



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 584**

51 Int. Cl.:  
**C07D 209/08** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07827525 .2**  
96 Fecha de presentación : **26.07.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2114878**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Compuestos de 5-(heterocicli)alquil-N-(arilsulfonil)indol y su uso como ligandos de 5-TH<sub>6</sub>.**

30 Prioridad: **08.01.2007 IN CH0045/07**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.04.2011**

73 Titular/es: **SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED**  
**Serene Chambers, Road No. 7, Banjara Hills**  
**Hyderabad, Andra Pradesh 500 034, IN**

72 Inventor/es: **Ramakrishna, Nirogi, Venkata, Satya;**  
**Kambhampati, Rama, Sastri;**  
**Konda, Jagadishbabu;**  
**Kothmirkar, Prabhakar y**  
**Jasti, Venkateswarlu**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

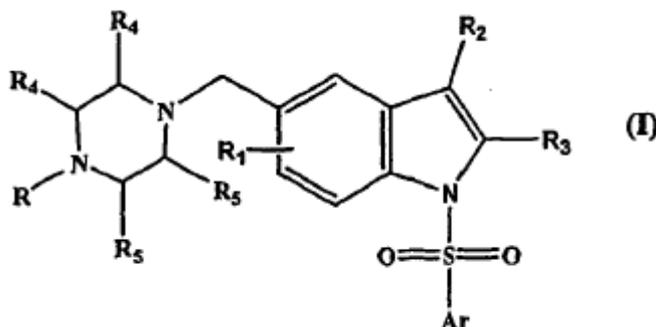
ES 2 357 584 T3

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

## DESCRIPCIÓN

## CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de 5-(heterociclil)alquil-N-(arilsulfonil)indol novedosos de fórmula (I), a sus derivados, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.



La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de los compuestos novedosos anteriormente citados, sus derivados, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

Estos compuestos son útiles en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con funciones del receptor 5-HT<sub>6</sub>. Específicamente, los compuestos de esta invención son también útiles en el tratamiento de diversos trastornos del SNC, trastornos hematológicos, trastornos de alimentación, enfermedades asociadas a dolor, enfermedades respiratorias, trastornos genitourinarios, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

## ANTECEDENTES Y TÉCNICA ANTERIOR DE LA INVENCION

Se cree que diversos trastornos del sistema nervioso central, tales como ansiedad, depresión, trastornos motores, etc., implican una perturbación del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina. La serotonina está localizada en los sistemas nerviosos central y periférico y es conocida por afectar a muchos tipos de afecciones, incluyendo trastornos psiquiátricos, actividad motora, comportamiento de alimentación, actividad sexual y regulación neuroendocrina, entre otros. Los subtipos del receptor 5-HT regulan los diversos efectos de la serotonina. La familia del receptor 5-HT conocida incluye los subtipos de familia 5-HT<sub>1</sub> (por ejemplo, 5-HT<sub>1A</sub>), familia 5-HT<sub>2</sub> (por ejemplo, 5-HT<sub>2A</sub>), 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>.

El subtipo de receptor 5-HT<sub>6</sub> se clonó por primera vez de tejido de rata en 1993 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W., Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327) y posteriormente de tejido humano (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R., Journal of Neurochemistry, 1996, 66, 47-56). El receptor es un receptor acoplado con proteína G (GPCR) acoplado positivamente con adenilato ciclasa (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C, Biochemical Biophysical Research Communications, 1993, 193, 268-276). El receptor se encuentra casi exclusivamente en las zonas del sistema nervioso central (SNC) tanto de ratas como de seres humanos.

Los estudios de hibridación *in situ* del receptor 5-HT<sub>6</sub> en cerebro de rata usando ARNm indican la localización principal en las zonas de proyección de 5-HT, que incluyen cuerpo estriado, núcleo accumbens, tubérculo olfatorio y formación hipocámpica, (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M., Neuroscience,

1995, 64, 1105-1111). Se han observado los niveles más altos de ARNm del receptor 5-HT<sub>6</sub> en tubérculo olfatorio, cuerpo estriado, núcleo accumbens, circunvolución dentada, así como en las regiones CA<sub>1</sub>, CA<sub>2</sub> y CA<sub>3</sub> del hipocampo. Se observaron niveles menores de ARNm del receptor 5-HT<sub>6</sub> en la capa granular del cerebelo, en varios núcleos diencefálicos, amígdalas y la corteza. Las transferencias Northern han revelado que el ARNm del receptor 5-HT<sub>6</sub> parece estar presente exclusivamente en el cerebro, con poca evidencia de presencia en tejidos periféricos.

La alta afinidad de una serie de agentes antipsicóticos hacia el receptor 5-HT<sub>6</sub>, la localización de su ARNm en el núcleo estriado, tubérculo olfatorio y núcleo accumbens sugieren que algunas de las acciones clínicas de estos compuestos pueden estar mediadas por este receptor. Su capacidad de unirse a una amplia gama de compuestos terapéuticos usados en psiquiatría, unida a su intrigante distribución en el cerebro, ha estimulado un interés significativo en nuevos compuestos que sean capaces de interactuar con dicho receptor (Ref.: Sleight, A.J. *et al.* (1997) "5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors: molecular biology, functional correlates and possible therapeutic indications", Drug News Perspect. 10, 214-224). Se están haciendo esfuerzos significativos por comprender el posible papel del receptor 5-HT<sub>6</sub> en psiquiatría, disfunción cognitiva, función y control motor, memoria o ánimo. Los compuestos que demuestran afinidad de unión por el receptor 5-HT<sub>6</sub> son los más seriamente buscados tanto como auxiliares en el estudio del receptor 5-HT<sub>6</sub> como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, véase Reavill C. y Rogers D. C, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1): 104-109, Pharma Press Ltd.

Monsma F.J. *et al.* (1993) y Kohen, R. *et al.* (2001) han mostrado que varios compuestos antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, y compuestos antidepresivos atípicos tales como mianserina, tienen alta afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub>. Estos hallazgos han conducido a la hipótesis de que el receptor 5-HT<sub>6</sub> está implicado en la patogénesis y/o tratamiento de trastornos afectivos. Los modelos de comportamiento relacionado con la ansiedad en roedor proporcionan resultados conflictivos sobre el papel del receptor 5-HT<sub>6</sub> en la ansiedad. El tratamiento con antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> aumenta el umbral de convulsiones en una prueba de choque electroconvulsivo máximo en rata [Stean, T. *et al.* (1999) "Anticonvulsant properties of the selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist SB-271046 in the rat maximal electroshock seizure threshold test". Br. J. Pharmacol. 127, 13 IP; Routledge, C. *et al.* (2000) "Characterization of SB-271046: a potent, selective and orally active 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist". Br. J. Pharmacol. 130, 1606-1612]. Aunque esto indica que los receptores 5-HT<sub>6</sub> podrían regular el umbral de convulsión, el efecto no es tan pronunciado como el de fármacos anticonvulsivos conocidos.

Nuestra comprensión de los papeles de los ligandos del receptor 5-HT<sub>6</sub> está más avanzada en dos indicaciones terapéuticas en las que este receptor es probable que tenga un papel importante: déficit de aprendizaje y memoria y comportamiento de alimentación anormal. El papel exacto del receptor 5-HT<sub>6</sub> está por establecer todavía en otras indicaciones del SNC tales como ansiedad; aunque un agonista de 5-HT<sub>6</sub> ha alcanzado ensayos clínicos de fase I recientemente, el papel exacto del receptor está por establecer todavía y es el foco de una significativa investigación. Hay muchos usos terapéuticos potenciales para ligandos del receptor 5-HT<sub>6</sub> en seres humanos basándose en los efectos directos y en las indicaciones de estudios científicos disponibles. Estos estudios incluyen la localización del receptor, la afinidad de ligandos con una actividad *in vivo* conocida y diversos estudios animales realizados hasta ahora. Preferiblemente, los compuestos antagonistas de receptores 5-HT<sub>6</sub> son buscados como agentes terapéuticos.

Es un uso terapéutico potencial de moduladores de las funciones del receptor 5-HT<sub>6</sub> la potenciación de la cognición y la memoria en enfermedades humanas tales como enfermedad de Alzheimer. Los altos niveles de receptor encontrados en estructuras tales como el prosencéfalo, incluyendo núcleo caudado/putamen, hipocampo, núcleo accumbens y corteza,

sugieren un papel para el receptor en la memoria y cognición, puesto que estas zonas son conocidas por desempeñar un papel vital en la memoria (Gerard, C; Martres, M.P.; Lefevre, K.; Miquel, M. C; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S., Brain Research, 1997, 746, 207-219). La capacidad de ligandos del receptor 5-HT<sub>6</sub> conocidos de potenciar la transmisión colinérgica apoya también su uso potencial en cognición (Bentey, J. C; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J., British Journal of Pharmacology, 1999, 126 (7), 1537-1542).

Algunos estudios han encontrado que un antagonista selectivo de 5-HT<sub>6</sub> conocido aumentaba significativamente los niveles de glutamato y aspartato en la corteza frontal sin elevar los niveles de noradrenalina, dopamina ni 5-HT. Esta elevación selectiva de ciertos compuestos neuroquímicos se observa durante la memoria y la cognición, y sugiere con fuerza un papel de los ligandos de 5-HT<sub>6</sub> en la cognición (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. British Journal of Pharmacology, 2000, 130 (1), 23-26). Algunos estudios animales de memoria y aprendizaje con un antagonista selectivo de 5-HT<sub>6</sub> conocido tienen algunos efectos positivos (Rogers, D. C; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. Society of Neuroscience, Resúmenes, 2000, 26, 680).

Es un uso terapéutico potencial relacionado para ligandos de 5-HT<sub>6</sub> el tratamiento del trastorno de déficit de atención (TDA, también conocido como trastorno de déficit de atención con hiperactividad o TDAH) en niños así como en adultos. Como los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> parecen potenciar la actividad de la ruta nigroestriada de dopamina y el TDAH se ha ligado a anomalías en el núcleo caudado (Ernst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M., Journal of Neuroscience, 1998, 18(15), 5901-5907), los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> pueden atenuar trastornos de déficit de atención.

En la actualidad, están disponibles unos pocos agonistas totalmente selectivos. El agonista WAY-181187 de Wyeth está actualmente en ensayos de fase I orientados a ansiedad [Cole, D.C. *et al.* (2005) "Discovery of a potent, selective and orally active 5-HT<sub>6</sub> receptor agonist, WAY- 181187". 230th ACS Natl. Meet. (28 de agosto-1 de septiembre, Washington DC), Resumen MEDI 17.]

La publicación de patente internacional WO 03/066056 A1 notifica que el antagonismo del receptor 5-HT<sub>6</sub> podría promover el crecimiento neuronal en el sistema nervioso central de un mamífero. Otra publicación de patente internacional, WO 03/065046 A2, da a conocer una nueva variante del receptor 5-HT<sub>6</sub> humano y propone que el receptor 5-HT<sub>6</sub> está asociado a numerosos otros trastornos.

Estudios anteriores que examinaron la afinidad de diversos ligandos del SNC con utilidad terapéutica conocida o un gran parecido estructural con fármacos conocidos sugieren un papel para los ligandos de 5-HT<sub>6</sub> en el tratamiento de esquizofrenia y depresión. Por ejemplo, la clozapina (un antipsicótico clínico eficaz) tiene alta afinidad por el subtipo de receptor 5-HT<sub>6</sub>. También varios antidepresivos clínicos tienen alta afinidad por el receptor, así como actúan como antagonistas en este sitio (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P., Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 2000, 40, 319-334).

Adicionalmente, estudios *in vivo* recientes en ratas indican que los moduladores de 5-HT<sub>6</sub> pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del movimiento incluyendo epilepsia (Stean, T.; Routledge, C; Upton, N., British Journal of Pharmacology, 1999, 127 Proc. Supplement-131P; y Routledge, C; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M., British Journal of Pharmacology, 2000, 30 (7), 1606-1612).

