorhidrato del éster 1-(2-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

35

40

45



50 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45 (0,40 g, 1,08 mmol), tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (130 mg de una dispersión al 35% en aceite, 1,13 mmol) y 2-fluorobromuro de bencilo (137 mL, 1,13 mmol) proporcionó 63 mg (12%) de la base libre del producto deseado en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con cloruro de amonio (7,0 mg, 0,13 mmol, se disolvió en 10 mL de metanol). El solvente se eliminó a vacío, proporcionando un residuo sólido, que se capturó en dietil éter y se sonicó durante 5 minutos. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 61 mg (91%) del clorhidrato del título en forma de un sólido color crema: pf = 222-224°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,81 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,61 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 2H), 7,12-6,98 (m, 2H), 6,72 (br d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,40 (s, 2H), 3,48-3,30 (m, 2H, superpuesto con H<sub>2</sub>O), 3,10-2,92 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,98-1,80 (m, 4H); MS (ES+): m/e 479,2 (M+1). Calculado (para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl.0,7H<sub>2</sub>O): C 61,57, H 5,43, N 5,31; encontrado: C 61,45, H 5,50, N 5,34.

65

ES 2 272 667 T3

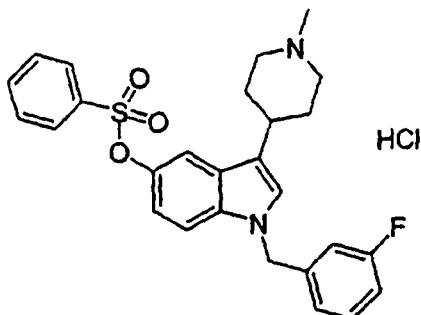
Ejemplo 21

Clorhidrato del éster 1-(3-fluorobencil)-3-(1-metil piperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

5

10

15



20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45 (0,40 g, 1,08 mmol), tetrahidrofurano (20 mL) hidruro de potasio (130 mg de una dispersión al 35% en aceite, 1,13 mmol) y 3-fluorobromuro de bencilo (139 mL, 1,13 mmol) proporcionó 309 mg (60%) de la base libre del producto deseado en forma de una espuma amarilla. La espuma se purificó de manera adicional mediante HPLC preparativo de fase reversa, que proporcionó 293 mg (88%) del clorhidrato del título en forma de un sólido color crema: pf = 103-105°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10,35 (br s, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,61 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10-6,93 (m, 3H), 6,68 (br d, 1H, J = 9,2 Hz), 5,33 (s, 2H), 3,43 (br d, 2H, J = 11,2 Hz), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,00-1,80 (m, 4H); MS (ES+): m/e 479,1 (M+1); Calculado (para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl.0,5H<sub>2</sub>O): C 62,00, H 5,39, N 5,35; encontrado: C 61,14, H 5,33, N 5,28.

30

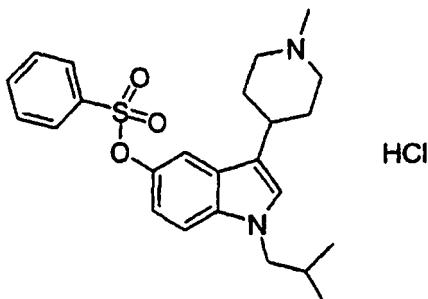
Ejemplo 22

Clorhidrato del éster 1-isobutil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

35

40

45



50

55

60

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando bencenosulfónico ácido 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il éster, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (0,35 g, 0,9 mmol), tetrahidrofurano (20 mL) hidruro de potasio de (113 mg de una dispersión al 35% en aceite, 1,0 mmol) y tolueno-4-sulfónico ácido isobutil éster (1,08, g, 4,7 mmol) y isopropilmetil tosilato (0,65 g, 0,28 mmol) proporcionó 106 mg (26%) de la base libre del producto deseado en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con cloruro de amonio (13,3 mg, 0,25 mmol, disuelto en 10 mL metanol). La solución resultante se colocó en un baño de ultrasonidos durante 15 minutos; a continuación se concentró a vacío hasta un residuo, que se trituró con 9:1 dietil éter-acetonitrilo, hasta que se observó la formación inmediata de un precipitado. La sonicación durante 5 minutos, seguido por la filtración y el secado del sólido dio como resultado 83 mg (72%) del clorhidrato del título del en forma de un sólido color tostado: pf = 188-191°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10,84 (br s, 1H), 7,82 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,62 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,40 (br d, 2H, J = 11,6 Hz), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,92-2,78 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,08-1,90 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 4H), 0,76 (d, 6H, J = 6,0 Hz); MS (APCI): m/e 427,2 (M+1); Calculado (para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl): C 62,26, H 6,75, N 6,05; encontrado: C 62,08, H 6,70, N 6,44.

65

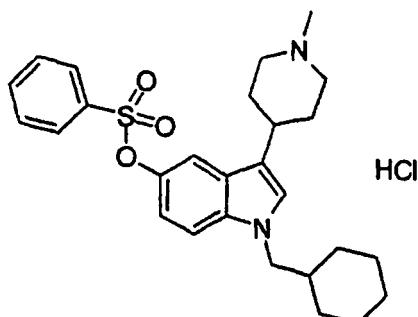
## Ejemplo 23

*Clorhidrato del éster 1-ciclohexilmethyl-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

5

10

15



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45 (0,30 g, 0,81 mmol), tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (97 mg de una dispersión al 35% en aceite, 0,85 mmol) y bromuro de ciclohexilmethilo (226 mL, 1,62 mmol) y tras 2 horas a 0°C proporcionó 120 mg (31%) de la base libre del compuesto deseado en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en metanol (5 mL) y se trató con cloruro de amonio (13,7 mg, 0,25 mmol, disuelto en 10 mL metanol). La solución resultante se colocó en un baño de ultrasonidos durante 5 minutos antes de concentrarlo a vacío hasta un residuo sólido, que se trituró con dietil éter y se sonicó durante 5 minutos. La filtración y el secado del precipitado dio como resultado 111 mg (86%) del clorhidrato del título en forma de un sólido blanco: pf = 98-101°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,83 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,62 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,71 (br d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,88 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 3,45-3,22 (m, 2H, superpuesto con H<sub>2</sub>O), 3,09-2,93 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 4H), 1,75-1,48 (m, 4H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,23-0,98 (m, 3H), 0,98-0,82 (m, 2H); MS (APCI): m/e 467,2 (M+1); Calculado (para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl.1,6H<sub>2</sub>O): C 61,08, H 7,06, N 5,27; encontrado: C 61,26, H 6,77, N 5,25.

## Ejemplo 24

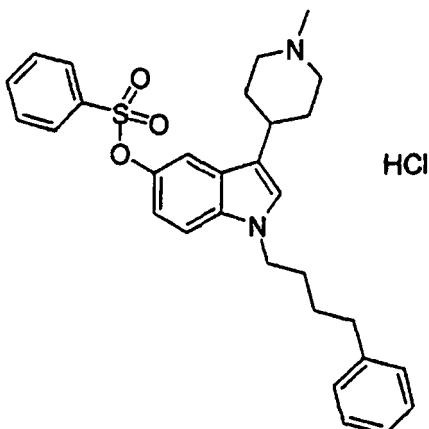
*Clorhidrato del éster 1-(4-fenilbutil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

35

40

45

50



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45 (0,30 g, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (97 mg de una dispersión al 35% en aceite, 0,85 mmol) y 1-cloro-4-fenilbutano (1,37 g, 8,1 mmol) proporcionó 32 mg (8%) de la base libre del compuesto del título en forma de una película incolora. La película se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con cloruro de amonio (3,4 mg, 0,06 mmol, disuelto en 10 mL metanol). La solución resultante se colocó en un baño de ultrasonidos durante 2 minutos y se concentró a vacío hasta un residuo, que se trituró con dietil éter. La sonicación durante 2 minutos, filtración, y secado del precipitado dio como resultado 27 mg (79%) del clorhidrato del título en forma de un sólido blanco: pf = 158-161°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,81 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,61 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,26-7,04 (m, 7H), 6,69 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,47-3,28 (m, 2H, superpuesto con H<sub>2</sub>O), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,93-2,78 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,51 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 2H); MS (ES+): m/e 503,0 (M+1); Calculado (para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl.1,5H<sub>2</sub>O): C 63,64, H 6,77, N 4,95; encontrado: C 63,53, H 6,32, N 4,72.

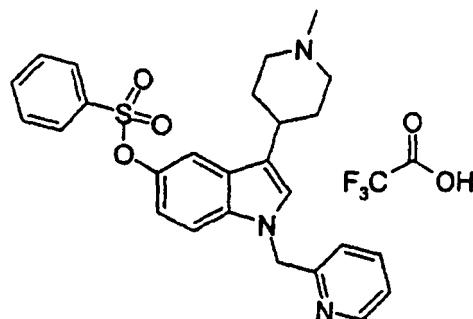
## Ejemplo 25

Trifluoroacetato del éster 1-(pirid-2-ilmetil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

5

10

15



20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45 (0,20 g, 0,54 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de potasio (62 mg de una dispersión al 35% en aceite, 0,54 mmol) y cloruro de 2-picililo base libre (obtenida a partir de la purificación en SCX de 443 mg, 2,7 mmol, de clorhidrato del cloruro de 2-picililo comercial) como solución en tetrahidrofurano (3 mL) proporcionó 28 mg (11%) de la base libre del compuesto del título en forma de una película incolora. La película se purificó de forma adicional mediante HPLC de fase reversa, que proporcionó 25 mg (71%) de la correspondiente sal de trifluoroacetato en forma de un sólido blanco como película: MS (APCI): m/e 462,1 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,54 (dd, 1H, J = 4,8, 1,2 Hz), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,97 (s, 1H), 6,73-6,64 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,97 (br d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,66 (tt, 1H, J = 11,8, 3,6 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,11 (td, 2H, J = 12,0, 1,2 Hz), 1,92 (br d, 2H, J = 13,2 Hz), 1,74 (qd, 2H, J = 12,4, 3,2 Hz).

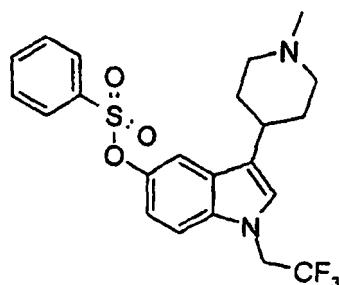
25

## Ejemplo 26

35 Éster 1-(2,2,2-trifluoroethyl)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

40

45



50

55

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (435 mg, 1,17 mmol) dimetilformamida (10 mL), hidruro de sodio (47 mg de una dispersión en aceite al 60%, 1,17 mmol), 2,2,2-trifluoroethyl trifluorometanosulfonato (273 mg, 1,17 mmol) proporcionó 213 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco: pf = 126-129° C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,86-7,78 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,48 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H, J = 9,0, 2,2 Hz), 4,52 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 2,94 (br d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,61 (tt, 1H, J = 12,0, 3,6 Hz), 2,33 (s, 3H), 2,08 (td, 2H, J = 11,6, 2,0 Hz), 1,88 (br d, 2H, J = 13,2 Hz), 1,70 (qd, 2H, J = 12,4, 3,4 Hz); MS (APCI): m/e 453,1 (M+1); Calculado (para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S): C 58,40, H 5,12, N 6,19; encontrado: C 58,00, H 5,05, N 6,02.

60

65

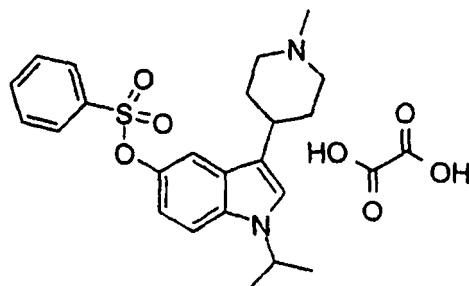
## Ejemplo 27

*Oxalato del éster 1-isopropil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

5

10

15



A una solución de isopropil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (1,45 g, 6,7 mmol) en dimetilformamida (20 mL) agitando a 0°C, se añadió el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, procedente del Ejemplo 34 ó 45, (250 mg, 0,67 mmol). La mezcla fría de reacción se trató a continuación con hidruro de sodio en una porción (30 mg de una dispersión en aceite al 60%, 0,74 mmol), hasta que la solución se volvió de color amarillo claro y a continuación, verde. La mezcla se diluyó con metanol (20 mL) y se aplicó directamente a una columna SCX de 10 g. Tras lavar completamente con metanol, la columna se eluyó con una mezcla 9:1 de diclorometano y amoniaco 2 N en metanol. El eluyente se concentró a vacío hasta un residuo, que se purificó de manera adicional en gel de sílice. La elución con una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol proporcionó 171 mg (61%) de la base libre del compuesto del título en forma de una espuma de color crema. La espuma se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (37,3 mg, 0,41 mmol, disuelto en 10 mL de acetato de etilo). Se formó inmediatamente un precipitado, que se filtró y se secó para dar 186 mg (89%) del oxalato del título en forma de un sólido de color crema: pf = 103-107°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,86-7,79 (m, 2H), 7,77 (br t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33 (br s, 1H), 7,11 (br d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 4,63 (septuplete, 1H, J = 6,8 Hz), 3,36 (br d, 2H, J = 10,8 Hz), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 2H), 1,36 (d, 6H, J = 6,4 Hz.); MS (ES+): m/e 413,1 (M+1); Calculado (para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>,0,8H<sub>2</sub>O): C 58,08, H 6,16, N 5,42; encontrado: C 58,14, H 5,86, N 5,56.

## Ejemplo 28

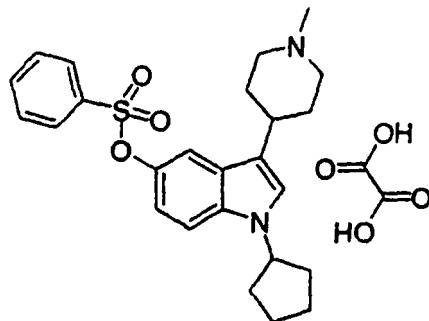
35

*Oxalato del éster 1-ciclopentil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

40

45

50



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 27, usando ciclopentil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (1,95 g, 8,1 mmol), dimetilformamida (20 mL), 3-(1- éster metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico procedente del Ejemplo 34 ó 45, (250 mg, 0,67 mmol), hidruro de sodio (36 mg de una dispersión en aceite al 60%, 0,89 mmol) proporcionó 158 mg (44%) de la base libre del compuesto deseado en forma de una goma incolora. La goma se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se trató con ácido oxálico (32,4 mg, 0,36 mmol, disuelto en 10 mL acetato de etilo), hasta que se formó inmediatamente un precipitado. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 162 mg (85%) del oxalato del título en forma de un sólido de color crema: pf = 202-205°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,84-7,74 (m, 3H), 7,62 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 9,0, 2,2 Hz), 4,80-4,70 (m, 1H), 3,38 (br d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,98 (br t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,86-1,68 (m, 6H), 1,68-1,56 (m, 2H); MS (ES+): m/e 439,1 (M+1); Calculado (para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 61,35, H 6,10, N 5,30; encontrado: C 61,30, H 6,16, N 5,02.

65

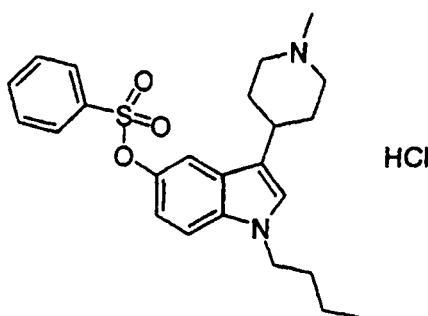
## Ejemplo 29

Clorhidrato del éster 1-butil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

5

10

15



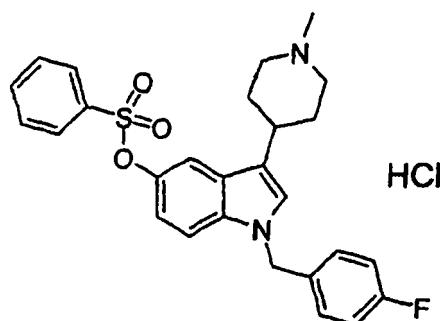
La sal de oxalato del éster 1-butil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico procedente del Ejemplo 17, (0,25 g) se disolvió en metanol (25 mL) y se aplicó directamente a una columna de 2 g de SCX. 20 Tras lavar completamente con metanol, la columna se eluyó con una mezcla 2:1 de diclorometano y amoniaco 2 N en metanol. El eluyente se concentró a vacío para dar 204 mg de la correspondiente base libre en forma de un aceite dorado. El aceite se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con cloruro de amonio (25,6 mg, 0,47 mmol, disuelto en 10 mL metanol). La solución resultante se concentró a vacío, y el residuo se trituró con la cantidad mínima de dietil éter-acetonitrilo. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 183 mg (82%) del clorhidrato del título en forma 25 de un sólido blanco: pf = 169-172 C; MS (APCI): m/e 427,2 (M+1); Calculado (para  $C_{24}H_{30}N_2O_3S \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$ ): C 61,77, H 6,78, N 6,00; encontrado: C 61,72, H 6,52, N 5,92.

## Ejemplo 30

30 Clorhidrato del éster 1-(4-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

35

40



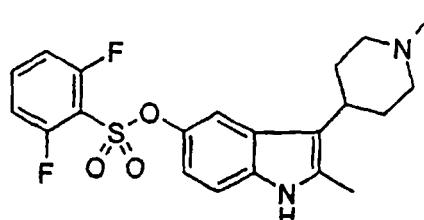
45 La sal de oxalato del éster 1-(4-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico procedente del Ejemplo 18, (0,30 g) se disolvió en metanol (25 mL) y se aplicó directamente una columna de 2 g de SCX. Tras lavar completamente con metanol, la columna se eluyó con una mezcla 2:1 de diclorometano y amoniaco 2 N en metanol. El eluyente se concentró a vacío para dar 244 mg de la correspondiente base libre en forma de un aceite dorado. El aceite se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con cloruro de amonio (27,2 mg, 0,51 mmol, disuelto en 50 10 mL metanol). La solución resultante se concentró a vacío, y el residuo se trituró con la cantidad mínima de dietil éter. La filtración y el secado del precipitado proporcionó 226 mg (86%) del clorhidrato del título en forma de un sólido blanco: pf = 169-172°C; MS (APCI): m/e 479,2 (M+1); Calculado (para  $C_{27}H_{27}FN_2O_3S \cdot HCl \cdot 0,8H_2O$ ): C 61,25, H 5,63, N 5,29; encontrado: C 61,20, H 5,42, N 5,68.

## 55 Ejemplo 31

Éster 2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico

60

65

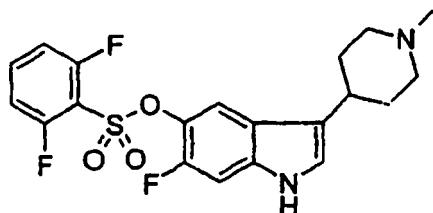


Una solución de 2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (4,05 mmol, 0,989 g) en THF (12 mL) e hidróxido de sodio 1 M (4,09 mL) se trató con cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo (4,46 mmol, 0,948 g). Tras agitar durante una hora a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se concentraron a vacío para dar una espuma. Se convirtió la amina libre en la sal de clorhidrato. Se añadió cloruro de acetilo (aproximadamente 1,2 eq) a una solución enfriada de etanol (0°C). Tras agitar aproximadamente durante cinco minutos, esta solución se añadió a una solución de la amina libre en etanol. La solución bifásica se concentró a vacío hasta dar una espuma. La espuma se disolvió en acetona, se formaron cristales, se recogieron por filtración para dar 1,12 g (60%) del compuesto del título: pf = 138°C (se descompone); espectro de masas (ion spray): m/z = 420 (M-1); Calculado para  $C_{21}H_{22}F_2N_2O_3S \cdot HCl \cdot 0,2H_2O \cdot 0,6C_3H_6O$ : C, 55,28; H, 5,49; N, 5,66. Encontrado: C, 55,42; H, 5,46; N, 5,30.

## Ejemplo 32

15 *Éster 6-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico*

20



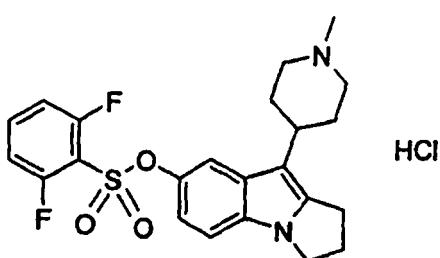
25

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando hidróxido de sodio 0,2 N (2,4 mmol, 12,2 mL), cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo (2,9 mmol, 0,625 g), 6-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-ol (2,4 mmol, 0,608 g) en THF (7,7 mL). El producto crudo aislado se sometió a cromatografía radial en gel de sílice en fase normal, placa de 4 mm eluyendo con cloruro de metileno: amoníaco 2M en metanol 9:1 a 10 mL/minuto. Las fracciones que contienen producto se combinaron, se concentraron a vacío hasta un sólido blanco. El compuesto del título se cristalizó en cloruro de metileno para dar 0,282 g (27%) del compuesto del título: pf = 202°C; Espectro de masas (ion spray): m/z = 425 (M+1);  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 11,10 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,51 (m, 2H); Calculado para  $C_{20}H_{19}F_3N_2O_3S$ : C, 56,12; H, 4,57; N, 6,54. Encontrado: C, 56,13; H, 4,56; N, 6,48.

## Ejemplo 33

40 *Clorhidrato del éster 9-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-7-7-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico*

45



50

55 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando 9-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo [1,2-a]indol-6-ol (270 mg, 1,0 mmol) en NaOH (6,5 mL, 1,3 mmol, 0,2 N), THF (3,0 mL) y cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo proporcionó un residuo crudo que se purificó mediante PCTLC (gel de sílice GF rotor; 95:5 CHCl<sub>3</sub>: NH<sub>3</sub> 2M en MeOH) y el clorhidrato formado en EtOAc resultó ser 388 mg (81%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco: pf = 149°C (transición) y 229°C; MS (ES+): m/e 447,1 (M+1); Calculado para  $C_{23}H_{24}F_2N_2O_3S \cdot HCl$ : Calcd: C, 57,20; H, 5,22; N, 5,80. Encontrado: C, 56,90; H, 5,07; N, 5,74.

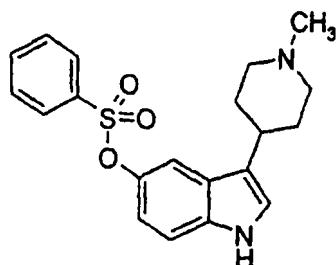
65

# ES 2 272 667 T3

## Ejemplo 34

### Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

5



10

15

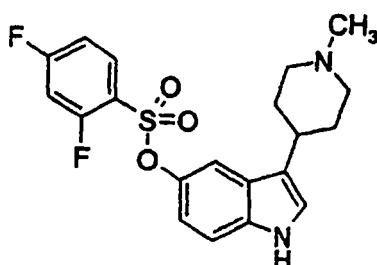
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando cloruro de bencenosulfónico (280  $\mu$ L, 2,2 mmol), 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (418 mg, 1,8 mmol) en hidróxido de sodio 0,2 N (10 mL, 2,0 mmol) y THF (6 mL) proporcionó 650 mg de un sólido color crema. El producto crudo se recristalizó en acetato de etilo para dar 505 mg (75%) de agujas tostadas: pf = 192-194°C; MS(m/e): 370 ( $M^+$ ); Calculado para  $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ : C, 64,84; H, 5,99; N, 7,56. Encontrado: C, 64,92; H, 6,19; N, 7,67.

20

## Ejemplo 35

### Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,4-difluorobencenosulfónico

25



30

35

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando cloruro de 2,4-difluorobencenosulfónico (463 mg, 2,2 mmol), se añadió a una solución de 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (418 mg, 1,8 mmol) en 0,2 N hidróxido de sodio (10 mL, 2,0 mmol) y THF (5 mL) proporcionó 735 mg de producto. El producto crudo se recristalizó en acetato de etilo/hexanos para dar 680 mg (92%) de cristales blancos: pf = 163-164°C; MS (m/e): 406 ( $M^+$ ); Calculado para  $C_{20}H_{20}F_2N_2O_3S$ : C, 59,10; H, 4,96; N, 6,89. Encontrado: C, 58,86; H, 4,94; N, 6,95.

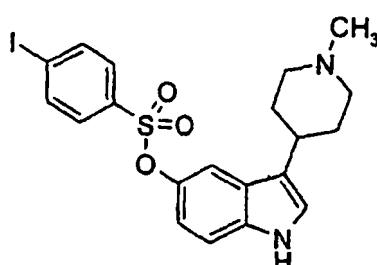
40

## Ejemplo 36

### Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-yodobencenosulfónico

50

55



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando cloruro de 4-yodobencenosulfónico (347 mg, 1,15 mmol) en THF (4 mL), 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (220 mg, 0,96 mmol) en hidróxido de sodio 0,2 N (5,2 mL, 1,05 mmol) y THF (4 mL) proporcionó 470 mg de un sólido color crema. El producto crudo se recristalizó en acetato de etilo/hexanos para dar 404 mg (85%) de cristales tostados: pf = 174-176°C; MS (m/e): 495 ( $M-1$ ); Calculado para  $C_{20}H_{21}I_2N_2O_3S$ : Calcd: C, 48,40; H, 4,26; N, 5,64. Encontrado: C, 48,74; H, 4,20; N, 5,59.

65

## Ejemplo 37

## Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-clorobencenosulfónico

5

10

15

20

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando cloruro de 4-clorobencenosulfónico (242 mg, 1,15 mmol) y 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (220 mg, 0,96 mmol), hidróxido de sodio 0,2 N (5,5 mL, 1,1 mmol) proporcionó 380 mg de un sólido blanco. El producto crudo se recristalizó en acetato de etilo/hexanos para dar 300 mg (78%) del compuesto del título en forma de un polvo color crema: pf = 182-183,5°C; MS (m/e): 404 (M<sup>+</sup>); Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,33; H, 5,23; N, 6,92. Encontrado: C, 59,24; H, 5,22; N, 6,90.