Tomados en conjunto, los estudios anteriores sugieren con fuerza que los compuestos que son moduladores del receptor 5-HT<sub>6</sub>, concretamente ligandos, pueden ser útiles para indicaciones terapéuticas incluyendo el tratamiento de enfermedades asociadas a déficit de memoria, cognición y aprendizaje tales como enfermedad de Alzheimer y trastorno por déficit

de atención; el tratamiento de trastornos de la personalidad tales como esquizofrenia; el tratamiento de trastornos del comportamiento, por ejemplo, ansiedad, depresión y trastornos obsesivo-compulsivos; el tratamiento de trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia; el tratamiento de enfermedades asociadas a la neurodegeneración tales como apoplejía o traumatismo cerebral; o abstinencia de adicción de drogas, incluyendo adicción a nicotina, alcohol u otras sustancias adictivas.

Dichos compuestos se espera que sean también de uso en el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI) tales como trastorno intestinal funcional. Véanse, por ejemplo, Roth, B. L.; *et al.*, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, páginas 1403-1412; Sibley, D. R.; *et al.*, Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327, Sleight, A. J.; *et al.*, Neurotransmission, 1995, 11, 1-5 y Sleight, A. J.; *et al.*, Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115-118.

Además, se ha notificado el efecto de antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> y oligonucleótidos antisentido de 5-HT<sub>6</sub> para reducir la ingesta de alimento en ratas, y por tanto potencialmente en el tratamiento de la obesidad. Véanse, por ejemplo, Bentey, J. C; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J., British Journal of Pharmacology, 1999, 126 (7), 1537-1542); Wooley *et al.*, Neuropharmacology, 2001, 41: 210-129 y WO 02/098878.

Recientemente, una recapitulación de Holenz, Jörg *et al.*, Drug Discovery Today, 11, 7/8 de abril de 2006, "Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents", proporciona un examen elaborado sobre la evolución de los ligandos de 5-HT<sub>6</sub>. Han resumido las herramientas farmacológicas y candidatos preclínicos usados en la evaluación del receptor 5-HT<sub>6</sub> en dolencias tales como esquizofrenia, otros trastornos relacionados con la dopamina y depresión y para retratar los efectos neuroquímicos y electrofisiológicos del bloqueo o la activación de receptores 5-HT<sub>6</sub>. Además, se han usado para caracterizar el receptor 5-HT<sub>6</sub> y para investigar su distribución.

Hasta ahora, varios candidatos clínicos forman parte de estructuras de tipo indol y están estrechamente relacionados estructuralmente con el ligando endógeno 5-HT, por ejemplo, los compuestos de Glennon, R.A. *et al.* "2-Substituted tryptamines: agents with selectivity for 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptors", J. Med. Chem. 43, 1011-1018, 2000; Tsai, Y. *et al.* "N1-(Benzenesulfonyl)tryptamines as novel 5-HT<sub>6</sub> antagonists", Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 2295-2299, 2000; Demchyshyn L. *et al.*, "ALX-1161: pharmacological properties of a potent and selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist", 31st Annu. Meet. Soc. Neurosci. (10-15 de nov), resumen 266.6, 2001; Slassi, A. *et al.* "Preparation of 1-(arylsulfonyl)-3-(tetrahydropyridinyl)indoles as 5-HT<sub>6</sub> receptor inhibitors", WO 200063203, 2000; Mattsson, C. *et al.*, "Novel, potent and selective 2-alkyl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole as 5-HT<sub>6</sub> receptor agonists", XVIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, 2002; Mattsson, C. *et al.*, "2-Alkyl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indoles as novel 5-HT<sub>6</sub> receptor agonists", Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 4230-4234, 2005]

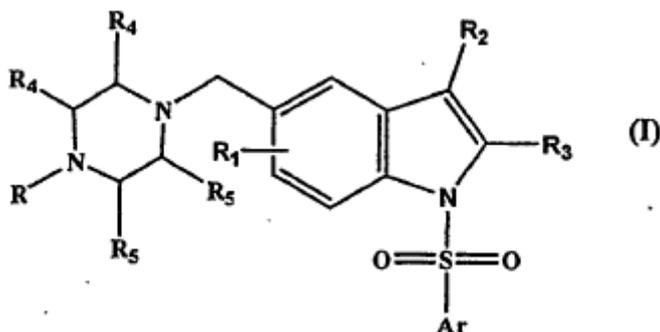
Las relaciones estructura-funcionalidad se describen en la sección de estructuras similares a indol (y en un estudio de modelización de receptor en el que Pullagurla *et al.* reivindican diferentes sitios de unión para agonistas y antagonistas [Pullagurla, M.R. *et al.* (2004) "Possible differences in modes of agonist and antagonist binding at human 5-HT<sub>6</sub> receptors". Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, 4569-4573]. La mayoría de antagonistas se ha notificado que forman parte de las clases de arilpiperazinas monocíclicas, bicíclicas y tricíclicas [Bromidge, S.M. *et al.* (1999) "5-Chloro-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)-3-methyl-2-benzothiophenesulfonamide (SB-271046): A potent, selective and orally bioavailable 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist". J. Med. Chem. 42, 202-205; Bromidge, S.M. *et al.* (2001) "Phenyl benzenesulfonamides are novel and selective 5-HT<sub>6</sub> antagonists: Identification of N-(2,5-dibromo-3-fluorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzenesulfonamide (SB-357134)". Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 55- 58; Hirst, W.D. *et al.* (2003) "Characterisation of SB-399885, a potent and selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist". 33<sup>rd</sup> Annu. Meet. Soc. Neurosci. (8-12 de noviembre,

Nueva Orleans), resumen 576.7; Stadler, H. *et al.* (1999) "5-HT<sub>6</sub> antagonists: A novel approach for the symptomatic treatment of Alzheimer's disease". 37<sup>th</sup> IUPAC Cong. Berlin, resumen MM-7; Bonhaus, D. W. *et al.* (2002) "Ro-4368554, a high affinity, selective, CNS penetrating 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist". 32<sup>nd</sup> Annu. Meet. Soc. Neurosci., resumen 884.5.; Beard, CC. *et al.* (2002) "Preparation of new indole derivatives with 5-HT<sub>6</sub> receptor affinity". Patente WO 2002098857].  
 5 "Ro 63-0563: Potent and selective antagonists at human and rat 5-HT<sub>6</sub> receptors". Br. J. Pharmacol. 124, (556-562). "Phase II antagonist candidate from GlaxoSmithKline, SB-742457 for the therapeutic indication of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease" [Ahmed, M. *et al.* (2003) Novel compounds. Patente WO 2003080580] y el compuesto de Lilly LY-483518 [Filla, S.A. *et al.* (2002) "Preparation of benzenesulfonic acid indol-5-yl esters as antagonists of the 5-HT<sub>6</sub> receptor". WO 2002060871]. El SB-271046, el primer antagonista del receptor 5-HT<sub>6</sub> en entrar en el desarrollo clínico de fase I, se ha cancelado (probablemente debido a la baja penetración de la barrera hematoencefálica). Además, el antagonista de receptor 5-HT<sub>6</sub> selectivo SB-271046 es inactivo en pruebas animales respecto a síntomas positivos o negativos de esquizofrenia [Pouzet, B. *et al.* (2002) "Effects of the 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist, SB-271046, in animal models for schizophrenia". Pharmacol. Biochem. Behav. 71, 635-643].  
 10  
 15

Las solicitudes de patente internacional WO 2004/055026 A1, WO 2004/048331 A1, WO 2004/048330 A1 y WO 2004/048328 A2 (todas cedidas a Suven Life Sciences Limited) describen la técnica anterior relacionada. Adicionalmente, WO 98/27081, WO 99/02502, WO 99/37623, WO 99/42465 y WO 01/32646 (todas cedidas a Glaxo SmithKline Beecham PLC) dan a conocer una serie de compuestos de arilsulfonamida y sulfóxido como antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> y se reivindica que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del SNC. Aunque se han dado a conocer algunos moduladores de 5-HT<sub>6</sub>, sigue habiendo la necesidad de compuestos que sean útiles para modular 5-HT<sub>6</sub>. Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de 5-(heterociclil)alquil-N-(arilsulfonil)indol de fórmula (I) demuestran una afinidad muy alta por el receptor 5-HT<sub>6</sub>. Por lo tanto, es un objetivo de esta invención proporcionar compuestos que sean útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de una variedad de trastornos del sistema nervioso central o de trastornos afectados por el receptor 5-HT<sub>6</sub>.  
 20  
 25  
 30

## SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de 5-(heterociclil)alquil-N-(arilsulfonil)indol novedosos de fórmula general (I), a sus derivados, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables de los contienen.  
 35



en la que Ar representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientes seleccionados de R<sub>1</sub>.

R<sub>1</sub> representa uno o más sustituyentes independientes seleccionados de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltio, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalcoxilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 40

R<sub>2</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

5 R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

10 La presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para fabricar un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno que implica afinidad selectiva por el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

Específicamente, los compuestos de esta invención son también útiles en el tratamiento de diversos trastornos del SNC, trastornos hematológicos, trastornos de alimentación, enfermedades asociadas a dolor, enfermedades respiratorias, trastornos genitourinarios, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), o estereoisómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de estereoisómeros, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclada con al menos un vehículo adecuado.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones que comprenden y a procedimientos de uso de compuestos de fórmula (I).

En aún otro aspecto, la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de fórmula (I) para fabricar un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno que implica afinidad selectiva por el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

25 En aún otro aspecto, la invención se refiere adicionalmente al procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I).

A continuación se da una lista parcial de compuestos que pertenecen a la fórmula general (I):

diclorhidrato de 1-bencenosulfonil-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

30 1-(4-metilbencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

1-(4-fluorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

1-(4-metoxibencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

1-[4-(1-metiletil)bencenosulfonil]-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

diclorhidrato de 1-(4-clorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

35 diclorhidrato de 1-(4-fluorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

diclorhidrato de 1-[(4-metiletil)bencenosulfonil]-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

diclorhidrato de 1-(4-metoxibencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

diclorhidrato de 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

diclorhidrato de 1-(4-bromobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

40 diclorhidrato de 1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

diclorhidrato de 1-(4-metilbencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

- diclorhidrato de 1-(2,3-diclorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 diclorhidrato de 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol,  
 diclorhidrato de 1-(4-clorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-bromo-1*H*-indol;  
 diclorhidrato de 1-bencenosulfonil-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 5 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 1-(2-cloro-5-trifluorometilbencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 1-(2,3-diclorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 1-(4-clorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 10 diclorhidrato de 1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 diclorhidrato de 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-  
 indol;  
 15 diclorhidrato de 1-(2-cloro-5-trifluorometilbencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-  
 ilmetil)-1*H*-indol;  
 1-(4-fluorobencenosulfonil)-4-isopropoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 1-[4-(1-metiletil)bencenosulfonil]-4-isopropoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 diclorhidrato de 1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 20 diclorhidrato de 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 diclorhidrato de 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 diclorhidrato de 1-(bencenosulfonil)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 diclorhidrato de 1-[4-(1-metiletil)bencenosulfonil]-5-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 1-(3-clorobencenosulfonil)-5-(2,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 25 2-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-metilbencenosulfonil)-1*H*-indol;  
 2-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-metilbencenosulfonil)-1*H*-indol;  
 1-(3-clorobencenosulfonil)-3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(4-metilbencenosulfonil)-6-trifluorometil-1*H*-indol;  
 1-(3-clorobencenosulfonil)-7-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
 30 un estereoisómero de los mismos y una sal de los mismos.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se afirme otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones tienen los significados dados a continuación:

“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

- 35 “Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

“Alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluyen metoxilo, etoxilo, propiloxilo e isopropiloxilo.

5 “Haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo o difluoroetilo.

“Haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluyen fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo o difluoroetoxilo.

10 “Alquiltio” significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluyen metiltio, etiltio, propiltio o isopropiltio.

“Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>” significa radicales alquilo cíclicos que contienen de tres a seis átomos de carbono e incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

“Cicloalcoxilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>” significa radicales alquilo cíclicos que contienen de tres a seis átomos de carbono e incluyen ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo o ciclohexiloxilo.

15 El término “esquizofrenia” significa esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y trastorno psicótico, en el que el término “psicótico” designa delirios, alucinaciones destacadas, habla desorganizada o comportamiento desorganizado o catatónico. Véase el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª edición, American Psychiatric Association, Washington, D.C.