## Ejemplo 38

## Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-metoxibencenosulfónico

25

30

35

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando cloruro de 4-metoxibencenosulfónico (248 mg, 1,2 mmol) y 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (230 mg, 1,0 mmol), hidróxido de sodio 0,2 N (5,5 mL, 1,1 mmol) proporcionó 225 mg de producto crudo. El producto crudo se recristalizó en acetato de etilo para dar 195 mg (49%) del compuesto del título en forma de polvo blanco: pf = 186-187°C; MS(m/e): 400 (M<sup>+</sup>); Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: Calcd: C, 62,98; H, 6,04; N, 6,99. Encontrado: C, 63,10; H, 6,18; N, 7,04.

45

## Ejemplo 39

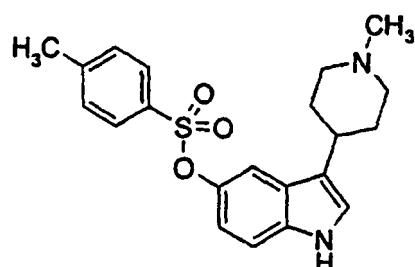
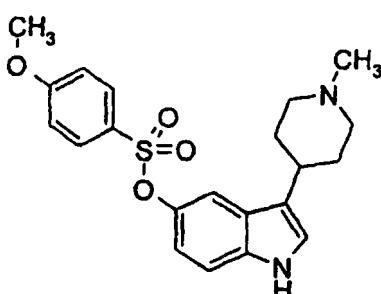
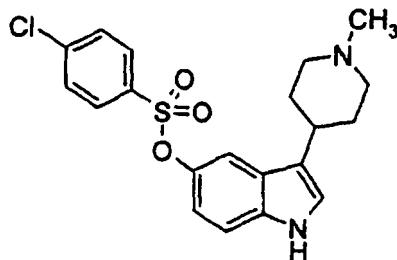
## Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-metilfenilsulfónico

50

55

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando cloruro de 4-metilbencenosulfónico (228 mg, 1,2 mmol) y 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (230 mg, 1,0 mmol), hidróxido de sodio 0,2 N (5,5 mL, 1,1 mmol), proporcionó 400 mg de producto crudo. El producto crudo se recristalizó en acetato de etilo para dar 305 mg (79%) de un polvo blanco: pf = 186-187°C MS(m/e): 384 (M<sup>+</sup>); Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: Calcd: C, 65,60; H, 6,29; N, 7,29. Encontrado: C, 65,50; H, 6,35; N, 7,23.

65



## Ejemplo 40

*Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2-fluorobencenosulfónico*

5

10

15

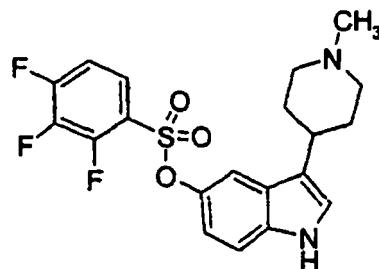
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando cloruro de 2-fluorobencenosulfónico (234 mg, 1,2 mmol) añadido gota a gota a una solución de 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (231 mg, 1,0 mmol) en hidróxido de sodio 0,2 N (5,5 mL, 1,1 mmol) y THF (5 mL) proporcionó 448 mg del compuesto del título en forma de un sólido cristalino. El producto se recristalizó en acetato de etilo/hexanos para dar 320 mg (82%) del compuesto del título en forma de un polvo color crema: pf = 180-182°C; MS(m/e): 389 (M+1); Calculado para  $C_{20}H_{21}FN_2O_3S$ : Calcd: C, 61,84; H, 5,45; N, 7,21. Encontrado: C, 61,83; H, 5,57; N, 7,26.

## Ejemplo 41

25 *Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido,3,4-trifluorobencenosulfónico*

30

35



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando cloruro de 2,3,4-trifluorobencenosulfónico (280 mg, 1,2 mmol) y 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (231 mg, 1,0 mmol) e hidróxido de sodio 0,2 N (5,5 mL, 1,1 mmol) proporcionó 449 mg de una espuma púrpura. El producto crudo se purificó mediante cromatografía radial (gel de sílice, rotor de 2000 micrómetros, cloruro de metileño/metanol 100/10 a continuación cloruro de metileño/metanol/hidróxido de amonio 100/10/0,5) para dar 418 mg (98%) de producto homogéneo. El producto se cristalizó en acetato de etilo/hexanos para dar 280 mg del compuesto del título en forma de polvo blanco: pf = 160-162°C; MS (m/e): 424 (M<sup>+</sup>); Calculado para  $C_{20}H_{19}F_3N_2O_3S$ : C, 56,60; H, 4,51; N, 6,60. Encontrado: C, 56,53; H, 4,78; N, 6,51.

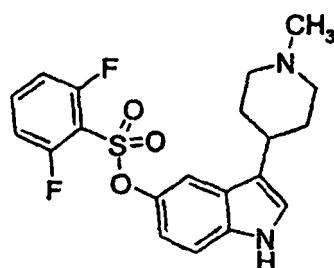
## Ejemplo 42

*Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico*

50

55

60



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando cloruro de 2,6-difluorobencenosulfónico (256 mg, 1,2 mmol) y 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (231 mg, 1,0 mmol), e hidróxido de sodio 0,2 N (5,5 mL, 1,1 mmol) proporcionó 400 mg (98%) del compuesto del título en forma de un polvo color crema. El producto se recristalizó en acetato de etilo/metanol/hexanos: pf = 214-215°C; MS (m/e): 407 (M+1); Calculado para  $C_{20}H_{20}F_2N_2O_3S$ : C, 59,10; H, 4,96; N, 6,89. Encontrado: C, 59,07; H, 5,16; N, 6,73.

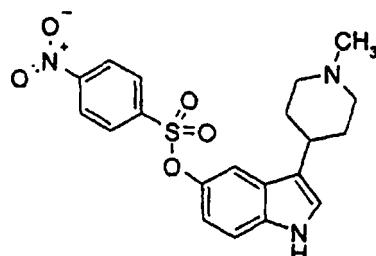
## Ejemplo 43

*Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-nitrobencenosulfónico*

5

10

15



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando cloruro de 4-nitrobencenosulfónico (997 mg, 4,05 mmol) se añadió a una mezcla de 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (777 mg, 3,4 mmol) en hidróxido de sodio 0,2N (18,6 mL, 3,7 mmol) y THF (20 mL) proporcionó 1,4 g de una espuma color naranja. El producto se cristalizó en acetato de etilo/hexanos para dar 485 mg (35%) de un polvo color naranja. Los licores madre se purificaron mediante cromatografía súbita (gel de sílice, amoniaco 2M en metanol al 5%/cloruro de metileno al 7%) para dar 800 mg (57%) del compuesto del título en forma de una espuma amarilla. El rendimiento total fue del 92%: pf = 171-172°C; MS (m/e): 416 (M+1), 414 (M-1); Calculado para  $C_{20}H_{21}N_3O_5S$ : C, 57,82; H, 5,09; N, 10,11. Encontrado: C, 57,35; H, 4,96; N, 9,88.

20

25

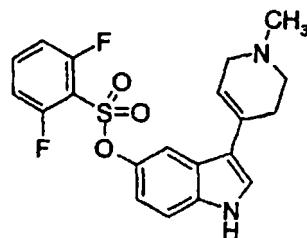
## Ejemplo 44

*Éster 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico*

30

35

40



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando una solución de cloruro de 2,6-difluorobencenosulfónico (380 mg, 1,79 mmol) en THF (5 mL) se añadió a una mezcla de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (340 mg, 1,49 mmol) en hidróxido de sodio 0,2 N (8,2 mL, 1,64 mmol) y THF (5 mL) proporcionó 170 mg (28%) de producto homogéneo en forma de un sólido color tostado. El producto se cristalizó en acetato de etilo para dar 96 mg (16%) del compuesto del título en forma de un polvo color amarillo: pf 183°C desc; MS (m/e): 405 (M+1), 403 (M-1); Calculado para  $C_{20}H_{18}F_2N_2O_3S$ : C, 59,40; H, 4,49; N, 6,93. Encontrado: C, 59,22; H, 4,24; N, 6,65.

45

50

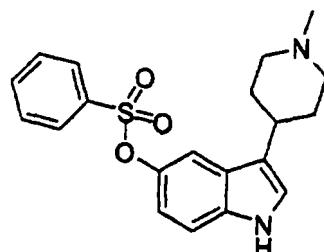
## Ejemplo 45

*Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

55

60

65



A una solución de 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (4,75 g, 20,6 mmol) en dimetilformamida (25 mL), agitando a 0°C bajo nitrógeno, se añadió hidruro de sodio en una porción (0,83 g de una dispersión en aceite al

60%, 20,6 mmol). La solución verde se volvió marrón; tras agitar durante 30 minutos a 0°C, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (2,63 mL, 20,6 mmol) en una porción, a continuación la mezcla de reacción se dejó agitar hasta que la reacción se completó. La solución se vertió en agua (125 mL), a continuación se extrajo con acetato de etilo (4 X 125 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a vacío hasta un residuo, que se purificó de manera adicional en gel de sílice. La elución con una mezcla de diclorometano y amoniaco 2 N en metanol 9:1 proporcionó 5,40 g (70%) del éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico en forma de un sólido color tostado: pf = 189-194°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10,97 (br s, 1H), 7,85-7,72 (m, 3H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 8,8, 1,6 Hz), 2,77 (br d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,91 (br t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,67 (br d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,58-1,44 (m, 2H); MS(ES+): m/e 371,0 (M+1).

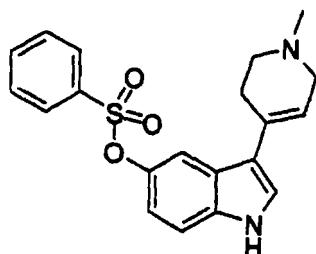
## Ejemplo 46

## Éster 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

15

20

25



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 45, usando 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (1,25 g, 5,47 mmol) en dimetilformamida (20 mL), hidruro de sodio (0,22 g de una dispersión en aceite al 60%, 5,47 mmol), y cloruro de bencenosulfonilo (699 μL, 5,47 mmol) proporcionó 700 mg (35%) de éster 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico en forma de un sólido color tostado: pf = 186-190°C; MS (APCI): m/e 369,3 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 11,32 (br s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,77 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,62 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,74 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 5,60 (br s, 1H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,49 (br t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

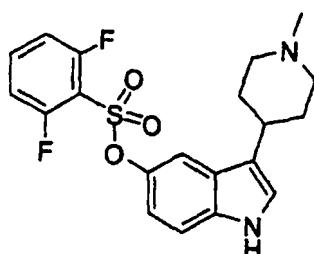
## Ejemplo 47

## Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico

40

45

50



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 45, usando 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (1,50 g, 6,5 mmol) en dimetilformamida (40 mL), hidruro de sodio (0,29 g de una dispersión en aceite al 60%, 7,2 mmol), cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo (1,52 g, 7,2 mmol) proporcionó 1,35 g (51%) del éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico en forma de un sólido de color crema: pf 235-238°C; MS(ES+): m/e 407,0 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 11,04 (br s, 1H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 8,8, 1,8 Hz), 2,78 (br d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,93 (br t, 2H, J = 11,8 Hz), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,60-1,46 (m, 2H).

65

## Ejemplo 48

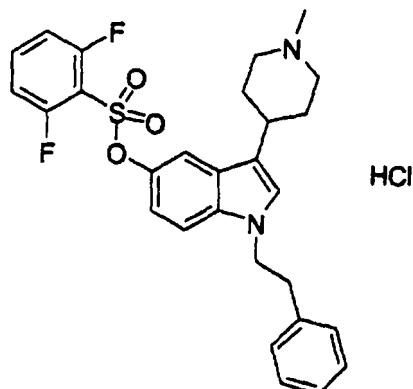
Clorhidrato del éster 1-fenetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico

5

10

15

20



A una solución de 1-fenetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (175 mg, 0,52 mmol) y cloruro de 2,6-difluorobencenosulfónico (133 mg, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), agitando a temperatura ambiente, se añadió gota a gota 2,6-lutidina (134 mL, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, antes de diluirla con metanol (15 mL) y aplicarla directamente a una columna SCX de 5 g. Tras lavar completamente con metanol, la columna se eluyó con una mezcla 9:1 de diclorometano y amoníaco 2 N en metanol. El eluyente se concentró a vacío hasta un residuo, que se purificó en gel de sílice. La elución con una mezcla de diclorometano y metanol 9:1 proporcionó 191 mg (64%) de la base libre del compuesto deseado en forma de una goma tostada. La goma se purificó de forma adicional mediante HPLC preparativo de fase reversa, que proporcionó 156 mg (44%) del clorhidrato del título en forma de un sólido color crema: pf = 209-212°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10,55 (br s, 1H), 7,95-7,82 (m, 1H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,25-7,08 (m, 6H), 6,76 (br d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,29 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,41 (br d, 2H, J = 12,4 Hz), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,96 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,96-1,75 (m, 4H); MS (APCI): m/e 511,2 (M+1); Calculado (para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl.0,6H<sub>2</sub>O): C 60,39, H 5,28, N 5,03; encontrado: C 60,43, H 5,41, N 5,14.

## Ejemplo 49

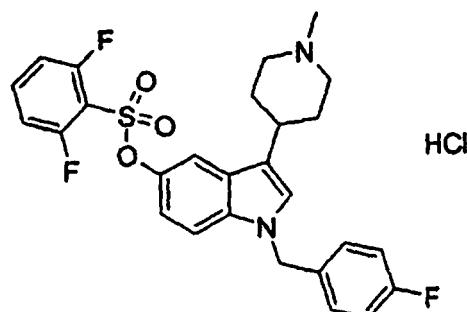
Clorhidrato del éster 1-(4-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico

40

45

50

55



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 48, usando 1-(4-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (325 mg, 0,96 mmol), cloruro de 2,6-difluorobencenosulfónico (306 mg, 1,44 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), 2,6-lutidina gota a gota (335 mL, 2,88 mmol) proporcionó 323 mg (65%) que proporcionó 303 mg (93%) de la sal de clorhidrato correspondiente en forma de un sólido blanco: pf = 114-118°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10,43 (br s, 1H), 7,93-7,82 (m, 1H), 7,50-7,30 (m, 5H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,15-7,03 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,8, 1,6 Hz), 5,31 (s, 2H), 3,42 (br d, 2H, J = 11,2 Hz), 3,14-2,98 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,03-1,80 (m, 4H); MS (ES+): m/e 515,1 (M+1); Calculado (para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl.1,5H<sub>2</sub>O): C 56,20, H 4,89, N 4,85; encontrado: C 56,11, H 4,53, N 4,64.

65

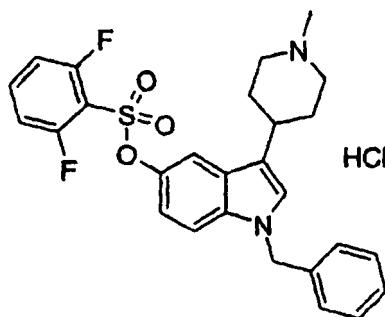
## Ejemplo 50

Clorhidrato del éster 1-bencil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico

5

10

15



20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 48, usando 1-bencil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (320 mg, 1,0 mmol), cloruro de 2,6-difluorobencenosulfónico (234 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), 2,6-lutidina (255  $\mu$ L, 2,2 mmol) proporcionó 382 mg (77%) de la base libre del compuesto deseado en forma de un aceite incoloro. Una porción de este aceite (182 mg) se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con cloruro de amonio (19,6 mg, 0,37 mmol, disuelto en 10 mL metanol). La solución resultante se colocó en un baño de ultrasonidos durante 5 minutos antes de eliminar el solvente a vacío. El residuo resultante se trituró con dietil éter. La filtración y el secado del precipitado dio como resultado 160 mg (82%) del clorhidrato del título en forma de un sólido blanco: pf = 225-227°C;  $^1$ H RMN (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 7,93-7,82 (m, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,30-7,12 (m, 5H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 5,33 (s, 2H), 3,42-3,24 (m, 2H, superpuesto con H<sub>2</sub>O), 3,04-2,84 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,00-1,78 (m, 4H); MS (ES+): m/e 496,9 (M+1); Calculado (para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl): C 60,84, H 5,11, N 5,26; encontrado: C 60,69, H 5,00, N 5,26.

30

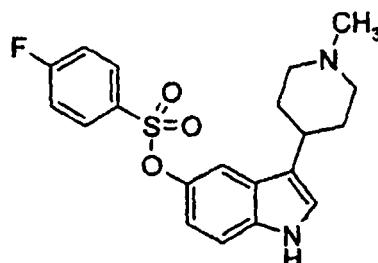
## Ejemplo 51

Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-fluorobencenosulfónico

35

40

45



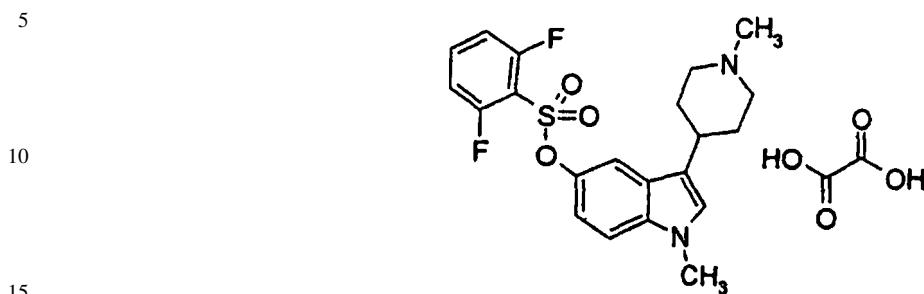
50 A una solución de 3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (500 mg, 2,2 mmol) y trietilamina (333  $\mu$ L, 2,4 mmol) en THF (5 mL) y DMF (5 mL) se añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfónico (465 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción diluida se lavó con NaOH 0,2 N fría, agua fría, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar una espuma blanca. La espuma se cristalizó en acetato de etilo para dar 360 mg de un polvo blanco. Los licores madre se purificaron mediante cromatografía radial (gel de sílice, rotor de 2000 micrómetros, metanol al 5% e hidróxido de amonio al 0,5% en cloruro de metileno a continuación de metanol al 10% e hidróxido de amonio al 0,5% en cloruro de metileno) para dar 297 mg (78%) de rendimiento total de un aceite transparente. El aceite se cristalizó en acetato de etilo/hexanos para dar un polvo blanco: pf 170-172°C; MS (m/e): 388 (M<sup>+</sup>); Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 61,84; H, 5,45; N, 7,21. Encontrado: C, 62,13; H, 5,58; N, 7,25.

60

65

## Ejemplo 52

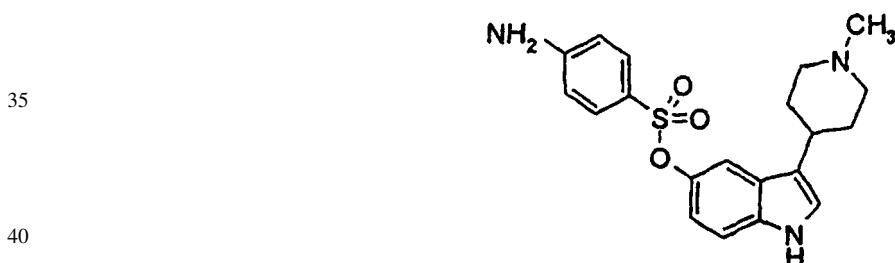
*Oxalato del éster 1-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico*



Una solución de cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo (312 mg, 1,47 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se añadió a una solución de 1-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (327 mg, 1,34 mmol) y trietilamina (226  $\mu$ L, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), cloruro de metileno (2 mL) y DMF (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, se basificó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 550 mg de un sólido blanco. El producto se purificó mediante cromatografía súbita (gel de sílice, 5%, 10% amoniaco 2M en metanol/cloruro de metileno) para dar 440 mg (78%) del compuesto del título homogéneo en forma de una espuma blanca. El producto se cristalizó en forma de la sal de ácido oxálico en acetato de etilo para dar un polvo blanco: pf = 195-198°C desc; MS (m/e): 421 (M+1); Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 54,11; H, 4,74; N, 5,49. Encontrado: C, 53,86; H, 4,62; N, 5,29.

## Ejemplo 53

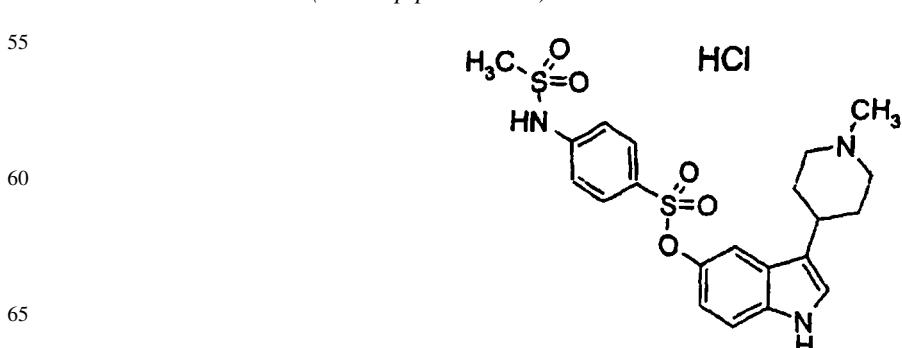
30 *Éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-aminobencenosulfónico*



Una mezcla del éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-nitrobencenosulfónico (800 mg, 1,92 mmol) y paladio al 5% sobre carbono (230 mg) en etanol (100 mL) se hidrogenó a presión atmosférica a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía súbita (gel de sílice, 10, 11, 12, 15% amoniaco 2M en metanol/cloruro de metileno) para dar 580 mg (78%) de producto homogéneo en forma de un aceite amarillo que se cristalizó en reposo: pf = 217-219°C desc; MS (m/e): 386 (M+1), 384 (M-1); Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 62,32; H, 6,01; N, 10,90. Encontrado: C, 62,30; H, 5,91; N, 10,69.

## Ejemplo 54

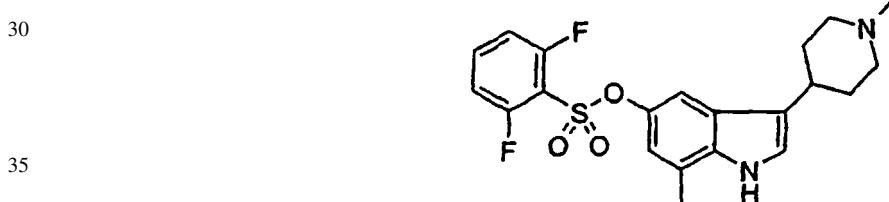
*Clorhidrato del éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-metilsulfonilaminobencenosulfónico*



Se añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (130  $\mu$ L, 1,68 mmol) a una solución del éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-aminobencenosulfónico (480 mg, 1,25 mmol) y diisopropiletilamina (434  $\mu$ L, 2,49 mmol) en THP (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se almacenó a 5°C durante 18 h. La solución en THF se separó por decantación de los cristales amarillos formados. Los cristales amarillos se disolvieron en acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo contenía material de partida sin reaccionar, y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 330 mg del éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-aminobencenosulfónico. La capa acuosa se basificó con NaOH 1N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 79 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó mediante chromatografía radial (gel de sílice, rotor de 1000 micrómetros, metanol al 5%-20%/hidróxido de amonio al 1%/cloruro de metileno) para dar 51 mg (8,8%) de producto homogéneo en forma de una espuma transparente. Se añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (73  $\mu$ L, 0,94 mmol) se añadió a una solución del éster 4- 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido aminobencenosulfónico recuperado (330 mg, 0,86 mmol) y piridina (76  $\mu$ L, 0,94 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y dimetilformamida (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice bajo presión reducida y se purificó mediante chromatografía súbita (gel de sílice, 5%-15% amoniaco 2M en metanol/cloruro de metileno) para dar 210 mg de un sólido amarillo. Este producto se volvió a purificar mediante chromatografía radial (gel de sílice, rotor de 2000 micrómetros, metanol al 10%/hidróxido de amonio al 1%/cloruro de metileno) para dar 62 mg (16%) de producto homogéneo en forma de una película amarilla. Ambos lotes de producto (éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido metilsulfonilaminobencenosulfónico) se combinaron y cristalizaron en forma de la sal de ácido clorhídrico en acetato de etilo para dar 91 mg del compuesto del título en forma de polvo blanco: pf = 238°C desc; MS (m/e): 464 (M+1), 462 (M-1); Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{HCl}$ : C, 50,44; H, 5,24; N, 8,40. Encontrado: C, 50,04; H, 5,18; N, 8,19.

## Ejemplo 55

25 Éster 7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico



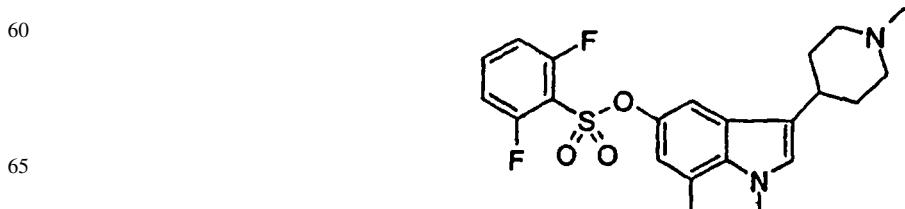
40 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando 7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-ol (3,1 mmol, 0,756 g), tetrahidrofurano (10 mL), hidróxido de sodio 0,2N (3,1 mmol, 15,5 mL) y cloruro de 2,6-difluorobencenosulfónico (3,7 mmol, 0,7895 g) en tetrahidrofurano (10 mL) dio como resultado el compuesto del título como una sal fracción del ácido 2,6-difluorobenceno sulfónico. El material se disolvió en metanol y se añadió hidróxido de sodio 5N (1 eq). La mezcla a continuación se aplicó a una columna SCX Mega Bond Elute. La columna se trató con un volumen de columna de los siguientes: cloruro de metileno, metanol, cloruro de metileno:metanol 3:1. El producto se eluyó con cloruro de metileno: amonio 2M en metanol 3:1. Las fracciones que contienen el compuesto del título se concentraron a vacío hasta un aceite. El aceite se disolvió en dietil éter, a continuación se colocó en el congelador (aproximadamente -4°C). Los cristales resultantes se recogieron por filtración para dar 0,296 g del compuesto del título. El filtrado se concentró a vacío y se volvió a someter a chromatografía SCX tal como se ha descrito más arriba. Se recogieron 0,313 g de material adicional. Se aislaron un total de 0,609 g (47%) del compuesto del título: MS (ion spray): m/z = 421(M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 11,04 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,16 (1H), 6,88 (1H), 6,69 (1H), 2,78 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,51 (m, 2H); Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : C, 59,99; H, 5,27; N, 6,66. Encontrado: C, 59,96; H, 5,21; N, 6,65.