20 La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprenden una formulación con la que se está tratando al mamífero.

25 “Cantidad terapéuticamente eficaz” se define como “una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, (iii) previene o retarda el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en la presente memoria”.

Los términos “tratando”, “tratar” o “tratamiento” abarcan todos los significados tales como preventivo, profiláctico y paliativo.

30 El término “estereoisómeros” es un término genérico para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye isómeros imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (cis-trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imagen especular entre sí (diastereómeros).

35 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de las mismas incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse entre sí mediante los procedimientos habituales o puede obtenerse cualquier isómero dado mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. La  
40 invención se extiende también a las formas tautoméricas y mezclas de las mismas.

Los estereoisómeros se obtienen en general como norma en forma de racematos que pueden separarse en los isómeros ópticamente activos de manera conocida *per se*. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico, la presente invención se refiere a la forma D, la forma L y mezclas D,L, y en el caso de una serie  
45 de átomos de carbono asimétricos, a las formas diastereoisoméricas, y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de las mismas, incluyendo racematos. Aquellos compuestos de fórmula general (I), que pueden tener un carbono

asimétrico y se obtienen como norma en forma de racematos, pueden separarse entre sí mediante los procedimientos habituales, o puede obtenerse cualquier isómero dado mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el inicio, obteniéndose entonces un compuesto enantiomérico o diastereomérico ópticamente activo correspondiente como compuesto final.

Los estereoisómeros de compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante uno o más modos presentados a continuación:

- i) Pueden usarse uno o más de los reactivos en su forma ópticamente pura.
- ii) Pueden emplearse catalizador ópticamente puro o ligandos quirales junto con el catalizador metálico en el proceso de reducción. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio o indio. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales ("Principles of Asymmetric Synthesis", J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).
- iii) La mezcla de estereoisómeros puede resolverse mediante procedimientos convencionales tales como formando sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales, o aminoalcoholes quirales o aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros puede separarse entonces mediante procedimientos tales como cristalización fraccionada o cromatografía, que son seguidos por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo mediante la hidrólisis del derivado (Jacques *et al.*, "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).
- iv) La mezcla de estereoisómeros puede resolverse mediante procedimientos convencionales tales como resolución microbiana, resolviendo las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.

Los ácidos quirales que pueden emplearse pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canfosulfónico y aminoácidos. Las bases quirales que pueden emplearse pueden ser alcaloides de quina, brucina o un aminoácido básico tal como lisina o arginina. En el caso de compuestos de fórmula general (I) que contienen isomería geométrica, la presente invención se refiere a todos estos isómeros geométricos.

Las sales farmacéuticamente aceptables resultarán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen aquellas descritas en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. La presente invención incluye en su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención pueden prepararse tratando el compuesto de fórmula (I) con 1-6 equivalentes de una base tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, hidróxido de calcio, acetato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de magnesio o cloruro de magnesio. Pueden usarse disolventes tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, *tert*-butanol, dioxano, isopropanol, isopropiléter o mezclas de los mismos.

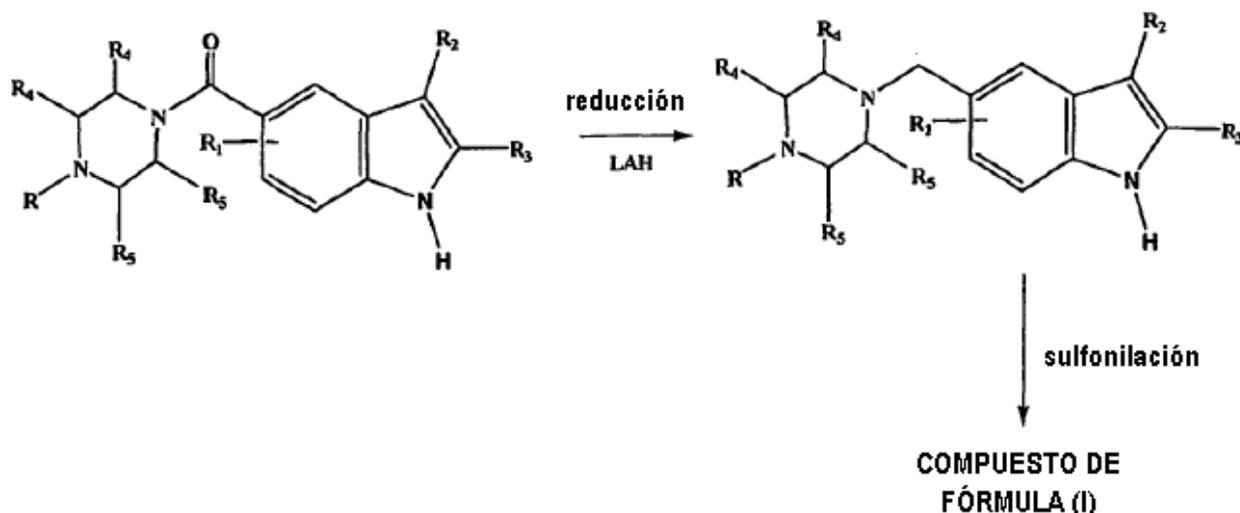
Además de las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen en la invención otras sales. Pueden servir como intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales o en la identificación y caracterización de los compuestos o intermedios.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, pueden estar opcionalmente solvatados, por ejemplo, en forma de hidrato. Esta invención incluye en su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo hidratos), así como

compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo agua).

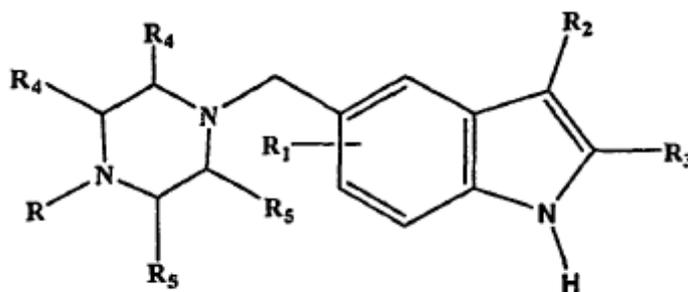
La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente ruta, en la que el intermedio clave se sintetiza mediante diversos procedimientos conocidos en la bibliografía.

5



### Esquema 1

El procedimiento de esta invención incluye poner en contacto un compuesto de la siguiente fórmula (a),



(a)

10

en la que todos los sustituyentes son como se describen anteriormente, con un compuesto de arilsulfonilo de fórmula ( $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ ), en la que Ar es como se define para los compuestos de fórmula (I), en presencia de un disolvente inerte y una base apropiada a una temperatura adecuada, obteniéndose un compuesto de fórmula (I) que, si es necesario, puede derivatizarse adicionalmente. La solicitud de patente previa WO 2004/048330 A1 da más detalles sobre las condiciones de reacción y los reactivos útiles en dichas interconversiones de compuestos de fórmula (I).

15

La reacción del derivado de indol con cloruros de arilsulfonilo ( $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ ) puede tener lugar en presencia de un disolvente orgánico inerte que incluye hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-, m-, p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno; éteres tales como dietiléter, difeniléter, diisopropiléter, *terc*-butilmetiléter, dioxano, anisol y tetrahidrofurano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, *terc*-butanol y también DMF (*N,N*-dimetilformamida), DMSO (*N,N*-dimetilsulfóxido) y agua. La lista preferida de disolventes

20

incluye DMSO, DMF, acetonitrilo y THF. Pueden usarse también mezclas de estos en relaciones variables. Las bases adecuadas son, en general, compuestos inorgánicos tales como hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio; óxidos de metales alcalinos y óxidos de metales alcalinotérreos tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de magnesio y óxido de calcio; hidruros de metales alcalinos e hidruros de metales alcalinotérreos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; amiduros de metales alcalinos y amiduros de metales alcalinotérreos tales como amiduro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio y amiduro de calcio; carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio y carbonato de calcio; y también hidrogenocarbonatos de metales alcalinos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinotérreos tales como hidrogenocarbonato de sodio; compuestos organometálicos, particularmente alquilos de metales alcalinos tales como metil-litio, butil-litio, fenil-litio; haluros de alquilmagnesio tales como cloruro de metilmagnesio y alcóxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinotérreos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, *terc*-butóxido de potasio y dimetoximagnesio, y adicionalmente más bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, triisopropilamina, *N*-metilpiperidina y piridina. Se prefieren especialmente hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y trietilamina. La reacción puede efectuarse adecuadamente en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio. La atmósfera inerte puede mantenerse usando gases inertes tales como N<sub>2</sub>, Ar o He, la duración de la reacción puede mantenerse en el intervalo de 1 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 6 horas. Si se desea, el compuesto resultante se convierte en una sal del mismo.

Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de preparación anterior de la presente invención pueden transformarse en otro compuesto de esta invención mediante modificaciones químicas adicionales usando reacciones bien conocidas tales como oxidación, reducción, protección, desprotección, reacción de transposición, halogenación, hidroxilación, alquilación, alquiltiolación, desmetilación, O-alquilación, O-acilación, N-alquilación, N-alquenilación, N-acilación, N-cianación, N-sulfonilación y reacción de acoplamiento usando metales de transición.

Si es necesario, puede llevarse a cabo una o más de las siguientes etapas:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- ii) retirar cualquier grupo protector; o
- iii) formar una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

El proceso (i) puede efectuarse usando procedimientos de interconversión convencionales tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleófila o electrófila e hidrólisis de éster o formación de enlace amida.

En el proceso (ii), pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y medios para su retirada en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Síntesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo tosilo), acilo (por ejemplo acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo bencilo), que pueden retirarse por hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético) o por reducción (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o retirada reductiva de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo, que puede retirarse mediante hidrólisis catalizada por base, o un grupo bencilo unido a resina en fase sólida, tal como un grupo 2,6-dimetoxibencilo unido a resina de Merrifield (ligador de Ellman), que puede retirarse mediante hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

En el proceso (iii), puede prepararse la halogenación, hidroxilación y/o alquilación de sales farmacéuticamente aceptables convencionalmente mediante reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado como se describe anteriormente con detalle.

5 Para usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, se formularán normalmente en una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica estándar.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículo farmacéuticamente aceptables. Por tanto, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

15 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón) o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

20 Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas masticables formulados de manera convencional.

30 Los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, incluyendo usar técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.

40 Los compuestos activos de la invención pueden formularse también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

45 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de pulverizador de aerosol a partir de un recipiente a presión o nebulizador o de una cápsula usando un inhalador o insuflador. En el caso de un aerosol a presión, con un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, y la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El medicamento para el envase a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo para una cápsula; preferiblemente debe estar en forma de polvo. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador que contienen una

50

mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

5 Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones designadas anteriormente (por ejemplo, migraña) en el ser humano adulto medio se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

10 Puede usarse una cantidad eficaz de compuesto de fórmula general (I) o sus derivados como se define anteriormente para producir un medicamento, junto con adyuvantes, vehículos y aditivos farmacéuticos convencionales.

15 Dicha terapia incluye múltiples posibilidades: por ejemplo, administrar dos compuestos compatibles simultáneamente en una sola forma farmacéutica, o administrar cada compuesto individualmente en una dosificación separada; o si es necesario, en el mismo intervalo de tiempo o separadamente para maximizar el efecto beneficioso o minimizar los efectos secundarios potenciales de los fármacos según los principios conocidos de farmacología.

20 La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la vía de administración, edad y peso del paciente, naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar y factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia en la presente memoria a una cantidad farmacológicamente eficaz de los compuestos de fórmula general (I) designa los factores anteriormente mencionados. Una dosis propuesta de compuestos activos de esta invención, para administración oral, parenteral, nasal o bucal a un ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones designadas anteriormente es de 0,1 a 200 mg de ingrediente activo por dosis unitaria, que podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

30 Con fines ilustrativos, el esquema de reacción representado en la presente memoria proporciona rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan en los esquemas y se discuten a continuación materiales y reactivos de partida específicos, pueden sustituirse por otros materiales de partida y reactivos, proporcionando una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la vista de esta divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

40 Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. Temperatura ambiente designa 25-30°C. Los espectros IR se tomaron usando KBr y en estado sólido. A menos que se indique otra cosa, todos los espectros de masas se llevaron a cabo usando condiciones ESI. Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se usó cloroformo deuterado (99,8% de D) como disolvente. Se usó TMS como patrón de referencia interno. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de partes por millón (δ). Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s= singlete, sa= singlete ancho, d= doblete, t= triplete, c= cuadruplete, qui= quintuplete, h= heptuplete, dd= doble doblete, dt= doble triplete, tt= tripletes de triplete, m= multiplete. Cromatografía designa cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200 y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida).