45

50

## Ejemplo 56

55 Éster 1,7-dimetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico



## ES 2 272 667 T3

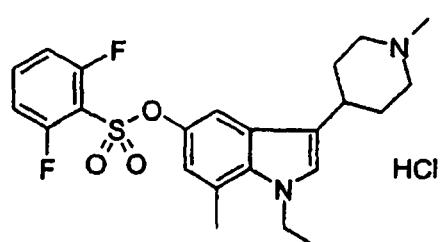
5 A una suspensión de 1,7-dimetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (1,0 eq, 1,98 mmol, 0,511 g) en THF (5,0 mL) a temperatura ambiente se añadió hidruro de sodio al 60% (1,2 eq, 2,37 mmol, 0,095 g). Tras agitar durante cinco minutos se añadió cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo (1,1 eq, 2,18 mmol, 0,384 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se trató con agua (25 mL) e hidróxido de sodio 1N (2 mL), a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (25 mL), a continuación con salmuera (25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío hasta dar un aceite. Este material se sometió a cromatografía radial, placa de 4 mm, eluyendo con cloroformo: amoniaco 2M en metanol 9:1. Las fracciones que contienen producto se combinaron, se concentraron a vacío para dar un aceite. El compuesto del título se cristalizó en dietil éter para dar 0,592 g (59%) del compuesto del título: pf = 139°C; Espectro de masas (ion spray): m/z = 439 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 7,95-7,85 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,84 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,44 (m, 1H); Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 60,89; H, 5,57; N, 6,45. Encontrado: C, 60,67; H, 5,64; N, 6,54.

10

15 Ejemplo 57

*Clorhidrato del éster 7-metil-1-etil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico*

20



35

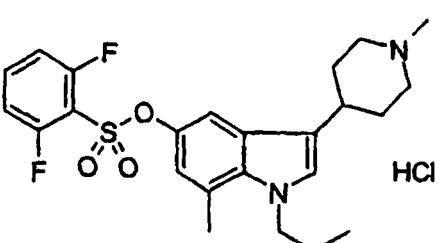
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 56, usando 1-etil-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (2,22 mmol, 0,605 g), hidruro de sodio (2,67 mmol, 0,107 g), y cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo (2,44 mmol, 0,519 g) dio como resultado la amina libre, que se convirtió en la sal de clorhidrato. Se añadió cloruro de acetilo (aproximadamente 1,2 eq) a una solución enfriada etanol (0°C). Tras agitar aproximadamente durante cinco minutos, esta solución se añadió a una solución de la amina libre en dietil éter. El material insoluble se recogió por filtración para dar 0,844 g (78%) del compuesto del título: MS (ion spray): m/z = 449 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 7,93-7,87 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 1,09 Hz, 1H), 4,30 (q, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,96-1,76 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,14 Hz, 3H); Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S-HCl: C, 56,96; H, 5,61; N, 5,78. Encontrado: C, 56,97; H, 5,70; N, 5,78.

40

Ejemplo 58

*Clorhidrato del éster 7-metil-1-propil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico*

45



60

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 56, usando 1-propil-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (0,619 g), hidruro de sodio (2,59 mmol, 0,104 g, dispersión al 60% en aceite mineral), y cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo (2,38 mmol, 0,505 g) dio como resultado 0,589 g (55%) de la base libre que se convirtió en la sal de clorhidrato para dar el compuesto del título: MS (ion spray): m/z = 463 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 7,97-7,87 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,78, 3,11 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,22 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,13-2,93 (m, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,97-1,78 (m, 4H), 1,68 (q, J = 14,27, 7,32 Hz, 2H), 0,84 (t, J = 7,51 Hz, 3H); Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S-HCl: C, 57,77; H, 5,86; N, 5,61. Encontrado: C, 57,38; H, 5,79; N, 5,58.

65

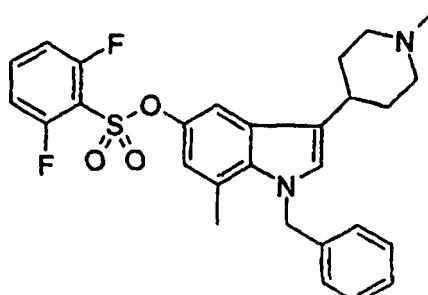
## Ejemplo 59

Éster 1-bencil-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico

5

10

15



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 56, usando 1-bencil-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (1,81 mmol, 0,604 g) en THF (4,5 mL), hidruro de sodio (2,17 mmol, 0,087 g, dispersión al 60% en aceite mineral), y cloruro de 2,6-difluorobencenosulfónico (1,99 mmol, 0,422 g) dio como resultado 0,411 g (45%) del compuesto del título; pf = 158°C; espectro de masas (ion spray): m/z = 511 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 7,96-7,86 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 5,73, 3,48 Hz, 2H), 7,31-7,19 (m, 4H), 6,94 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,56-2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,53 (m, 2H); Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S-0,3H<sub>2</sub>O: C, 65,17; H, 5,59; N, 5,43. Encontrado: C, 65,27; H, 5,47; N, 5,49.

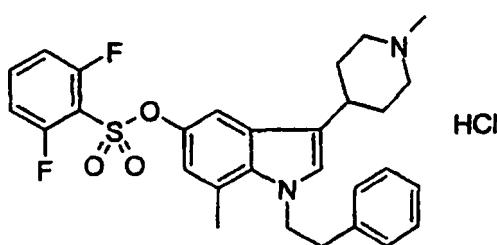
25

## Ejemplo 60

Clorhidrato del éster 7-metil-1-fenetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico

30

35



40

45

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 56, usando 7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-fenetil-1H-indol-5-ol (0,55 mmol, 0,190 g) en THF (1,4 mL), hidruro de sodio (0,65 mmol, 0,026 g, dispersión al 60% en aceite mineral), y cloruro de 2,6-difluorobencenosulfónico (0,60 mmol, 0,128 g) dio como resultado 0,136 g (44%) del compuesto del título: MS (ion spray): m/z = 511 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 7,97-7,87 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,63 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,11-2,95 (m, 4H), 2,87-2,69 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,94-1,71 (m, 4H); Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S-1,9 H<sub>2</sub>O: C, 61,73; H, 5,88; N, 5,14. Encontrado: C, 61,43; H, 5,51; N, 4,93.

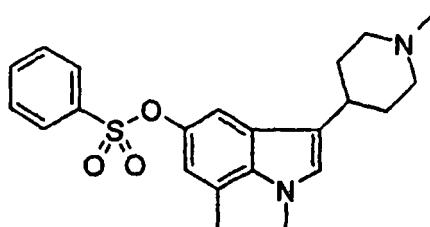
## Ejemplo 61

50

Éster 1,7-dimetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

55

60



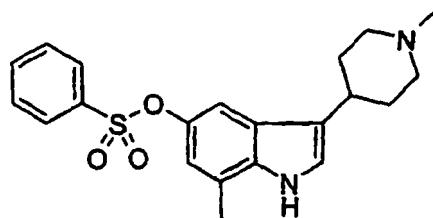
Un procedimiento similar al del Ejemplo 56, usando 1,7-dimetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (1,98 mmol, 0,511 g) en THF (5,0 mL), hidruro de sodio (2,37 mmol, 0,095 g, dispersión al 60% en aceite mineral), y cloruro de bencenosulfónico (2,18 mmol, 0,384 g), dio como resultado 0,501 g (64%): ms (ion spray): m/z = 399 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 7,85-7,77 (m, 3H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,64 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,82-2,72 (bd, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (tt, J = 3,72 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,47 (m, 2H); Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 66,31; H, 6,58; N, 7,03. Encontrado: C, 66,18; H, 6,58; N, 7,08.

## Ejemplo 62

*Éster 7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico*

5

10



15

A una suspensión de 1-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (2,52 mmol, 0,616 g) en THF (6,4 mL) a temperatura ambiente se añadió una solución de hidruro de sodio al 60% (3,03 mmol, 0,121 g). Tras agitar durante 15 minutos, se añadió cloruro de bencenosulfónico (2,77 mmol, 0,490 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se trata a continuación con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua (2 X 25 mL) y a continuación salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró a vacío para dar un aceite. El aceite se sometió a cromatografía radial en fase normal, placa de 4 mm eluyendo con cloroformo: amoniaco 2M en metanol 9:1. Las fracciones que contienen producto se combinaron, y se concentraron a vacío para dar un aceite. El aceite se disolvió en dietil éter. La solución se enfrió a -4°C, lo que dio como resultado la formación de cristales. Los cristales se recogieron por filtración para dar 0,639 g (66%) del compuesto del título: pf = 118°C; espectro de masas (ion spray): m/z = 385 (M); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 7,85-7,77 (m, 3H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 2,77-2,68 (bd, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,52 (m, 2H); Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 65,60; H, 6,29; N, 7,29. Encontrado: C, 65,64; H, 6,45; N, 7,19.

20

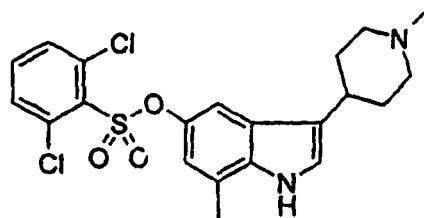
25

## Ejemplo 63

*Éster 7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-diclorobencenosulfónico*

35

40



45

50

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 62, usando 1-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (2,54 mmol, 0,620 g), hidruro de sodio (3,04 mmol, 0,122 g, dispersión al 60% en aceite mineral), y cloruro de 2,6-diclorobencenosulfónico (2,79 mmol, 0,685 g) dio como resultado el compuesto del título que cristalizó a temperatura ambiente para dar 0,845 g (73%) del compuesto del título: pf = 179°C; MS (ion spray): m/z = 453 (M), 455 (M+2); <sup>1</sup>H RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 7,77-7,68 (m, 3H), 7,14 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 2,84-2,77 (bd, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H); Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 55,63; H, 4,89; N, 6,18. Encontrado: C, 55,48; H, 4,87; N, 6,12.

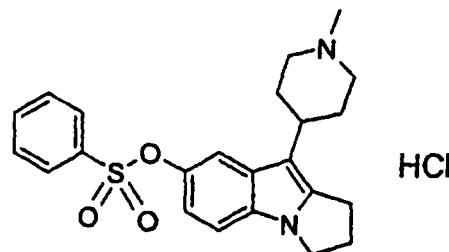
## Ejemplo 64

*Clorhidrato del éster 9-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-aj]indol-7-il del ácido bencenosulfónico*

55

60

65

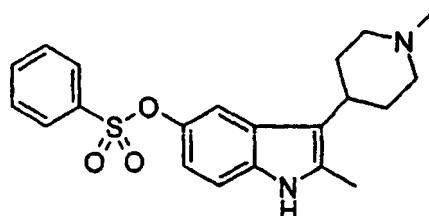


# ES 2 272 667 T3

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando 9-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo [1,2-a] indol-7ol (135 mg, 0,5 mmol), NaOH (3,25 mL, 0,65 mmol, 0,2 N), cloruro de bencenosulfonilo (99 mg, 0,564 mmol), y THF (1,5 mL) proporcionó un residuo crudo que se purificó mediante PCTLC (gel de sílice GF rotor; 95:5 CHCl<sub>3</sub>: NH<sub>3</sub> 2M en MeOH) y el clorhidrato se formó en EtOAc dando como resultado 196 mg (88%) del compuesto del título 5 en forma de un polvo color crema: pf = 202-204°C; MS (ES+): m/e 411,0 (M+1); Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl: C, 61,80; H, 6,09; N, 6,27. Encontrado: C, 61,49; H, 6,10; N, 6,27.

## Ejemplo 65

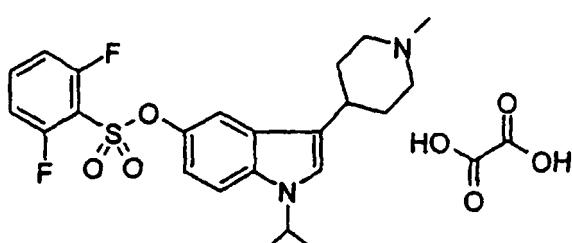
### 10 Éster 2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 31, usando 2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol (250 mg, 1,03 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (0,22 g, 1,25 mmol), hidróxido de sodio 0,2N y THF (2 mL), proporcionó 96 mg (24%) del compuesto del título: espectro de masas (ES+) = 385,1.

## 25 Ejemplo 66

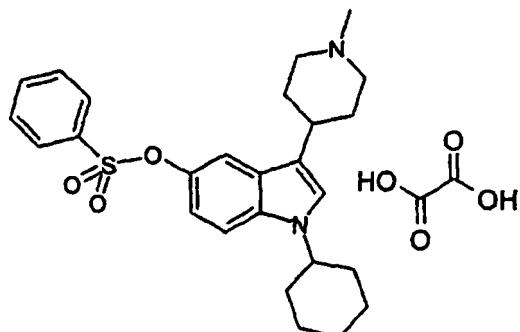
### Oxalato del éster 1-isopropil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico



40 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 27, usando el éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico (400 mg, 0,98 mmol), tosilato de isopropilo (2,11 g, 0,8 mmol) y dimetilformamida (20 mL) e hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 43 mg, 1,08 mmol) para dar 54 mg (12%) de la base libre del compuesto del título que se convirtió en la sal de oxálico (58 mg): pf = 248-251°C.