50 Los compuestos novedosos de la presente invención se prepararon según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente por los siguientes procedimientos específicos. Los compuestos

más preferidos de la invención son cualquiera o todos de los expuestos específicamente en estos ejemplos. Sin embargo, no ha de considerarse que estos compuestos formen el único género que se considera la invención, y cualquier combinación de los compuestos o sus restos puede formar por sí sola un género. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente detalles de la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

### **Ejemplo 1: Preparación de 5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol**

#### *Etapas (i): Preparación de (3-metil-4-nitrofenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona*

Se dispuso ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (5,525 mmol, 1,0 g) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml unido a un condensador y dotado de un tubo de desecación. Se añadió a esto cloruro de tionilo (6,07 mmol, 0,735 g) y 1,2-dicloroetano (5 ml) y se calentó a reflujo la solución durante un periodo de 3 horas. Se añadió esta mezcla de reacción a otro matraz de 100 ml que contenía una solución de *N*-metilpiperazina (16,57 mmol, 1,66 g) en 10 ml de 1,2-dicloroetano, que se mantiene a una temperatura menor de 5°C. Se agitó entonces la mezcla de reacción durante 0,5 h a 25°C. Después de la terminación de la reacción, se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de agua. Se separó la fase de 1,2-dicloroetano, se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida, obteniéndose una masa de jarabe espesa. Se usó esta masa de jarabe espesa para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

#### *Etapas (ii): Preparación de (4-metilpiperazin-1-il)-[4-nitro-3-(2-(pirrolidin-1-il)vinil]fenil]metanona*

Se dispuso (3-metil-4-nitrofenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (3,8022 mmol, 10 g) (obtenido en la etapa (i)) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml unido a un condensador en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a esto 3 ml de dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (5,7033 mmol) y pirrolidina (5,7033 mmol) y se calentó a reflujo durante un periodo de 6 horas. Después de la terminación de la reacción, se vertió la mezcla de reacción sobre 20 g de agua con hielo, se alcalinizó con solución de NaOH al 20% (pH 10) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lavaron entonces los extractos combinados de acetato de etilo con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida, obteniéndose una masa de jarabe espesa. Se usó esta masa de jarabe espesa para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

#### *Etapas (iii): Preparación de (1H-indol-5-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona*

Se dispuso (4-metilpiperazin-1-il)-[4-nitro-3-(2-pirrolidin-1-ilvinil]fenil]metanona (2,907 mmol, 1,0 g) (obtenida de la etapa (ii)) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml dotado de un condensador en atmósfera de nitrógeno. Se añadió a esto THF (7 ml), seguido de níquel Raney (Ni-Ra) (0,1 g). Se añadió hidrato de hidrazina (14,54 mmol, 0,73 g) a la mezcla de reacción anterior de tal modo que la mezcla de reacción empezara a calentarse a reflujo. Se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo adicionalmente durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, se retiró el Ni-Ra por filtración, se separaron por destilación THF y metanol y se diluyó el concentrado con agua (20 ml), se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio al 20% a pH 10 y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lavaron entonces los extractos combinados de acetato de etilo con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida, obteniéndose una masa de jarabe espesa. Se purificó esta masa de jarabe espesa sobre una columna de gel de sílice, siendo el eluyente acetato de etilo y trietilamina (0,2 a 1,0%).

#### *Etapas (iv): Preparación de 5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol*

Se dispuso hidruro de litio y aluminio (2,4691 mmol, 0,0938 g) en un matraz de fondo

redondo de dos bocas de 25 ml dotado de condensador en atmósfera de nitrógeno. Se añadió a esto (1*H*-indol-5-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (2,0576 mmol, 0,5 g) (obtenida de la etapa (iii)) disuelta en 5 ml de THF y se calentó a reflujo la masa durante un periodo de 2 horas. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción a 25°C y se inactivó mediante la adición lenta de agua enfriada con hielo, para descomponer el exceso de LAH. Se retiró el precipitado resultante de hidróxido de aluminio mediante filtración sobre Hyflow. Se separó el THF por destilación de esta emulsión y se diluyó el concentrado con agua (20 ml), se alcalinizó con una solución de hidróxido de sodio al 20% a pH 10 y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron entonces los extractos combinados de acetato de etilo con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida, obteniéndose una masa de jarabe espesa. Se purificó este compuesto de jarabe sobre una columna de gel de sílice, siendo el eluyente acetato de etilo y trietilamina (0,2 a 1,0%).

**Ejemplo 2: Preparación de diclorhidrato de 1-bencenosulfonil-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol**

Se disolvió 5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol (0,8733 mmol, 0,2 g) (obtenido del ejemplo 1) en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se añadió entonces lentamente la solución anterior a un matraz de 25 ml que contenía una suspensión de hidruro de sodio (1,31 mmol, 31,4 mg) en 1 ml de DMF en atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó entonces la mezcla de reacción durante un periodo de 1 hora a 25°C. Se añadió lentamente a esta solución bien agitada cloruro de bencenosulfonilo (1,31 mmol, 0,2312 g) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante un periodo de 2 horas. Después de la terminación de la reacción, se vertió la mezcla de reacción sobre 20 g de mezcla de agua con hielo con agitación y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron entonces los extractos combinados de acetato de etilo con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida, obteniéndose una masa de jarabe espesa que se purificó sobre columna de gel de sílice, siendo el eluyente acetato de etilo y trietilamina (0,2 a 1,0%). Se convirtió este material en la sal diclorhidrato en disolvente dietiléter.

Intervalo de fusión: 266-270,5°C.

Espectros IR (cm<sup>-1</sup>): 3474, 2920, 2417, 1632, 1370, 1182;

Masa (m/z): 370,4 (M+H)<sup>+</sup>;

RMN-<sup>1</sup>H (ppm): 2,94 (3H, s), 3,35-3,48 (8H, s a), 4,36 (2H, s), 6,79-6,80 (1H, d, J= 3,74 Hz), 7,47-7,52 (3H, m), 7,54-7,62 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,78-7,79 (1H, d, J= 3,67 Hz), 7,95-7,97 (2H, m), 8,07-8,09 (1H, d, J= 8,6 Hz).

**Ejemplo 3:**

Los siguientes compuestos (2-34) se prepararon siguiendo el procedimiento como se describe en el ejemplo 2, con algunas variaciones no críticas.

2.	1-(4-Metilbencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	<p>Espectros IR (<math>\text{cm}^{-1}</math>): 2962, 2796, 1596, 1371, 1173;</p> <p>Masa (<math>m/z</math>): 384,2 (<math>M + H</math>)<sup>+</sup>;</p> <p>RMN-<sup>1</sup>H (ppm): 2,27 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,43-2,49 (8H, sa), 3,54 (2H, s), 6,60 (1H, d, <math>J = 3,43</math>), 7,20-7,22 (2H, d, <math>J = 8,33</math>), 7,25-7,28 (1H, dd, <math>J = 8,1, 1,49</math> Hz), 7,45 (1H, d, <math>J = 0,68</math> Hz), 7,53 (1H, d, <math>J = 3,64</math>), 7,74-7,77 (2H, dd, <math>J = 8,37, 1,58</math>), 7,89-7,91 (1H, d, <math>J = 8,44</math>).</p>
3.	1-(4-Fluorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	<p>Espectros IR (<math>\text{cm}^{-1}</math>): 3131, 2966, 2794, 1586, 1376, 1183;</p> <p>Masa (<math>m/z</math>): 388,2 (<math>M + H</math>)<sup>+</sup>;</p> <p>RMN-<sup>1</sup>H (ppm): 2,27 (3H, s), 2,44-2,45 (8H, s a), 3,55 (2H, s), 6,62-6,63 (1H, d, <math>J = 3,44</math>), 7,08-7,12 (2H, m), 7,27-7,30 (1H, dd, <math>J = 8,48, 1,38</math> Hz), 7,47 (1H, d, <math>J = 0,70</math> Hz), 7,51-7,52 (1H, d, <math>J = 3,68</math>), 7,88-7,91 (3H, m).</p>
4.	1-(4-Metoxibencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	<p>Espectros de IR (<math>\text{cm}^{-1}</math>): 3102, 2961, 2798, 1595, 1368, 1141;</p> <p>Masa (<math>m/z</math>): 400,2 (<math>M + H</math>)<sup>+</sup>;</p> <p>RMN-<sup>1</sup>H (ppm): 2,27 (3H, s), 2,44-2,45 (8H, s a), 3,55 (2H, s), 3,79 (3H, s), 6,59-6,60 (1H, d, <math>J = 3,59</math>), 6,87-6,90 (2H, d, <math>J = 9,02</math>), 7,26-7,28 (1H, dd, <math>J = 8,46, 1,48</math> Hz), 7,45 (1H, s), 7,52-7,53 (1H, d, <math>J = 3,66</math>), 7,81-7,84 (2H, d, <math>J = 8,96</math>), 7,89-7,91 (1H, d, <math>J = 8,50</math>).</p>
5.	1-[4-(1-Metiletil)bencenosulfonil]-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	<p>Espectros IR (<math>\text{cm}^{-1}</math>): 2963, 2936, 2794, 1596, 1372, 1174;</p> <p>Masa (<math>m/z</math>): 412,5 (<math>M + H</math>)<sup>+</sup>;</p> <p>RMN-<sup>1</sup>H (ppm): 1,18-1,19 (6H, d, <math>J = 6,84</math> Hz), 2,27 (3H, s), 2,43-2,45 (8H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 3,55 (2H, s), 6,60-6,609 (1H, d, <math>J = 3,48</math>), 7,26-7,29 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,54-7,55 (1H, d, <math>J = 3,68</math> Hz), 7,78-7,81 (2H, m), 7,91-7,94 (1H, d, <math>J = 8,52</math>).</p>

6.	Diclorhidrato de 1-(4-clorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 265-269°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3445, 2979, 2333, 1584, 1371, 1183; Masa (m/z): 418,5, 420,5 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,15-1,28 (3H, t), 3,02-3,26 (8H, s a), 3,44 (2H, c), 4,39 (2H, s), 6,90-6,91 (1H, d, J= 3,24 Hz), 7,56 (1H, s), 7,67-7,69 (2H, d, J= 8,56 Hz), 7,89-7,90 (1H, d, J= 3,0 Hz), 7,96-7,98 (2H, d, J= 8,36 Hz), 8,03-8,05 (2H, d, J= 8,48 Hz), 11,56 (2H, s a).
7.	Diclorhidrato de 1-(4-fluorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 265-270°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3444, 2983; 2427, 1588, 1377, 1181; Masa (m/z): 402,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,18-1,22 (3H, t, J= 7,28), 3,16-3,21 (2H, c, J= 7,28 Hz), 3,45 (8H, s a), 4,36 (2H, s), 6,76-6,77 (1H, d, J= 3,64 Hz), 7,10-7,40 (2H, m), 7,32-7,34 (1H, dd, J= 8,56 Hz), 7,63 (1H, s), 7,68-7,69 (1H, d, J= 3,68 Hz), 7,88-7,95 (3H, m).
8.	Diclorhidrato de 1-[4-{1-metiletil}bencenosulfonil]-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 258-261°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3421, 2962, 2429, 1594, 1370, 1174; Masa (m/z): 426,4 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 0,90-0,91 (6H, d, J = 6,91 Hz), 1,18-1,22 (3H, t, J= 7,32 Hz), 2,64-2,71 (1H, m), 3,15-3,20 (2H, c, J= 7,3 Hz), 3,24-3,43 (8H, s a), 4,34 (2H, s), 6,73-6,74 (1H, d, J= 3,67 Hz), 7,13-7,15 (2H, d, J= 8,46 Hz), 7,31-7,33 (1H, dd, J= 8,54, 1,35 Hz), 7,60 (1H, s), 7,65-7,69 (3H, d, J= 8,52), 7,92-7,94 (1H, d, J= 8,55 Hz).

9.	Diclorhidrato de 1-(4-metoxibencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 254-258°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3419, 2982, 2423, 1593, 1371, 1166; Masa (m/z): 414,4 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,18-1,24 (3H, t, J= 7,28 Hz), 3,17-3,22 (2H, c, J= 7,28 Hz), 3,51 (11H, s a), 4,39 (2H, s), 6,55-6,58 (2H, m), 6,70-6,71 (1H, d, J= 3,68), 7,32-7,35 (1H, dd, J= 8,52, 0,9 Hz), 7,54-7,56 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,86-7,88 (1H, d, J= 8,6).
10.	Diclorhidrato de 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 271-274,5°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3444, 2978, 2344, 1605, 1378, 1181; Masa (m/z): 420,5 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,18-1,22 (3H, t, J= 7,33 Hz), 3,15-3,21 (2H, c, J= 7,32 Hz), 3,43 (8H, s a), 4,35 (2H, s), 6,76-6,77 (2H, d, J= 3,74 Hz), 6,96-6,97 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, dd, J= 8,61, 1,61 Hz), 7,66 (1H, d, J= 1,19 Hz), 7,70-7,71 (1H, m), 7,80-7,81 (1H, d, J= 8,56 Hz), 8,10-8,11 (1H, m).
11.	Diclorhidrato de 1-(4-bromobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 264,5-267°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3427, 2977, 2344, 1573, 1371, 1131; Masa (m/z): 462,4, 464,4 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,19-1,23 (3H, t, J= 7,30), 3,16-3,21 (2H, c, J= 7,33 Hz), 3,43 (8H, s a), 4,35 (2H, s), 6,77-6,78 (1H, d, J= 3,68 Hz), 7,33-7,35 (1H, dd, J= 8,58, 1,5 Hz), 7,51-7,53 (2H, d, J= 8,67 Hz), 7,63 (1H, s), 7,67-7,70 (3H, m), 7,92-7,94 (1H, d, J = 8,5 Hz).

12.	Diclorhidrato de 1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 265-270°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3445, 2978, 2432, 1610, 1376, 1182; Masa (m/z): 452,4 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,19-1,23 (3H, t, J= 7,31), 3,16-3,22 (2H, c, J= 7,30 Hz), 3,43 (8H, s a), 4,36 (2H, s), 6,77-6,78 (1H, d, J= 3,68 Hz), 7,33-7,36 (1H, dd, J= 8,50, 0,9 Hz), 7,56-7,63 (2H, m), 7,70-7,71 (1H, d, J= 3,72 Hz), 7,83-7,85 (1H, d, J= 7,88 Hz), 7,96-7,98 (1H, d, J= 8,57 Hz), 8,06-8,08 (1H, d, 8,06 Hz), 8,20 (1H, s).
13.	Diclorhidrato de 1-(4-metilbencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 263-267°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3447, 2983, 2435, 1630, 1372, 1175; Masa (m/z): 398,4 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,18-1,23 (3H, t, J= 7,29), 2,16 (3H, s), 3,15-3,21 (2H, c, J= 7,30 Hz), 3,44 (8H, s a), 4,35 (2H, s), 6,74-6,75 (1H, d, J= 3,68 Hz), 7,16-7,18 (2H, d, J= 8,33 Hz), 7,30-7,33 (1H, dd, J= 8,57, 1,62 Hz), 7,62 (1H, d, J= 1,22 Hz), 7,67-7,70 (3H, m), 7,91-7,93 (1H, d, J= 8,54 Hz).
14.	Diclorhidrato de 1-(2,3-diclorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 273,5-277°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3444, 2984, 2437, 1626, 1377, 1179; Masa (m/z): 452,4, 454,4 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,18-1,22 (3H, t, J= 7,33 Hz), 3,15-3,21 (2H, c, J= 7,29 Hz), 3,44 (8H, s a), 4,35 (2H, s), 6,75-6,76 (1H, d, J= 3,71 Hz), 7,22-7,25 (1H, dd, J= 1,08, 8,56 Hz), 7,42-7,44 (1H, dt, J= 8,15 Hz), 7,60-7,62 (1H, d, J= 8,58 Hz), 7,67 (1H, s), 7,70-7,72 (1H, dd, J= 0,76, 8,04 Hz), 7,79-7,80 (1H, d, 3,76 Hz), 8,10-8,13 (1H, dd, J= 1,0, 7,99 Hz).

15.	Diclorhidrato de 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 255,5-259°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3422, 2984, 2437, 1628, 1374, 1179; Masa (m/z): 462,3, 464,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,18-1,22 (3H, t, J= 7,34 Hz), 3,15-3,20 (2H, c, J= 7,35 Hz), 3,44 (8H, s a), 4,35 (2H, s), 6,75-6,76 (1H, d, J= 3,64 Hz), 7,23 (1H, d, J= 1,64 Hz), 7,44 (1H, d, J= 1,69 Hz), 7,50-7,51 (1H, d, J= 1,18 Hz), 7,58-7,60 (1H, d, J= 8,6 Hz), 7,64-7,65 (1H, dd, J= 1,19 Hz), 7,68 (1H, d, J= 1,28 Hz), 7,84-7,85 (1H, d, 3,80 Hz), 8,164-8,168 (1H, dd, J= 7,93, 1,68 Hz).
16.	Diclorhidrato de 1-(4-clorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-bromo-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 231-235°C. Espectro IR (cm <sup>-1</sup> ): 3411, 2977, 2442, 1620, 1381, 1183; Masa (m/z): 496,2, 498,2 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,34-1,38 (3H, t, J= 7,24 Hz), 3,34-3,35 (2H, c), 3,45-3,48 (8H, s a), 4,52 (2H, s), 7,55-7,59 (2H, d, J= 8,73 Hz), 7,64-7,67 (1H, dd, J= 1,5, 8,50 Hz), 7,78 (1H, s), 8,00-8,02 (3H, m), 8,12-8,14 (1H, d, J= 8,56 Hz).
17.	Diclorhidrato de 1-bencenosulfonil-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 266-270,5°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3429, 2982, 2424, 1582, 1374, 1176; Masa (m/z): 384,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,13-1,21 (3H, t, J= 7,1 Hz), 3,11-3,47 (10H, m), 3,56 (2H, s), 6,88-6,89 (1H, d, J= 3,5 Hz), 7,51 (1H, s), 7,58-7,62 (2H, m), 7,68-7,70 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,89-7,90 (1H, d, J= 3,47 Hz), 7,97-7,99 (1H, d, J= 8,48 Hz), 8,02-8,03 (2H, m).
18.	1-(2,4-Difluorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3105, 2930, 2794, 1602, 1379, 1181; Masa (m/z): 406 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,37 (3H, s), 2,57 (8H, s a), 3,59 (2H, s), 6,64 (1H, d, J= 3,37), 6,82-6,88 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,22-7,25 (1H, dd, J= 8,52, 1,48 Hz), 7,49 (1H, s), 7,60-7,61 (1H, dd, J= 3,25, 3,6 Hz), 7,73-7,75 (1H, d, J= 8,52 Hz), 8,08-8,12 (1H, m).

19.	1-(2-Cloro-5-trifluorometilbencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 2935, 2808, 1606, 1324, 1144; Masa (m/z): 472,3, 474,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,37 (3H, s), 2,40 (8H, s a), 3,58 (2H, s), 6,65 (1H, d, J= 3,36), 7,22-7,25 (1H, dd, J= 8,56, 1,48 Hz), 7,51 (1H, s), 7,51-7,52 (1H, d, J= 3,84 Hz), 7,57-7,59 (1H, d, J= 8,48 Hz), 7,70-7,71 (1H, dd, J= 3,68 Hz), 7,74-7,76 (1H, dd, J= 8,32, 1,8 Hz), 8,46 (1H, d, J= 1,8 Hz).
20.	1-(2-Bromobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3429, 2931, 2805, 2786, 1572, 1369, 1174; Masa (m/z): 448,3, 450,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,28 (3H, s), 2,44 (8H, s a), 3,55 (2H, s), 6,62-6,63 (1H, d, J= 3,76), 7,20-7,21 (1H, dd, J= 1,4 Hz), 7,40 (1H, dt, J= 1,64 Hz), 7,47-7,48 (1H, dt, J= 1,0 Hz), 7,51 (1H, s), 7,57-7,59 (1H, d, J= 8,52 Hz), 7,66-7,68 (1H, dd, J= 7,88, 1,16 Hz), 7,75-7,76 (1H, d, J= 3,76 Hz), 8,09-8,11 (1H, dd, J= 7,92, 1,8 Hz).
21.	1-(2,3-Diclorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3391, 2933, 2800, 1459, 1375, 1177; Masa (m/z): 438, 440, 442 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,33 (3H, s), 2,53 (8H, s a), 3,57 (2H, s), 6,64-6,65 (1H, d, J= 4,04), 7,214 (1H, dd, J= 1,4 Hz), 7,37-7,41 (1H, d, J= 8,08 Hz), 7,51 (1H, s), 7,56-7,58 (1H, d, J= 8,44 Hz), 7,66-7,67 (1H, dd, J= 8,16, 1,4 Hz), 7,68-7,69 (1H, d, J= 3,68 Hz), 8,06-8,08 (1H, dd, J= 8,12, 1,6 Hz).
22.	1-(4-Clorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3123, 2928, 2796, 1582, 1376, 1172; Masa (m/z): 404, 406 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,24 (3H, s), 2,4 (8H, s a), 3,56 (2H, s), 6,63-6,65 (1H, d, J= 0,6 Hz), 7,27-7,30 (1H, dd, J= 8,52, 1,4 Hz), 7,39-7,41 (2H, d, J= 7,04 Hz), 7,47 (1H, s), 7,50-7,51 (1H, d, J= 3,64 Hz), 7,80-7,82 (2H, d, J= 8,72 Hz), 7,88-7,90 (1H, d, J= 8,44 Hz).

23.	Diclorhidrato de 1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3435, 2979, 2510, 1609, 1374, 1182; Masa (m/z): 438 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,76 (3H, s), 3,35 (8H, s a), 4,38 (2H, s), 6,93 (1H, d, J= 3,48 Hz), 7,59 (1H, s a), 7,83-7,87 (2H, m), 8,01-8,06 (2H, m), 8,10-8,12 (1H, m), 8,36-8,41 (2H, m), 11,8 (2H, s a).
24.	1-(4-Clorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 139,2-140,4°C. Espectros IR(cm <sup>-1</sup> ): 3145, 2938, 2796, 1579, 1382, 1183; Masa (m/z): 438,3, 440,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,37 (3H, s), 2,42 (8H, s a), 3,60 (2H, s), 7,35-7,37 (1H, dd, J= 8,6, 1,49 Hz), 7,41-7,44 (2H, d, J= 8,72 Hz), 7,48 (1H, d, J= 0,66 Hz), 7,51 (1H, s), 7,80-7,82 (2H, d, J= 8,72 Hz), 7,89-7,91 (1H, d, J= 8,56 Hz).
25.	1-(4-Fluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 118,8-120,1°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3145, 2942, 2833, 1587, 1379, 1182; Masa (m/z): 422,3, 424,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,39 (3H, s), 2,44 (8H, s a), 3,61 (2H, s), 7,11-7,15 (2H, m), 7,34-7,37 (1H, dd, J= 8,51, 1,34 Hz), 7,48 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,89-7,92 (3H, m).
26.	Diclorhidrato de 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 251,85-253°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3437, 3150, 2985, 2346, 1600, 1383, 1182; Masa (m/z): 440,4, 442 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,85 (3H, s), 3,42 (8H, s a), 4,36 (2H, s), 6,93-6,94 (1H, m), 6,95-6,98 (1H, m), 7,34-7,37 (1H, dd, J= 8,64, 1,48 Hz), 7,62 (1H, d, J= 1,024 Hz), 7,75-7,76 (1H, d, J= 1,92 Hz), 7,79-7,82 (1H, d, J= 8,6 Hz), 8,05-8,08 (1H, m).