## 45 Ejemplo 67

### Oxalato del éster 1-ciclohexil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico



65 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 27, usando éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico (400 mg, 1,07 mmol), ciclohexil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (2,75 g, 10,7 mmol) y dimetilformamida (20 mL) e hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 47 mg, 1,18 mmol) para dar 189 mg (39%) de la base libre del compuesto del título que se convirtió en la sal de oxálico (110 mg): pf = 96-102°C.

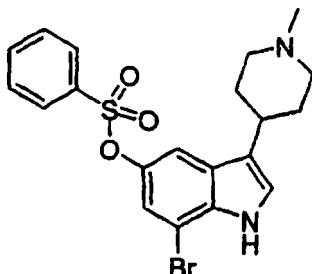
## Ejemplo 68

Éster 7-bromo-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

5

10

15



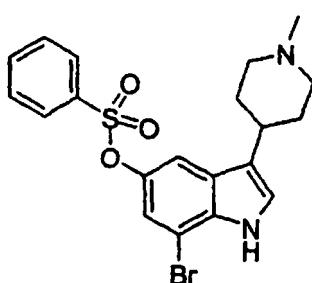
Combinar el éster 7-bromo-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico y 1-metil-4-piperidona (4 eq.) en ácido acético. Calentar hasta aproximadamente 75°C antes de añadir  $H_3PO_4$  2,0 N (3 eq.). Tras aproximadamente 6 horas, enfriar hasta temperatura ambiente y verter sobre una mezcla de hidróxido de amonio en hielo agua. Separar la capa orgánica y secar con  $Na_2SO_4$  y concentrar. Purificar para dar el compuesto del título.

## Ejemplo 69

25 Éster 7-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

30

35



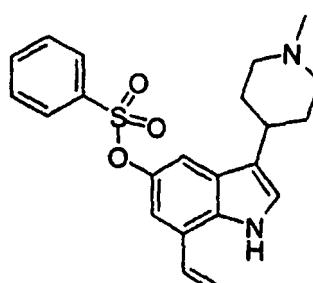
40 Un procedimiento similar al de la Preparación 20, usando éster 7-bromo-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico proporciona el compuesto del título.

## Ejemplo 70

45 Éster 7-vinil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico

50

55



60 Una mezcla de éster 7-bromo-3-(1-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico y  $Pd(PPh_3)_4$  (0,2 eq.) en tolueno seco s dejó desgasificar, y a continuación se trató con vinil tributiltino (1,1 eq.). Calentar la mezcla de reacción Hasta reflujo. Tras 5 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, verter sobre acetato de etilo, lavar con salmuera, secar la capa orgánica con  $Na_2SO_4$ , y concentrar. Purificar para dar el compuesto del título.

65 Se pueden administrar los compuestos de la presente invención solos o en forma de una composición farmacéutica, esto es, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, la proporción y naturaleza de los cuales se determina mediante la solubilidad y las propiedades químicas del compuesto seleccionado, la ruta de administración escogida, y la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos de la presente invención, aunque son

efectivos por sí mismos, se pueden formular y administrar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, con objetivos de estabilidad, conveniencia, solubilidad y similares. En la práctica, los compuestos de fórmula I se administran de manera usual en forma de composiciones farmacéuticas, esto es, en premezcla con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 De esta manera, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Se pueden administrar los compuestos de fórmula I mediante una variedad de rutas. En tratamiento efectuado de un paciente afligido con los trastornos descritos en el presente documento, se puede administrar un compuesto de fórmula I en cualquier forma o modo que haga el compuesto biodisponible en una cantidad efectiva, que incluye las rutas oral y parenteral. Por ejemplo, se pueden administrar los compuestos de fórmula I por vía oral, mediante inhalación, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdermal, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal, y similares. Se prefiere por lo general la administración oral para el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento.

15 Una persona experta en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo apropiados de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o dolencia que se va a tratar, el estado de trastorno o dolencia, y otras circunstancias relevantes. (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>a</sup> Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

20 Las composiciones farmacéuticas se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido, o líquido que pueda servir como vehículo o medio para el ingrediente activo. Son bien conocidos en la técnica los vehículos o excipientes adecuados. Se puede adaptar la composición farmacéutica para uso oral, por inhalación, parenteral, o tópica y se puede administrar al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones, suspensiones, o similares.

25 Se pueden administrar los compuestos de la presente invención por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o comprimido en comprimidos. Para el objetivo de la administración terapéutica se pueden incorporar los compuestos con excipientes y usarse en forma de comprimidos, comprimidos gruesos, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, galletas, gomas de mascar y similares. Estas preparaciones deberán contener al menos un 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero se pueden variar dependiendo de la forma concreta y puede ser de manera conveniente entre un 4% a aproximadamente un 70% del peso de la anidada cantidad de compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Se pueden determinar las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención por una persona experta en la técnica.

30 35 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, comprimidos gruesos, y similares pueden contener también uno o mas de los siguientes coadyuvantes: ligantes tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tal como almidón o lactosa, agentes desintegrantes tal como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tal como estearato de magnesio o Sterotex; se pueden añadir agentes del brillo tal como dióxido de silicio coloidal; y agentes endulzantes tal como sacarosa o sacarina o agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma de la unidad de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilén glicol o un aceite graso. Otras formas de unidades de dosificación pueden contener otros materiales diversos que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como recubrimientos. De esta manera, se pueden recubrir los comprimidos o píldoras con azúcar, lacas u otros agentes de recubrimiento. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como agente endulzante y algunos conservantes, tintes y colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deberán ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

40 45 50 Para el objetivo de la administración por vía parenteral, se pueden incorporar los compuestos de la presente invención en una solución o suspensión. Estas preparaciones contienen normalmente al menos un 0,1% de un compuesto de la invención, pero se pueden variar para estar entre un 0,1 y aproximadamente un 90% del peso de las mismas. La cantidad del compuesto de fórmula I presente en dichas composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las soluciones o suspensiones pueden incluir también uno o mas de los siguientes coadyuvantes: diluyentes estériles tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijados, polietilén glicoles, glicerina, propilén glicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tal como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tal como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tal como ácido etilén diamino tetraacético; tampones tal como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tal como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede incluir en ampollas, jeringas de un único uso o viales de dosis múltiples fabricados de vidrio o plástico. Las composiciones y preparaciones preferidas son capaces de determinarse por una persona experta en la técnica.

55 60 65 Se pueden administrar también los compuestos de la presente invención por vía tópica, y cuando se hace eso el vehículo puede comprender de manera adecuada una solución, pomada, o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o mas de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilén glicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsificantes, y estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de la fórmula I o su sal farmacéutica entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

# ES 2 272 667 T3

Los compuestos de fórmula I son antagonistas de los receptores 5-HT<sub>6</sub>. Más aún, los compuestos de fórmula I son antagonistas selectivos de este receptor concreto de la serotonina. Se puede identificar dicho antagonismo mediante los procedimientos a continuación.

## 5 Ejemplo A

### *Ensayo de descripción del enlace de 5HT<sub>6</sub>*

El tampón de ensayo usado es Tris-HCl 50 mM pH 7,4, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, EDTA 1 mM. El radioligando usado es <sup>3</sup>H-LSD de New England Nuclear Cat. # NET 638-75,9 Ci/mmol. Las membranas usadas son de Receptor Biology, Cat. No. RB-HS6, Estas son membranas de células HEK-293 que expresan el receptor humano 5HT<sub>6</sub>.

Se obtuvieron los compuestos de ensayo como stocks 10 mM en DMSO al 100%. Se diluyeron hasta 1 mM en DMSO al 100% por adición de 180  $\mu$ l de DMSO a 20  $\mu$ l del stock placas con 96 pocillos usando un multigota. Se diluyeron a continuación los stocks 1 mM para fabricar un intervalo de concentraciones de 11 puntos entre 125  $\mu$ M hasta 1,25 nM en incrementos de media unidad logarítmica usando DMSO al 10% como diluyente. Esto se lleva a cabo usando un robot TECAN. El DMSO final en esta etapa es 21,25%.

20 Se diluyó el radioligando en el tampón de ensayo para fabricar una solución 125 nM y se diluyó cada vial de membranas hasta 92 mL en el tampón de ensayo. El volumen de ensayo final es de 250  $\mu$ l constituido por 210  $\mu$ l membranas diluidas, 20  $\mu$ l del compuesto o 21,25% de DMSO para el enlace total, y 20  $\mu$ l de radioligando diluido. Se transfirieron los compuestos a partir de las placas de dilución del fármaco en las esquinas de las placas con 96 pocillos usando un pipeteador Multimek de 96 pocillos. Se añadieron el radioligando y las membranas a las placas de ensayo 25 usando pipeteadores multigota. Se determine el enlace no específico en los pocillos que contenían una concentración de serotonina final de 10  $\mu$ M. En el volumen del ensayo final el radioligando es 10 nM y la proteína de membrana es de manera aproximada 25  $\mu$ g/pocillo. El intervalo de concentración del fármaco final en unidades semilogarítmicas está entre 10  $\mu$ M hasta 0,1 nM. EL DMSO final en el ensayo es 1,7%.

30 Tras la adición del fármaco, la membrana, y el ligando, se incubaron las placas durante una hora a temperatura ambiente. Durante este tiempo se agitaron las placas de filtro Millipore con 96 pocillos (MAFBNOB50) durante al menos 30 minutos con 200  $\mu$ l por pocillo de polietilenoimina al 0,5%.

35 Se eliminó la PEI al 0,5% a partir de los pocillos de las placas de filtro usando un aspirador TiterTek MAP y se transfirieron 200  $\mu$ l de la mezcla de incubación a partir de la placa de incubación en la placa de filtro tras el mezclado. Esta transferencia se lleva a cabo usando el pipeteador de 96 golpes Multimek. Tras transferir a la placa de filtro se extrajeron las placas de filtro y se lavaron dos veces con 220  $\mu$ l por pocillo de tampón frío en el aspirador MAP. Se eliminaron las capas de las partes inferiores de las placas de filtro y se añadieron 100  $\mu$ l por pocillo de fluido de centelleo microscint 20 usando un multigotas. Se colocaron las placas en soportes adecuados y se mantuvieron 40 a temperatura ambiente durante tres horas y se contaron para <sup>3</sup>H en un contador Wallac Microbeta o en un Packard Topcount.

45 En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para el uso como un medicamento. En otra forma de realización la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos asociados con el receptor 5-HT<sub>6</sub>. De esta manera la presente invención contempla los diversos trastornos descritos que se van a tratar en el presente documento y otros que se pueden tratar por dichos antagonistas tal como se aprecian por aquellas personas expertas en la técnica.

50 En particular, debido a su capacidad para antagonizar el receptor 5-HT<sub>6</sub>, se reconoce que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos cognitivos, esto es, trastornos que implican déficits cognitivos. Se conocen numerosos trastornos que se pueden tratar por los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> de acuerdo con las clasificaciones establecidas y aceptadas, mientras que otros no.

55 Alguno de los trastornos que se van a tratar de acuerdo con la presente invención no están bien categorizados y clasificados debido a que la cognición es un fenómeno complicado y algunas veces muy mal definido. esto es, sin embargo, se reconoce ampliamente que la cognición incluye diversas "regiones". Estas regiones incluyen la memoria a corto plazo, la memoria a largo plazo, la memoria de trabajo, la función ejecutiva, y la atención.

60 Mientras que muchos de los trastorno se pueden tratar de acuerdo con la presente invención no están descritos y clasificados de manera uniforme en la técnica, es comprensible que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos caracterizados por un déficit en algunas de las regiones cognitivas relacionadas anteriormente o en otros aspectos de la cognición. De esta manera el término "trastornos cognitivos" se entiende que abarca cualquier trastorno caracterizado por un déficit en una o más regiones cognitivas, que incluyen pero no se limitan a la memoria a corto plazo, la memoria a largo plazo, la memoria de trabajo, la función ejecutiva, y la atención.

65 Un trastorno cognitivo que se va a tratar mediante la presente invención es la decadencia cognitiva relacionada con la edad. Este trastorno no está bien definido, pero incluye la decadencia en las regiones cognitivas, de manera particular en las regiones de la memoria y la atención, que acompaña al envejecimiento. Otro es el deterioro cognitivo leve.

## ES 2 272 667 T3

De nuevo este trastorno no está bien definido en la técnica, pero implica la decadencia en las regiones cognitivas, y se cree que representa a un grupo de pacientes, la mayoría de los cuales tienen la enfermedad de Alzheimer incipiente. También, una amplia variedad de ataques, que incluyen ataque, isquemia, hipoxia, inflamación, y procesos infecciosos pueden dar como resultado en déficits cognitivos como secuela que se puede tratar de acuerdo con la presente invención.