27.	Diclorhidrato de 1-(2-cloro-5-trifluorometilbencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 287-290°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3435, 3166, 2979, 2311, 1604, 1372, 1177; Masa (m/z): 506,3, 508,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,84 (3H, s), 3,37 (8H, s a), 4,32 (2H, s), 7,31-7,33 (1H, dd, J= 8,6, 1,59 Hz), 7,62-7,60 (1H, d, J= 8,35 Hz), 7,65 (1H, d, J= 1,18 Hz), 7,67-7,69 (1H, d, J= 8,62 Hz), 7,84-7,87 (1H, dd, J= 8,37, 1,74 Hz), 7,91 (1H, s), 8,56 (1H, d, J= 1,72 Hz).
28.	1-(4-Fluorobencenosulfonil)-4-isopropoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 3105, 2935, 2796, 1591, 1458, 1376, 1185; Masa (m/z): 446,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,29-1,30 (6H, d), 2,26 (3H, s), 2,3-2,6 (8H, s a), 3,6 (2H, s), 4,44-4,50 (1H, m), 6,69-6,7 (1H, d, J= 3,72 Hz), 7,1-7,14 (2H, m), 7,34-7,36 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,45-7,46 (1H, d, J= 3,672 Hz), 7,62-7,64 (1H, d, J= 8,46 Hz), 7,88-7,92 (2H, m).
29.	1-[4-(1-Metiletil)bencenosulfonil]-4-isopropoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 2966, 1596, 1458, 1372, 1182; Masa (m/z): 470,4 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,19-1,21 (6H, d), 1,29-1,31 (6H, d), 2,27 (3H, s), 2,34-2,6 (8H, s a), 2,9 (1H, m), 3,6 (2H, s), 4,47-4,5 (1H, m), 6,67-6,68 (1H, d, J= 4,08 Hz), 7,27-7,29 (2H, m), 7,32-7,34 (1H, d, J= 8,52 Hz), 7,47-7,48 (1H, d, J= 3,68 Hz), 7,65-7,67 (1H, d, J= 8,32 Hz), 7,78-7,8 (2H, m).
30.	Diclorhidrato de 1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(piperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 254-259,6°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3425, 1585, 1381, 1273, 1180, 840, 574; Masa (m/z): 408,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 3,35 (8H, s a), 4,32 (2H, s), 7,46-7,50 (2H, m), 7,73-7,75 (1H, d, J= 8,34 Hz), 7,92 (1H, s), 8,05-8,07 (1H, d, J= 8,59 Hz), 8,18-8,21 (2H, m), 8,25 (1H, s), 9,71 (2H, s), 12,05 (1H, s a).

31.	Diclorhidrato de 1-(2-bromobenzenosulfonil)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 264,2-266,9°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3415, 1373, 1274, 1178, 588; Masa (m/z): 434,3, 436,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 3,32 (8H, s a), 4,27 (2H, s), 6,64-6,65 (1H, d, J = 3,75 Hz), 7,11-7,13 (1H, dd, J= 8,57, 1,62 Hz), 7,29-7,33 (1H, dt, J= 7,76, 1,65 Hz), 7,37-7,41 (1H, dt, J= 7,63, 1,22 Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,57-7,58 (1H, d, J= 1,21 Hz), 7,72 (1H, d, J= 3,76 Hz), 8,02-8,04 (1H, dd, J= 7,98, 1,6 Hz).
32.	Diclorhidrato de 1-(2,4-difluorobenzenosulfonil)-3-cloro-5-(piperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 241,5-246,1°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3446, 1600, 1433, 1384, 1274, 1182, 586; Masa (m/z): 426,2, 428,2 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 3,38 (8H, s a), 4,34 (2H, s), 6,94-7,07 (2H, m), 7,36-7,38 (1H, d, J= 8,45 Hz), 7,64 (1H, s), 7,79-7,84 (2H, m), 8,05-8,11 (1H, m).
33.	Diclorhidrato de 1-(benzenosulfonil)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 250,4-256,2°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3421, 1448, 1371, 1274, 1176, 1132, 580; Masa (m/z): 356,4 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 3,28 (8H, s a), 4,21 (2H, s), 6,64 (1H, d, J= 4,08 Hz), 7,20-7,23 (1H, dd, J= 8,59, 1,57 Hz), 7,27-7,31 (2H, m), 7,39-7,43 (1H, m), 7,50-7,51 (1H, d, J= 1,05 Hz), 7,61 (1H, d, 3,71 Hz); 7,72-7,74 (2H, m), 7,82-7,84 (1H, d, J= 8,54).
34.	Diclorhidrato de 1-[4-(1-metiletil)benzenosulfonil]-5-(piperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol	Intervalo de fusión: 250-254°C. Espectros IR (cm <sup>-1</sup> ): 3427, 1462, 1371, 1276, 1170, 1132, 590; Masa (m/z): 398,3 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 0,77-0,79 (6H, d, 6,89 Hz); 2,52-2,55 (1H, sept), 3,33 (8H, s a), 4,27 (2H, s), 6,63-6,64 (1H, d, J = 3,66 Hz), 6,97-6,99 (2H, d, J= 8,62 Hz), 7,23-7,25 (1H, d, J= 8,6 Hz), 7,52-7,55 (4H, m), 7,82-7,84 (1H, d, J= 8,56 Hz).

**Ejemplo 4:**

Los siguientes compuestos (35-40) pueden prepararse por un experto en la técnica siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

35.	1-(3-Clorobencenosulfonil)-5-(2,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol
36.	2-Cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-metilbencenosulfonil)-1 <i>H</i> -indol
37.	2-Metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-metilbencenosulfonil)-1 <i>H</i> -indol
38.	1-(3-Clorobencenosulfonil)-3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol
39.	5-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(4-metilbencenosulfonil)-6-trifluorometil-1 <i>H</i> -indol
40.	1-(3-Clorobencenosulfonil)-7-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol

5 **Ejemplo 5: Medida de ingesta de alimento (modelo de comportamiento)**

Se usaron ratas Wistar macho (120-140 g) obtenidas del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). Se determinó entonces el efecto crónico de los compuestos de fórmula general (I) sobre la ingesta de alimento en ratas bien alimentadas como sigue.

10 Se albergaron las ratas en jaulas hábitat individuales durante 28 días. Durante este periodo, se dosificó a las ratas por vía oral o i.p. una composición que comprendía un compuesto de fórmula (I) o una composición correspondiente (vehículo) sin dicho compuesto (grupo de control) una vez al día. Se proporciona a la rata alimento y agua a voluntad.

15 Los días 0, 1, 7, 14, 21 y 28, se dejaron a las ratas las cantidades prepesadas de alimento. Se midieron la ingesta de alimento y la ganancia de peso rutinariamente. Se da a conocer también un procedimiento de ingestión de alimento en la bibliografía (Kask *et al.*, European Journal of Pharmacology, 414, 2001, 215-224 y Turnbull *et al.*, Diabetes, vol 51, agosto de 2002, y algunas modificaciones propias). Las partes respectivas de las descripciones se incorporan a la presente como referencia y forman parte de la divulgación.

20 Algunos compuestos representativos han mostrado una reducción estadísticamente significativa de la ingesta de alimento, cuando se realiza de la manera anterior, a dosis de 10 mg/kg o 30 mg/kg o ambas.

**Ejemplo 6. Comprimido que comprende un compuesto de fórmula (I)**

Compuesto según el ejemplo 2	5 mg
Lactosa	60 mg
Celulosa cristalina	25 mg
Povidona K90	5 mg
Almidón pregelatinizado	3 mg
Dióxido de silicio coloidal	1 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Peso total por comprimido	100 mg

Se combinaron los ingredientes y se granularon usando un disolvente tal como metanol. Se secó entonces la formulación y se conformó en comprimidos (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimidos apropiada.

**Ejemplo 7: Composición para administración oral**

5

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a una dosificación diaria total.

**Ejemplo 8: Formulación oral líquida**

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metilparabén	0,15 g
Propilparabén	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 g
Colorante	0,5 g
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

10

Se mezclaron los ingredientes formando una suspensión para administración oral.

**Ejemplo 9: Formulación parenteral**

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	c.s. hasta isotonicidad
Agua para inyecciones	100 ml

Se disolvió el ingrediente activo en una porción de agua para inyecciones. Se añadió entonces una cantidad suficiente de cloruro de sodio con agitación para hacer isotónica la solución. Se completó la solución hasta el peso con el resto del agua para inyecciones, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 µm y se envasó en condiciones estériles.

5 **Ejemplo 10: Formulación de supositorio**

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Se fundieron conjuntamente los ingredientes, se mezclaron en un baño de vapor y se vertieron en moldes que contenían 2,5 g de peso total.

**Ejemplo 11: Formulación tópica**

Ingredientes	Gramos
Ingrediente activo	0,2-2 g
Span 60	2 g
Tween 60	2 g
Aceite mineral	5 g
Vaselina	10 g
Metilparabén	0,15 g
Propilparabén	0,05 g
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01 g
Agua	100 ml

10

Se combinaron todos los ingredientes, excepto el agua, y se calentaron aproximadamente a 60°C con agitación. Se añadió entonces una cantidad suficiente de agua aproximadamente a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y se añadió entonces agua en c.s. hasta aproximadamente 100 g.

15 **Ejemplo 12: Modelo operativo de reconocimiento de objetos**

Se estimaron las propiedades potenciadoras de la cognición de los compuestos de esta invención usando un modelo de cognición animal: el modelo operativo de reconocimiento de objetos.

20 Se usaron ratas Wistar macho (230-280 g) obtenidas del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animales experimentales. Se albergaron cuatro animales en cada jaula. Se mantuvieron los animales con un 20% de privación de alimento un día antes, se les administró agua a voluntad a lo largo del experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se habituaron también las ratas a escenarios individuales durante 1 hora en ausencia de objetos.

Un grupo de 12 ratas recibió vehículo (1 ml/kg) por vía oral y otro conjunto de animales recibió compuesto de fórmula (I) por vía oral o i.p. una hora antes del ensayo de familiarización (T1) y de elección (T2).

5 Se llevó a cabo el experimento en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm hecho de acrílico. En la fase de familiarización (T1), se situaron individualmente las ratas durante 3 minutos en el campo abierto, en el que se colocaron dos objetos idénticos (botellas de plástico, 12,5 cm de altura x 5,5 cm de diámetro) cubiertos solo con cinta adhesiva amarilla (a1 y a2) en dos esquinas adyacentes, a 10 cm de las paredes. Después de 24 horas del ensayo (T1) para prueba de memoria a largo plazo, se situaron las mismas ratas en el mismo escenario en que se situaron en el ensayo T1. Se permitió a las ratas de fase de elección (T2) explorar el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un objeto novedoso (b) (botella de vidrio de color ámbar, 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentaban texturas, colores y tamaños similares. Durante el ensayo T1 y T2, se registraron separadamente con un cronómetro las exploraciones de cada objeto (definidas como olfatear, 10 lamer, masticar o mover las vibrisas dirigiendo la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm). Sentarse en un objeto no fue considerado como actividad exploratoria, sin embargo raramente se observó. T1 es el tiempo total consumido explorando objetos familiares (a1 + a2). T2 es el tiempo total consumido explorando el objeto familiar y el objeto novedoso (a3+b).

Se efectuó la prueba de reconocimiento de objetos como se describe por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, "A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioral data", Behav. Brain Res., 31, 47-59.

Algunos compuestos representativos han mostrado efectos positivos, indicando un reconocimiento de objetos novedosos aumentado, a saber, un tiempo de exploración aumentado con objetos novedosos y un mayor índice de discriminación.

### 25 **Ejemplo 13: Inducción de masticación/bostezo/estiramiento por antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> R**

Se usaron ratas Wistar macho de 200-250 g de peso. Se administró a las ratas inyecciones de vehículo y se situaron en cámaras transparentes individuales durante 1 hora cada día durante 2 días antes del día de ensayo, para habituarlas a las cámaras de observación y al procedimiento de ensayo. El día del ensayo, se situaron las ratas en las cámaras de observación inmediatamente después de la administración de fármaco y se observaron continuamente los comportamientos de bostezo, estiramiento y masticación de 60 a 30 90 minutos después de las inyecciones de fármaco o vehículo. 60 minutos antes de la administración del fármaco, se administró fisostigmina 0,1 mg/kg i.p a todos los animales. Se registró el número medio de bostezos, estiramientos y movimientos de masticación en vacío durante los 40 minutos de periodo de observación.

Referencia: (A) King M. V., Sleight A., J., Woolley M. L. y *et. al*, Neuropharmacology, 2004, 47, 195-204. (B) Bentley J. C, Bourson A., Boess F. G., Fone K. C. F., Marsden C. A., Petit N., Sleight A. J., British Journal of Pharmacology, 1999, 126 (7), 1537-1542).

### **Ejemplo 14: Laberinto de agua.**

40 El aparato de laberinto de agua consiste en una piscina circular (1,8 m de diámetro, 0,6 m de altura) construida con Perspex negro (TSE Systems, Alemania) llenada con agua (24 ± 2°C) y situada bajo una cámara de vídeo de ángulo amplio para seguir al animal. Se situó una plataforma de Perspex de 10 cm<sup>2</sup>, que se encuentra 1 cm por debajo de la superficie del agua, en el centro de uno de los cuatro cuadrantes imaginarios, que permaneció constante para 45 todas las ratas. El Perspex negro usado en la construcción del laberinto y la plataforma no ofrecían pistas dentro del laberinto para guiar el comportamiento de escape. En contraposición, la sala de adiestramiento ofrecía varias claras pistas visuales fuera del laberinto para ayudar a la formación del mapa espacial necesario para el aprendizaje de escape. Se empleó un sistema de seguimiento automatizado [Videomot 2 (5.51), TSE Systems, Alemania]. Este

programa analiza las imágenes de vídeo adquiridas a través de una cámara digital y una tarjeta de captación de imágenes que determinaron la longitud recorrida, velocidad de nado y número de entradas y duración del tiempo de nado consumido en cada cuadrante del laberinto de agua.

- 5 Referencia: (A) Yamada N., Hattoria A., Hayashi T., Nishikawa T., Fukuda H. et. Al., Pharmacology, Biochem. And Behaviour, 2004, 78, 787-791. (B) Linder M. D., Hodges D. B., Hogan J. B., Corsa J. A., et al. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 307 (2), 682-691.

### **Ejemplo 15: Aparato de evitación pasiva**

- 10 Se adiestraron los animales en un paradigma de evitación pasiva de luz-oscuridad por recorrido de ensayo único. El aparato de adiestramiento consistía en una cámara de 300 mm de longitud, 260 mm de anchura y 270 mm de altura, construida según diseños establecidos. La partes frontal y superior eran transparentes, permitiendo al experimentador observar el comportamiento del animal dentro del aparato. Se dividió la cámara en dos compartimentos, separados por un cierre central que contenía una pequeña abertura de 50 mm de anchura y 75 mm de altura fijada cerca de la parte frontal de la cámara. El compartimento más pequeño media 9 mm de anchura y contenía una fuente de iluminación de baja potencia (6 V). El compartimento mayor media 210 mm de anchura y no estaba iluminado. El suelo de este compartimento oscuro consistía en una rejilla de 16 barras horizontales de acero inoxidable que eran de 5 mm de diámetro y estaban espaciadas 12,5 mm. Un generador de corriente suministraba 0,75 mA al suelo de rejilla, que se alternaba cada 0,5 s por las 16 barras. Se calculó un intervalo de resistencia de 40-60  $\mu\Omega$  para un grupo de control de ratas y se calibró el aparato en consecuencia. Un circuito electrónico que detecta la resistencia del animal aseguraba un suministro de corriente exacto mediante la variación automática del voltaje con el cambio de resistencia.

#### Procedimiento experimental:

- Se llevó a cabo éste como se describe anteriormente (Fox *et al.*, 1995). Se usaron ratas Wistar macho de 200-230 g de peso. Se llevaron los animales al laboratorio 1 hora antes del experimento. El día del adiestramiento, se situaron los animales de cara a la parte trasera del compartimento iluminado del aparato. Se inició el contador una vez el animal ha girado completamente para enfrentarse a la parte frontal de la cámara. Se registró la latencia en entrar en la cámara oscura (habitualmente <20 segundos) y, después de haber entrado completamente en el compartimento oscuro, se administró al animal una descarga inevitable en las patas de 0,75 mA durante 3 segundos. Se devolvieron entonces los animales a sus jaulas hábitat. Entre cada sesión de adiestramiento, se limpiaron ambos compartimentos de la cámara para retirar cualquier señal olfatoria confusa. Se evaluó el recuerdo de este estímulo inhibitor 24 horas, 72 horas y 7 días después del adiestramiento devolviendo al animal a la cámara iluminada y registrando su latencia en entrar a la cámara oscura, se empleó un tiempo de criterio de 300 segundos.

- 40 Referencia: (A) Callahan P. M., Ilch C. P., Rowe N. B., Tehim A., Resumen 776.19.2004, Society for neuroscience, 2004. (B) Fox G. B., Connell A. W. U., Murphy K. J., Regan C. M., Journal of Neurochemistry, 1995, 65, 6, 2796-2799.

### **Ejemplo 16: Ensayo de unión a receptor 5-HT<sub>6</sub> humano**

Los compuestos pueden ensayarse según los siguientes procedimientos.

- 45 *Materiales y procedimientos:*

Fuente de receptor: recombinante humano expresado en células HEK293

Radioligando: [<sup>3</sup>H]LSD (60-80 Ci/mmol)

Concentración de ligando final - [1,5 nM]

Determinante no específico: mesilato de metiotepina - [0,1 µM]

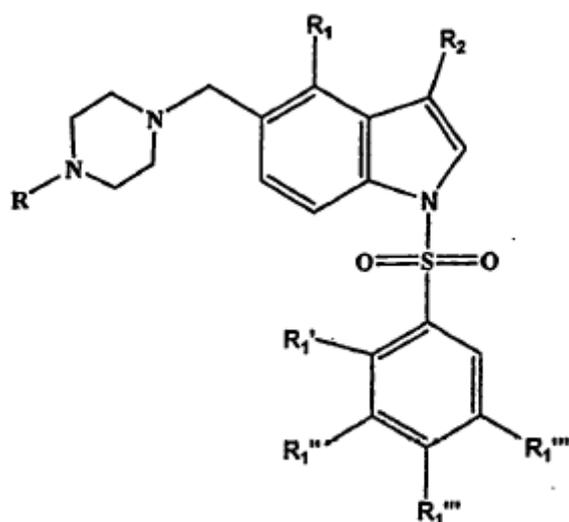
Compuesto de referencia: mesilato de metiotepina

Control positivo: mesilato de metiotepina

5 *Condiciones de incubación:*

Se llevaron a cabo las reacciones en Tris-HCl 50 µM (pH 7,4) que contenía MgCl<sub>2</sub> 10 µM, EDTA 0,5 durante 60 minutos a 37°C. Se terminó la reacción mediante una filtración a vacío rápido en filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radiactividad atrapada en los filtros y se comparó con los valores de control para valorar cualquier interacción del compuesto o compuestos de ensayo con el sitio de unión a serotonina 5-HT<sub>6</sub> clonado.

10



Nº ej.	Sal/base	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1'</sub>	R <sub>1''</sub>	R <sub>1'''</sub>	R <sub>1''''</sub>	Datos de unión a 5-HT <sub>6</sub> (h) Ki (nM)
1	di-HCl	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	3,83
3	-	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	F	H	14,6
5	-	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	Pr <sup>1</sup>	H	17,9
7	di-HCl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	F	H	3,21
8	di-HCl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	Pr <sup>1</sup>	H	5,81
10	di-HCl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	F	H	F	H	12,4
14	di-HCl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	Cl	H	H	5,52
15	di-HCl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Br	H	H	H	2,56
19	-	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	H	CF <sub>3</sub>	11,3
20	-	CH <sub>3</sub>	H	H	Br	H	H	H	8,3
21	-	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl	H	H	18
22	-	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	Cl	H	3,02
25	-	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	F	H	2,97

Nº ej.	Sal/base	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1'</sub>	R <sub>1''</sub>	R <sub>1'''</sub>	R <sub>1''''</sub>	Datos de unión a 5-HT <sub>6</sub> (h) Ki (nM)
26	di-HCl	CH <sub>3</sub>	H	Cl	F	H	F	H	3,36
27	di-HCl	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	H	CF <sub>3</sub>	4,16
28	-	CH <sub>3</sub>	OPr <sup>1</sup>	H	H	H	F	H	276
30	di-HCl	H	H	Cl	H	H	F	H	2,58
31	di-HCl	H	H	H	Br	H	H	H	7,77
32	di-HCl	H	H	Cl	F	H	F	H	5,77
33	di-HCl	H	H	H	H	H	H	H	2,52
34	di-HCl	H	H	H	H	H	Pr <sup>1</sup>	H	14,9

Referencia bibliográfica: Monsma F. J. Jr., *et al.*, "Molecular Cloning and Expression of Novel Serotonin Receptor with High Affinity for Tricyclic Psychotropic Drugs". Mol. Pharmacol. (43): 320-327 (1993).

#### 5 Ejemplo 17: Ensayo funcional de 5-HT<sub>6</sub> en AMP cíclico

Se determinó la propiedad antagonista de los compuestos en receptores 5-HT<sub>6</sub> humanos ensayando su efecto sobre la acumulación de AMPc en células HEK293 transfectadas establemente. La unión de un agonista al receptor 5-HT<sub>6</sub> humano conducirá a un aumento de la actividad adenilato ciclasa. Un compuesto que es un agonista mostrará un aumento en la producción de AMPc y un compuesto que es un antagonista bloqueará el efecto agonista.

Se clonaron receptores 5-HT<sub>6</sub> humanos y se expresaron establemente en células HEK293. Se sembraron estas células en placas de 6 pocillos en medios DMEM/F12 con 10% de suero fetal bovino (FCS) y G418 500 µg/ml, y se incubó a 37°C en un incubador de CO<sub>2</sub>. Se dejaron crecer las células hasta aproximadamente un 70% de confluencia antes del inicio del experimento. El día del experimento, se retiraron los medios de cultivo y se lavaron las células una vez con medio exento de suero (SFM). Se añadieron 2 ml de medios SFM+IBMX y se incubó a 37°C durante 10 minutos. Se retiraron los medios y se añadieron medios SFM+IBMX recientes que contenían diversos compuestos y serotonina 1 µM (como antagonista) a los pocillos apropiados, y se incubó durante 30 minutos. Después de la incubación, se retiraron los medios y se lavaron las células una vez con 1 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato). Se trató cada pocillo con 1 ml de etanol frío al 95% y EDTA 5 µM (2:1) a 4°C durante 1 hora. Se rascaron entonces las células y se transfirieron a tubos Eppendorf. Se centrifugaron los tubos durante 5 minutos a 4°C y se almacenaron los sobrenadantes a 4°C hasta el ensayo.

Se determinó el contenido de AMPc mediante EIA (enzimoinmunoensayo) usando el kit EIA de AMPc Amersham Biotrak (Amersham RPN 225). El procedimiento usado es como se describe para el kit. Brevemente, se determina el AMPc mediante competición entre AMPc no marcado y una cantidad fija de AMPc marcado con peroxidasa por los sitios de unión en un anticuerpo anti-AMPc. Se inmoviliza el anticuerpo sobre pocillos de microvaloración de poliestireno prerrecubiertos con un anticuerpo secundario. Se inicia la reacción añadiendo 50 µl de AMPc marcado con peroxidasa a la muestra (100 µl) preincubada con el antisuero (100 µl) durante 2 horas a 4°C. Después de 1 hora de incubación a 4°C, se separa el ligando no unido mediante un procedimiento de lavado sencillo. Se añade entonces un sustrato enzimático, trimetilbencidina, y se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se detiene la reacción mediante la adición de 100 µl de ácido sulfúrico 1,0 M y se lee el color resultante

mediante un espectrofotómetro de placa de microvaloración a 450 nm al cabo de 30 minutos.

En el ensayo de adenilato ciclasa funcional, se encontró que algunos de los compuestos de esta invención eran antagonistas competitivos con buena selectividad frente a una serie de otros receptores, incluyendo otros receptores de serotonina tales como 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>7</sub>.