Cuando se conocen los trastornos que se pueden tratar mediante los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> de acuerdo con las clasificaciones establecidas y aceptadas, Se han encontrado estas clasificaciones en diversas fuentes. Por ejemplo, actualmente, la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV.TM.) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. También, la International Classification of Diseases, Décima Revisión, (ICD-10) proporciona las clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El técnico experto reconocerá que existen alternativas, nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación para los trastornos descritos en el presente documento, incluyendo aquellos tal como se describe en el DMS-IV y el ICD-10, 15 y que la terminología y los sistemas de clasificación se desarrollan con progresos científicos médicos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona para tratar los trastornos seleccionados entre el grupo constituido por: trastorno cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve, trastornos del humor (que incluyen depresión, manía, trastornos bipolares), psicosis (en particular esquizofrenia), ansiedad (que incluye 20 de manera particular trastorno de la ansiedad generalizado, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo), idiopático y enfermedad de parkinson inducida por fármacos, epilepsia, convulsiones, migraña (que incluye dolor de migraña), retirada de sustancias (que incluyen, substancias tal como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), trastornos del sueño (que incluyen narcolepsia), trastorno de déficit/hiperactividad de la atención, trastorno de la conducta, trastornos del aprendizaje, demencia (que incluye 25 enfermedad de Alzheimer y demencia inducida por SIDA), Corea de Huntington, déficits cognitivos subsiguientes a la cirugía de bypass cardíaco e injerto, ataque, isquemia cerebral, trauma de médula espinal, trauma de cabeza, hipoxia perinatal, insuficiencia cardíaca, y daño neuronal hipoglicémico, demencia vascular, demencia multiinfarto, esclerosis lateral amiotrófica, y esclerosis múltiple, que comprenden: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I. Esto es, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula 30 I o composición farmacéutica del mismo para el tratamiento de los trastornos asociados con el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

Se reconoce que los términos "tratamiento" y "tratar" se entiende que incluyen la mejora del déficit cognitivo asociado con cada uno de los trastornos asociados con el receptor 5-HT<sub>6</sub> descrito en el presente documento. También, se reconoce también que una persona experta en la técnica puede afectar los trastornos tratando un paciente afectado 35 actualmente con los trastornos o mediante el tratamiento profiláctico de un paciente que se cree que es susceptible a dichos trastornos con una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I. De esta manera, se entiende que los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procesos en los que puede existir un retardamiento, interrupción, insuficiencia, control, o parada de la progresión de los trastornos descritos en el presente documento, pero no indica de manera necesaria una eliminación total de todos los síntomas, y se entiende que incluye el tratamiento profiláctico 40 de dichos trastornos. Por ejemplo, la presente invención abarca de manera específica el tratamiento de los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia, ataque, enfermedad de Alzheimer, y los otros trastornos descritos en el presente documento. De esta manera, se comprende que la presente invención incluye el tratamiento accesorio de los trastornos descritos en el presente documento. De manera más específica, los compuestos de fórmula I son útiles 45 para tratar la esquizofrenia en combinación con antipsicóticos típicos y atípicos; para tratar el ataque en combinación con una variedad de agentes tales como los agonistas de mGluR, los antagonistas de NMDA, inhibidores de IL 1-6 y similares; para tratar la enfermedad de Alzheimer en combinación con colinérgicos, que incluyen inhibidores de la colinesterasa, y compuestos que inhiben el procesamiento de la proteína amiloide.

Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" hace referencia a un animal de sangre caliente 50 tal como a mamífero que está afectado con uno o más trastornos asociados con el 5-HT<sub>6</sub> receptor. Se entiende que las cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, ganado, ovejas, cerdos, y seres humanos son ejemplos de animales dentro del alcance del significado del término. Se entiende también que esta invención se refiere de manera específica a los antagonistas receptor del 5-HT<sub>6</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva" de un compuesto de fórmula I hace referencia a una cantidad, esto es, la dosificación que es efectiva en el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento.

Se puede determinar fácilmente una cantidad efectiva mediante el diagnóstico del médico, como una persona experta en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad efectiva, la dosis de un compuesto de fórmula I, se consideran numerosos factores para el diagnóstico del médico, que incluyen, pero no se limitan a: el compuesto de fórmula I que 60 se va a administrar; la coadministración de otras terapias, si se usan; las especies de mamíferos; su tamaño, edad, y salud generales; el trastorno específico implicado; el grado de dificultad o la gravedad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

## ES 2 272 667 T3

Se espera que una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I varíe entre aproximadamente 0,1 miligramo por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día. Son capaces de determinarse las cantidades preferidas por una persona experta en la técnica.

5 Son particularmente preferidos numerosos trastornos que se van a tratar de acuerdo con la presente invención.

En una forma de realización preferida la presente invención proporciona un uso de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos cognitivos.

10 En otra forma de realización preferida la presente invención proporciona un uso de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer.

15 En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un uso de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar la esquizofrenia.

15 La cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV.TM.) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye la esquizofrenia y los trastornos relacionados.

20 En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un uso de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar la migraña.

25 En una de las fuentes disponibles de herramientas diagnósticas, el *Dorland's Medical Dictionary* (23<sup>a</sup> Ed., 1982, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa.), se define la migraña como un síntoma complejo de dolores de cabeza periódicos, normalmente temporales y unilaterales, a menudo con irritabilidad, náuseas, vómitos, constipado o diarrea, y fotofobia. Tal como se usa en el presente documento el término "migraña" incluye estos dolores de cabeza periódicos, temporales y unilaterales, la irritabilidad asociada, náuseas, vómitos, constipado o diarrea, fotofobia, y otros síntomas asociados. El técnico experto reconocerá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías, y sistemas de clasificación para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, que incluyen migraña, y que estos sistemas se desarrollan con progresos científicos médicos.

30 En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un uso de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar los trastornos de ansiedad, que incluyen el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, y el trastorno obsesivo compulsivo.

35 En la actualidad, la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV.TM.) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta diagnóstica que incluye la ansiedad y los trastornos relacionados. Estos incluyen: el trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a la condición médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad sin otra causa especificada. Tal como se usa en el presente documento el término "ansiedad" incluye el tratamiento de aquellos trastornos de ansiedad y trastornos relacionados tal como se describe en el DSM-IV. Los técnicos expertos reconocerán que existen nomenclaturas alternativas, nosologías, y sistemas de clasificación para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, y la ansiedad concreta, y que estos sistemas se desarrollan con progresos científicos médicos. De esta manera, se entiende que el término "ansiedad" incluye trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

40 Se han descrito numerosos modelos preclínicos de animales de laboratorio para los trastornos descritos en el presente documento.

50 Ejemplo B

### *Modelo animal de la extravasación de proteína dural*

55 Las ratas Harlan Sprague-Dawley (250-350 g) se anestesiaron con pentobarbital de sodio por vía intraperitoneal (65 mg/kg) y se colocaron en una caja estereotáctica (David Kopf Instruments) con la barrita de incisión ajustada a -3,5 mm. Tras una incisión sagital con escalpelo en la línea central, se perforaron dos pares de agujeros bilaterales a través del cráneo (6 mm en la parte posterior, 2,0 y 4,0 mm en la parte lateral, todas las coordenadas se refieren al bregma). Se introdujeron en los orificios pares de electrodos de estimulación de acero inoxidable, aislados excepto en las puntas (Rhodes Medical Systems, Inc.), en ambos hemisferios hasta una profundidad de 9 mm.

60 Se expuso la vena femoral, y se inyectó por vía intravenosa (i.v.) el compuesto de ensayo, a una dosis volumétrica de 1 mL/kg o, como alternativa, el compuesto de ensayo se administró por vía oral (p.o.) junto con el alimento a un volumen de 2 mL/kg. Tras aproximadamente 8 minutos post i.v. se inyectó igualmente una dosis de 50 mg/kg de Evans Blue, un tinte fluorescente. El Evans Blue se complejó con las proteínas de la sangre, y funcionó como un marcador para la extravasación de proteínas. Exactamente 10 minutos tras la inyección del compuesto de ensayo, se estimuló en ganglio trigémino izquierdo durante 3 minutos con una intensidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, duración de 4 ms) con un potenciómetro/galvanómetro Modelo 273 (EG&G Princeton Applied Research).

Quince minutos tras la estimulación, los animales fueron sacrificados, y se extrajo la sangre con 40 mL de suero salino. Se retiró la parte superior del cráneo para facilitar la recogida de las membranas durantes. Se retiraron muestras de membrana de ambos hemisferios, se aclararon con agua, y se dispusieron planas sobre portas de microscopio. Una vez secas, los tejidos se cubrieron con un cubre con una solución de glicerol/agua al 70%.

5 Se usó un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con una rejilla monocromadora y un espectrómetro para cuantificar la cantidad de tinte Evans Blue en cada muestra. Se usó una longitud de onda de excitación de aproximadamente 535 nm y se determinó la intensidad de emisión a 600 nm. El microscopio se equipó con una bandeja motorizada, y se conectó a un ordenador personal. Esto facilitó el movimiento controlado por ordenador de la bandeja 10 con medidas de fluorescencia en 25 puntos (etapas de 500 mm) de cada muestra dural. El ordenador determinó la desviación media y estándar de las medidas.

La extravasación inducida por la estimulación eléctrica del ganglio trigémino fue un efecto ipsilateral (es decir, se produce únicamente en el lado de la dura en el que se estimuló el ganglio trigémino). Esto deja la otra mitad de la dura 15 (no estimulada) como control. Se calculó la relación entre la cantidad de extravasación de la dura del lado estimulado respecto de la extravasación del lado no estimulado. Los animales de control dosificados únicamente con solución salina dieron una relación de aproximadamente 1,9. Por el contrario, un compuesto que previene de forma eficaz la extravasación en la dura procedente del lado estimulado daría una relación de aproximadamente 1,0.

20 Se ha usado extensamente usado el modelo de sobresalto potenciado con miedo como modelo de ansiedad, y se puede usar para evaluar los presentes compuestos Davis, *Psychopharmacol.*, 62: 1 (1979); Davis, *Behav. Neurosci.*, 100: 814 (1986); Davis, *Tr. Pharmacol. Sci.*, 13: 35 (1992).

#### Ejemplo C

##### 25 *Paradigma de sobresalto potenciado con miedo*

Se obtuvieron ratas Sprague-Dawley macho que pesaban 325-400 g procedentes de Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, Ind.) y se les proporcionó una semana de aclimatación antes del ensayo. Las ratas se alojaron en jaulas individuales con acceso libre al agua y al alimento, en una sala con un ciclo luz - oscuridad de 12 h entre 6 am y 6 pm. Se preparó el compuesto del Ejemplo 16 en una suspensión de etanol al 5%, CMC al 0,5%, Tween 80 al 0,5% y agua al 99%. Se preparó el ácido 2S-2-amino-2-(1S,2S-2-carboxiciclopropan-1-il)-3-(xant-9-il) propiónico en agua estéril. Se proporcionó a las ratas de control el placebo correspondiente.

35 Se llevó a cabo el paradigma de sobresalto potenciado con miedo en tres días consecutivos. Los tres días comenzaron con un periodo de adaptación de 5 minutos antes del inicio del ensayo. En el día uno (línea base del sobresalto) tras el periodo de adaptación, el animal recibió 30 impulsos de un ruido auditivo de 120 dB. La se usó amplitud media del sobresalto ( $V_{max}$ ) para asignar animales a grupos con medidas similares antes del inicio del acondicionamiento. El día dos consistió del acondicionado de los animales. Cada animal recibió un shock de 0,5 mA durante 500 ms precedido de 40 una presentación de luz durante 5 segundos, que permaneció durante la duración del shock. El día tres es el de ensayo, en el que se produce la administración del fármaco antes del ensayo. Veinticuatro horas después del condicionado, se realizan sesiones de ensayo del sobresalto. Se presentaron al inicio de la sesión 10 ensayos de sobresalto acústico (120 dB), no emparejados con luz. Esto fue seguido por 20 ensayos aleatorios de ruido en solitario, y de 20 ensayos aleatorios de ruido precedido por luz. Excluyendo los diez primeros ensayos, se promediaron las amplitudes de la 45 respuesta al sobresalto para cada tipo de ensayo y para cada animal. Se presentan los datos como diferencia entre luz + ruido y ruido solo. Las diferencias en las amplitudes e la respuesta al sobresalto se analizaron mediante el paquete estadístico JMP usando un ANOVA de una variable (análisis de la varianza, t-test). Se consideraron que las diferencia por grupo eran significativas a  $p<0,05$ .

50 Se puede usar el modelo de laberinto de brazos radiales como modelo de la cognición, y se puede usar para evaluar los presentes compuestos.

#### Ejemplo D

##### 55 *Laberinto de brazos radiales*

Se usó el ensayo retrasado no emparejado para muestrear las tareas para estudiar el efecto de los fármacos sobre la retención de la memoria (Pussinen, R. y Sirvio, J. *J of Psychopharm* 13: 171-179(1999); Staubli, U., y col. *Proc Natl Acad Sci* 91: 777-781(1994)) en el laberinto de ocho brazos radiales.