### 5 **Ejemplo 18: Estudio farmacocinético en roedores**

Se usaron ratas Wistar macho (230-280 g) obtenidas del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animal experimental.

10 Se albergaron de tres a cinco animales en cada jaula. Se mantuvieron los animales con un 20% de privación de alimento un día antes, se les administró agua a voluntad a lo largo del experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Un grupo de ratas recibió el compuesto NCE (3-30 mg/kg) por vía oral y otro grupo de animales recibió el mismo compuesto por vía intravenosa.

15 En cada punto temporal, se recogió sangre de la vena yugular. Se almacenó el plasma congelado a -20°C hasta el análisis. Se determinaron las concentraciones del compuesto NCE en plasma usando el procedimiento CL-EM/EM.

20 Puntos temporales programados: Predosis, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosificación (n= 3). Se cuantificaron los compuestos NCE en plasma mediante un procedimiento CL-EM/EM validado usando una técnica de extracción en fase sólida. Se cuantificaron los compuestos NCE en el intervalo de calibración de 2-2000 ng/ml en plasma y homogeneizado cerebral. Se analizaron las muestras de estudio usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad dispersadas por el lote.

25 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{inf}$ , semivida, volumen de distribución, aclaramiento, tiempo medio de residencia, y por tanto biodisponibilidad oral, mediante un modelo no compartimentalizado usando el software WinNonlin versión 4.1.

### **Ejemplo 19: Estudio de penetración en cerebro de roedor**

Se usaron ratas Wistar macho (230-280 g) obtenidas del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animal experimental.

30 Se albergaron tres a cinco animales en cada jaula. Se mantuvieron los animales con un 20% de privación de alimento un día antes, se les administró agua a voluntad a lo largo del experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Cada grupo de animales recibió un compuesto NCE (3-30 mg/kg) por vía oral o ip.

35 En cada punto temporal, se recogió sangre de la vena yugular. Se sacrificaron los animales para recoger el tejido cerebral y se homogeneizó. Se almacenaron plasma y cerebro congelados a -20°C hasta el análisis. Se determinaron las concentraciones de compuesto NCE en plasma y cerebro usando el procedimiento de CL-EM/EM.

40 Puntos temporales programados: Predosis, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosificación (n= 3). Se cuantificaron los compuestos NCE en plasma y homogeneizado de cerebro mediante un procedimiento de LC-EM/EM validado usando la técnica de extracción en fase sólida. Se cuantificaron los compuestos NCE en el intervalo de calibración de 2-2000 ng/ml en plasma y homogeneizado de cerebro. Se analizaron las muestras de estudio usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad dispersadas por el lote.

45 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{inf}$ , semivida, volumen de distribución, tiempo medio de residencia y por tanto la  $C_b/C_p$ , relación de NCE en cerebro frente a plasma, mediante un modelo no compartimentalizado usando el software

WinNonlin versión 4.1.

**Ejemplo 20: Estudio de microdialisis de cerebro de roedor para la posible modulación de neurotransmisores**

5 Se usaron ratas Wistar macho (230-280 g) obtenidas del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animal experimental.

Asignación de grupos: Grupo 1: Vehículo (agua; 5 ml/kg; oral, grupo 2: NCE (3 mg/kg; oral), grupo 3: NCE (10 mg/kg; oral).

10 Procedimiento quirúrgico: Se anestesiaron las ratas con hidrato de cloral y se dispusieron en un marco estereotáxico. Se colocaron las cánulas de guía (CMA/12) en AP: -5,2 mm, ML: +5,0 mm respecto al bregma y DV: -3,8 mm desde la superficie cerebral según el atlas de Paxinos y Watson (1986). Con el animal aún anestesiado, se insertó una sonda de microdialisis (CMA/12, 4 mm, PC) a través de la cánula de guía y se fijó. Después, se mantuvo un periodo de recubrimiento de la cirugía de 48-72 horas antes de someter el animal a estudio.

15 El día antes del estudio, se transfirieron los animales a jaulas hábitat para aclimatación y se profundió la sonda implantada durante una noche con una solución de Ringer modificada compuesta por:  $\text{CaCl}_2$  1,3  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{MgCl}_2$  1,0  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{KCl}$  3,0  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{NaCl}$  147,0  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  1,0  $\mu\text{M}$  y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0,2  $\mu\text{M}$  y bromuro de neostigmina 0,3  $\mu\text{M}$  (Sigma) (pH 7,2) a una velocidad de 0,2  $\mu\text{l}/\text{minuto}$  fijada por una bomba de microinfusión (PicoPlus, Harvard). El día del experimento, se cambió la velocidad de perfusión a 1,2  $\mu\text{l}/\text{minuto}$  y se dejó una estabilización de 3 horas. Después del periodo de estabilización, se recogieron cuatro muestras basales a intervalos de 20 minutos antes de dosificar. Se recogieron muestras de dializado en viales de vidrio usando el recolector de fracciones refrigerado CMA/170.

25 Se administró vehículo o NCE (3 mg/kg o 10 mg/kg) mediante sonda nasogástrica después de recoger cuatro fracciones. Se recogió el perfundido hasta 6 horas después de la administración.

Se midieron las concentraciones de acetilcolina en las muestras de dializado por el procedimiento de CL-EM/EM (API 4000, MDS SCIEX). Se cuantifica la acetilcolina en el intervalo de calibración de 0,250 a 8,004 ng/ml en dializados.

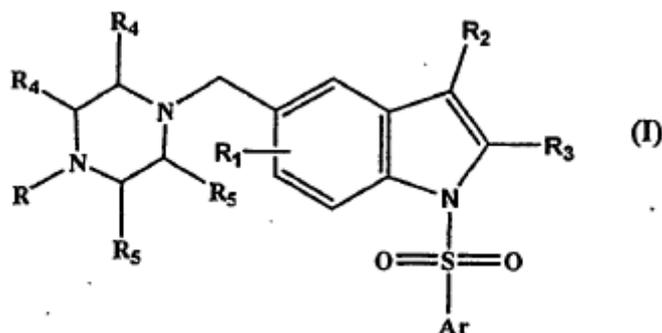
30 Tras la terminación de los experimentos de microdialisis, se sacrificaron los animales, se retiraron sus cerebros y se almacenaron en una solución de formalina al 10%. Se cortó cada cerebro en láminas de 50  $\mu\text{m}$  en un criostato (Leica), se tiñó y se examinó microscópicamente para confirmar la disposición de la sonda. Se desecharon los datos de animales con una disposición de sonda incorrecta.

35 Los datos de microdialisis se expresaron como cambios porcentuales (media  $\pm$  EEM) del valor de referencia que se definió como el valor absoluto medio (en fM/10  $\mu\text{l}$ ) de las cuatro muestras antes de la administración de fármaco.

40 Se evaluaron estadísticamente los efectos del tratamiento con NCE (3 y 10 mg/kg) y vehículo mediante ANOVA monofactorial seguido de pruebas de comparación múltiple de Dunnett. En todas las medidas estadísticas, una  $p < 0,05$  se consideró significativa. El programa Graph Pad Prism evaluó estadísticamente los datos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



- 5 en la que Ar representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientes seleccionados de R<sub>1</sub>.

R<sub>1</sub> representa uno o más sustituyentes independientes seleccionados de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltio, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalcoxilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

- 10 R<sub>2</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- 15 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es un hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxialcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltio, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalcoxilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

- 20 3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

5. El compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que ambos de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno.

- 25 6. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo constituido por:

diclorhidrato de 1-bencenosulfonil-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

1-(4-metilbencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

1-(4-fluorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

1-(4-metoxibencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

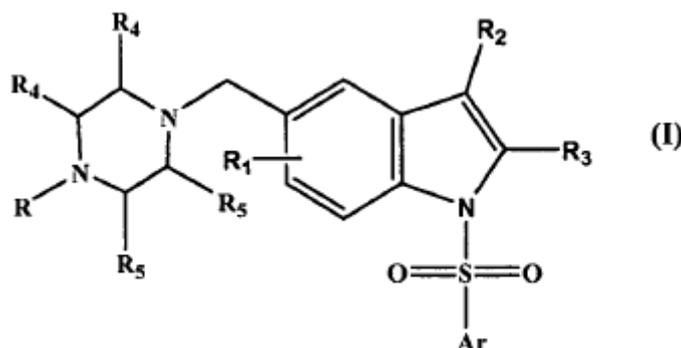
- 30 1-[4-(1-metiletil)bencenosulfonil]-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

diclorhidrato de 1-(4-clorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;

- diclorhidrato de 1-(4-fluorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-[(4-metiletil)bencenosulfonil]-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(4-metoxibencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
5 diclorhidrato de 1-(4-bromobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(4-metilbencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(2,3-diclorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol,  
10 diclorhidrato de 1-(4-clorobencenosulfonil)-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-bromo-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-bencenosulfonil-5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
1-(2-cloro-5-trifluorometilbencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
1-(2-bromobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
15 1-(2,3-diclorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
1-(4-clorobencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
1-(4-clorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
20 diclorhidrato de 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-  
indol;  
diclorhidrato de 1-(2-cloro-5-trifluorometilbencenosulfonil)-3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-  
ilmetil)-1*H*-indol;  
1-(4-fluorobencenosulfonil)-4-isopropoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
25 1-[4-(1-metiletil)bencenosulfonil]-4-isopropoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(4-fluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-3-cloro-5-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
diclorhidrato de 1-(bencenosulfonil)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
30 diclorhidrato de 1-[4-(1-metiletil)bencenosulfonil]-5-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
1-(3-clorobencenosulfonil)-5-(2,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
2-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-metilbencenosulfonil)-1*H*-indol;  
2-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-metilbencenosulfonil)-1*H*-indol;  
1-(3-clorobencenosulfonil)-3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
35 5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(4-metilbencenosulfonil)-6-trifluorometil-1*H*-indol;

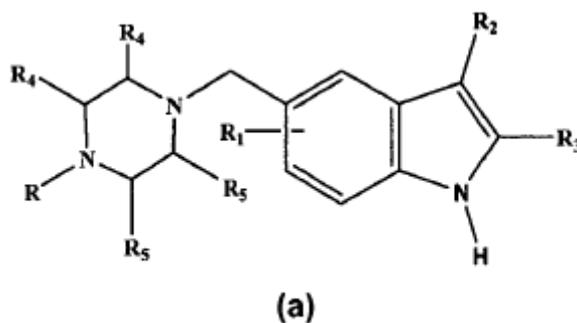
1-(3-clorobencenosulfonil)-7-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-indol;  
un estereoisómero de los mismos y/o una sal de los mismos.

7. Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1



5

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (a), en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se definen en la fórmula (I) de la reivindicación 1,



10 con un compuesto de arilsulfonilo de fórmula ArSO<sub>2</sub>Cl, en la que Ar representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientes seleccionados de R<sub>1</sub>; en presencia de un disolvente inerte y una base apropiados a una temperatura adecuada.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que dichos disolventes inertes se seleccionan del grupo que comprende DMSO, DMF, acetonitrilo, THF, dietiléter y/o difeniléter.

15 9. El procedimiento según las reivindicaciones 7 y/u 8, en el que dichas bases se seleccionan de hidruros de metales alcalinos e hidruros de metales alcalinotérreos.

10. El procedimiento según la reivindicación 7, que comprende adicionalmente las etapas de: convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); retirar cualquier grupo protector o formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 11. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relativo a o afectado por el receptor 5-HT<sub>6</sub>, preferiblemente en el que dicho trastorno es un trastorno motor, trastorno de ansiedad, trastorno cognitivo o trastorno neurodegenerativo.

25 12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que dicho trastorno se selecciona del grupo constituido por trastorno por déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo; abstinencia de adicción a drogas, alcohol o nicotina; esquizofrenia y depresión; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; apoplejía o traumatismo craneoencefálico; trastorno de alimentación u obesidad.

13. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno del SNC, trastorno de alimentación, trastorno gastrointestinal, trastorno hematológico, enfermedad asociada a dolor, enfermedad respiratoria, trastorno genitourinario, enfermedad cardiovascular y cáncer.
- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como medicamento.