60 Se dejó que ratas bien entrenadas encontraran recompensas de alimento procedente de cuatro brazos seleccionados de forma aleatoria en el laberinto (fase de muestreo). Algun tiempo después, las ratas se expusieron a ocho brazos abiertos, y se ensayó su capacidad de recordar y evitar los brazos en los que previamente entraban para conseguir comida. La reentrada en un brazo que se había cebado durante la fase de muestreo se tomó como un error de referencia, 65 mientras que la entrada en el mismo brazo más de una vez durante la sesión de retención se consideró un error de trabajo. El número total (referencia + trabajo) de errores incurridos durante el ensayo de retención aumentó a medida que lo hacían los períodos de descanso. Por ejemplo, las latas jóvenes macho incurrieron en 0,66 (+0,4) con pausas de

## ES 2 272 667 T3

1 minuto, 2 (+0,5) errores con pausas de una hora, y 3,95 (+0,2) errores con pausas de siete horas (observaciones de este laboratorio).

5 Las ratas Sprague-Dawley macho se alojaron en jaulas individuales, y se mantuvieron en un ciclo luz - oscuridad de 12 h (encendido a las 6 am). Se dejó que las ratas tuvieran acceso libre al agua, y se mantuvieron al 85% de su alimentación libre con alimentación suplementaria de Purina Lab Chow.

10 Se entrenó inicialmente a las ratas para buscar su alimento al final de cada uno de los ocho brazos. Una vez que las ratas habían alcanzado el criterio de no más de dos errores (es decir, entrar en el mismo brazo más de una vez durante una sesión) durante tres días consecutivos, se impuso una pausa de un minuto entre la cuarta y quinta elección de brazo. Este entrenamiento aseguró que las ratas estaban completamente familiarizadas con los aspectos de procedimiento de la tarea antes de la administración de cualquier fármaco. Se obtuvo un rendimiento estable sobre la tarea retardada, (es decir, no se incurrió en más de un error en tres días consecutivos), se comenzaron los ensayos con fármaco y vehículo usando un periodo de retardo de siete horas. Se cebaba un nuevo conjunto de brazos cada día para cada rata, y se 15 limpiaba completamente el laberinto durante el periodo de retardo.

20 Durante la sesión de muestreo, se colocó cada rata en la plataforma central, con el acceso a los ocho brazos bloqueado. Se seleccionaron cuatro brazos de manera aleatoria, y se cebaron con comida. Se levantaron las compuertas de los brazos cebados, y se dejó que la rata obtuviera su alimento en cinco minutos al final de cada uno de los brazos. Una vez que la rata obtenía su alimento, se retiraba, se le administraban varias dosis de fármaco o placebo, y se 25 devolvía a su jaula. Siete horas después (sesión de retención), la rata se devolvía a la plataforma central con el acceso a los ocho brazos bloqueado. Los cuatro brazos que se habían cebado previamente en la sesión de muestreo se cebaron, y se alzaron las compuertas de los ocho brazos. Se dejó que la rata obtuviera las cuatro restantes piezas de alimento en cinco minutos. Una entrada en un brazo no cebado, o una reentrada en un brazo visitado con anterioridad se consideró como un error. Se determinó la significancia ( $p<0,05$ ) usando una medida repetida ANOVA seguido por un ensayo de Dunnett para la comparación con el control.

30 Con el fin de comparar los compuestos de ensayo con los patrones, se administraron escopolamina y tacrina s.c. inmediatamente tras la fase de muestreo. Los efectos de la escopolamina, un amnésico conocido, se ensayaron tras un retardo de tres horas, mientras que el efecto de la tacrina, un inhibidor de la colinesterasa usado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se ensayó tras un retardo de seis horas. La escopolamina perturbó la retención tras una pausa de tres horas de manera relacionada con la dosis. La tacrina mejoró la retención de manera significativa tras un ensayo con pausa de seis horas, a 10, pero no a 3 mg/kg.

### 35 Ejemplo E

#### *Adquisición en el laberinto radial de 8 brazos de la adquisición del laberinto radial*

40 Una característica preeminente de la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer (AD) es un déficit pronunciado en la memoria declarativa (R. W. Parks, R. F. Zec & R. S. Wilson (Eds.), *Neuropsychology of Alzheimer's disease y other dementias*. NY: Oxford University Press pp. 3-80 (1993).

45 A medida que la enfermedad progresaba, resultan afectadas igualmente otras regiones cognitivas. Entre las regiones del cerebro afectadas de forma temprana en la progresión de la AD es el hipocampo, que es el un sustrato crítico neural de la memoria declarativa (West M. J., Coleman P. D., Flood D. G. & Troncoso J. C. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss en normal aging y Alzheimer's disease. *Lancet*, 344: 769-772(1994). Un ensayo de comportamiento para evaluar la función del hipocampo en modelos animales que se ha usado a menudo en el laberinto radial de 8 brazos (Olton D. S. The radial arm maze as a tool en behavioral pharmacology. *Physiology & Behavior*, 40: 793-797 (1986)).

50 50 El bloqueo, farmacológico o por lesión, del hipocampo perturba el rendimiento de esta tarea. Más aún, los animales de más edad muestran déficits en esta tarea (Porsolt R. D., Roux S. & Wettstein J. G. Animal models of dementia. *Drug Development Research*, 35: 214-229(1995)).

55 55 En este ensayo de conocimiento espacial y memoria, se coloca una rata hambrienta en el centro del laberinto, y se le deja atravesar el laberinto durante la búsqueda de alimento, situado al fondo de cada pasarela. En esta versión del laberinto, la rata aprende una estrategia de ganancia con desplazamiento en la que no se sustituye el brazo visitado. Por tanto, la estrategia de obtención de alimento más eficaz es visitar cada brazo una vez. La versión del laberinto incide también en el proceso general del aprendizaje puesto que la rata es novel respecto del laberinto en el días uno de los cuatro días de experimentación.

60 Tras su llegada, las ratas Sprague Dawley<sup>TM</sup> macho se alojaron en jaulas individuales, y se mantuvieron en un ciclo luz - oscuridad regular en el animalario, y se dejaron aclimatar durante al menos 4 días antes del ensayo. Se redujo cada rata, y se mantuvieron al 85% de su peso corporal objetivo durante todo el experimento. El peso corporal correcto se mantuvo ajustando el suministro de pienso de laboratorio mediante una combinación de la edad y del peso corporal de la rata diariamente adquirido.

## ES 2 272 667 T3

Una sesión se inicia colocando cada individuo en el centro del laberinto, y a continuación, se alzan todas las puestas de guillotina, dejando acceso libre a todas las áreas del laberinto. Se colocó una tolva de alimento al final de cada una de las 8 pasarelas, y se colocó una única pieza de alimento en cada tolva de alimento. Cada sesión diaria terminaba cuando se habían visitado las 8 tolvas de alimento, o cuando la rata agotaba el tiempo (15 min el día 1; 5 min en los días 2-4). Se registró el número de entradas en los brazos. Se excluyó un animal del estudio si erraba en visitar al menos un brazo el día 1, dos brazos el día 2 y al menos 4 brazos en los días 3 y 4.

Se asignó cada rata de forma pseudo aleatoria a un grupo de fármaco o placebo, y recibió el mismo tratamiento en todo el periodo de experimentación. El placebo consistió en acacia al 5% en agua estéril. Se administraron inyecciones por vía subcutánea 20-30 minutos antes de cada sesión diaria.

Durante la tarea de adquisición, los animales tratados con placebo no demostraron una adquisición consistente del laberinto, según se compara con el número de errores cometidos el día 1. Se ha encontrado que en los compuestos que facilitan la adquisición del aprendizaje del laberinto, los efectos frecuentemente no se observan hasta el cuarto día de tratamiento. Por tanto, los resultados consisten del total de errores en el día 4 en todos los grupos de tratamiento.

20

25

30

35

40

45

50

55

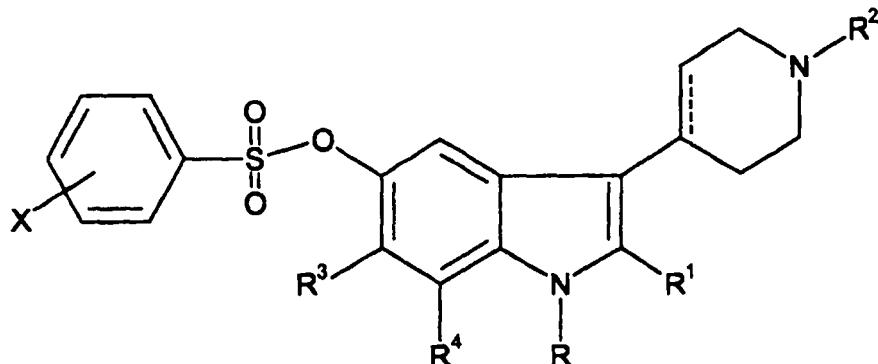
60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

5



20

en la que

R es hidrógeno, alquilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;, alquilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt; sustituido o cicloalquilo C&lt;sub&gt;3&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;;

25

R&lt;sup&gt;1&lt;/sup&gt; es hidrógeno o alquilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;3&lt;/sub&gt; o cuando R&lt;sup&gt;4&lt;/sup&gt; es hidrógeno, alquilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;, o halo entonces R&lt;sup&gt;1&lt;/sup&gt; y R pueden tomarse de forma conjunta para formar -CH&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;-CH&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;-CH&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;- ó -CH&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;-CH&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;-CH&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;-;

R&lt;sup&gt;2&lt;/sup&gt; es hidrógeno o alquilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;;

30

R&lt;sup&gt;3&lt;/sup&gt; es hidrógeno o halo;

R&lt;sup&gt;4&lt;/sup&gt; es hidrógeno, alquilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;, vinilo, alilo, alquinilo C&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;, o halo o cuando R&lt;sup&gt;1&lt;/sup&gt; es hidrógeno o alquilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;3&lt;/sub&gt; entonces R&lt;sup&gt;4&lt;/sup&gt; y R pueden tomarse de forma conjunta para formar -CH&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;-CH&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;-CH&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;-;

35

X es de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;, alcoxi C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;, nitro, amino, alquil(C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;)sulfonilamino, y ciano ó X es 5 sustituyentes halo;

40



45

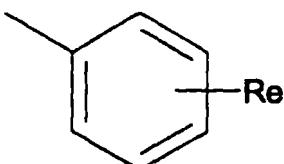
representa un enlace tanto simple como doble;

50

en la que "alquilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt; sustituido" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y seis átomos de carbono y que tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por cicloalquilo C&lt;sub&gt;3&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;, fenilo, fenilo sustituido, piridilo y trifluorometilo; y

"fenilo sustituido" se refiere a un radical de fórmula

55



60

65

en la que R&lt;sub&gt;e&lt;/sub&gt; es entre 1 y 3 grupos que se seleccionan de manera independiente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;, alcoxilo C&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;-C&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro y fenilo; y las sales de adición del mismo farmacéuticamente aceptables.

# ES 2 272 667 T3

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R y R<sup>1</sup> se toman de manera conjunta para formar -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R y R<sup>4</sup> se toman de manera conjunta para formar -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-6 en el que R<sup>2</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 2-6 en la que R<sup>2</sup> es metilo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-8 en el que X es halo.
- 20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en la que X es fluoro.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en la que X es 2,6-difluoro.
- 25 12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste de  
éster 1-propil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-bencil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
30 éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-propil-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 1-etil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-propil-3-(1-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
35 éster 1-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-etil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 1-bencil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
40 éster 1-bencil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-fenetyl-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-(3-fenilpropil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
45 éster 1-butil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-(4-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
50 éster 1-(2,4-difluorobencil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-(2-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
55 éster 1-(3-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-isobutil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-ciclohexilmetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
60 éster 1-(4-fenilbutil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-(pirid-2-ilmetil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
65 éster 1-(2,2,2-trifluoroethyl)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-isopropil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-ciclopentil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,

# ES 2 272 667 T3

éster 1-butil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 1-(4-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
5 éster 2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 6-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
10 éster 9-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-7-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
15 éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,4-difluorobencenosulfónico,  
éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-yodobencenosulfónico,  
20 éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-clorobencenosulfónico,  
éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-metoxibencenosulfónico,  
25 éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-metilfenilsulfónico,  
éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2-fluorobencenosulfónico,  
30 éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,3,4-trifluorobencenosulfónico,  
éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-nitrobencenosulfónico,  
35 éster 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 1-bencenosulfonil-3-(1-metilpiperidina-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
40 éster 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
45 éster 1-fenetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 1-(4-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
50 éster 1-bencil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-fluorobencenosulfónico,  
55 éster 1-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-aminobencenosulfónico,  
éster ácido 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 4-metilsulfonilaminobencenosulfónico,  
60 éster 7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 1,7-dimetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 7-metil-1-etil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
65 éster 7-metil-1-propil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 1-bencil-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 7-metil-1-fenetil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,  
éster 1,7-dimetil-3-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
éster 7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,  
75 éster 7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-diclorobencenosulfónico,

## ES 2 272 667 T3

éster 9-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-7-il del ácido bencenosulfónico,

éster 2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico,

5 éster 1-isopropil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico,

éster 1-ciclohexil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico, y

éster 7-bromo-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido bencenosulfónico.

10 13. El compuesto de la Reivindicación 1 que es el éster 1-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il del ácido 2,6-difluorobencenosulfónico o una sal aceptable del mismo.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso como medicamento.

20 16. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para tratar los trastornos cognitivos.

17. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer.

25 18. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para tratar la esquizofrenia.

30

35

40

45

50

55

60

65