



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 496**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 209/30 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08763731 .0**

96 Fecha de presentación : **15.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2155674**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54

Título: **Compuestos de aminoalcoxi arilsulfonamida y su uso como ligandos 5-HT6.**

30

Prioridad: **03.05.2007 IN CH0940/07**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2011

73

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

72

Inventor/es: **Nirogi, Ramakrishna;**
Kambhampati, Rama, Sastri;
Shinde, Anil, Karbhari;
Daulatabad, Anand, Vijaykumar;
Dwarampudi, Adi, Reddy;
Kandikere, Nagaraj, Vishwottam;
Vishwakarma, Santosh y
Jasti, Venkateswarlu

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

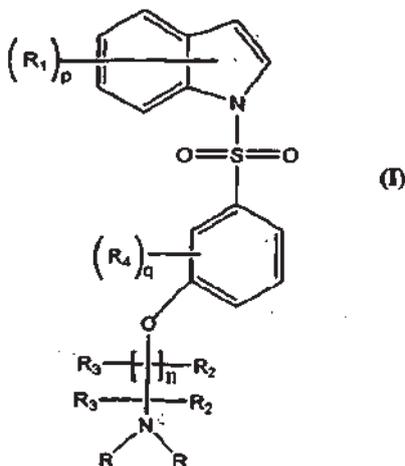
ES 2 366 496 T3

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

Compuestos de aminoalcoxi arilsulfonamida y su uso como ligandos 5-HT₆

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de aminoalcoxi arilsulfonamida de la fórmula (I), sus derivados, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.



La presente invención también se refiere a un método para la preparación de dichos nuevos compuestos, sus derivados, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

10 Estos compuestos son útiles en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con las funciones del receptor de 5-HT₆. Específicamente, los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de diversos trastornos CNS, trastornos hematológicos, trastornos en la alimentación, enfermedades relacionadas con dolor, enfermedades respiratorias, trastornos genito-urológicos, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

15 Estos compuestos son útiles en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con las funciones del receptor 5-HT₆. Específicamente, los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del SNC, trastornos hematológicos, trastornos alimentarios, enfermedades asociadas con dolor, enfermedades respiratorias, trastornos genito-urológicos, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

Antecedentes de la invención

20 Se cree que diversos trastornos del sistema nervioso central, tales como ansiedad, depresión, trastornos motores, etc, implican una alteración del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina. La serotonina se localiza en el sistema nervioso central y periférico y se sabe que influye en diversos tipos de afecciones que incluyen, entre otros, trastornos psiquiátricos, actividad motora, comportamiento alimentario, actividad sexual y regulación neuroendocrina. Los subtipos receptores de 5-HT regulan los diversos efectos de serotonina. Se sabe que la familia de receptores de 5-HT incluye la familia 5-HT₁ (por ejemplo 5-HT_{1A}), la familia 5-HT₂ (por ejemplo 5-HT_{2A}), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y los subtipos 5-HT₇.

El documento WO 2007/020652 describe derivados de aminoaril sulfanoamida que son útiles en el tratamiento de trastornos del SNC relacionados o afectados por el receptor 5-HT₆.

30 El subtipo receptor 5-HT₆ se clonó por primera vez de tejido de rata en 1993 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W., Sibley, D.R., 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 a proteína G (GPCR) acoplado positivamente a 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 áreas del sistema nervioso central (SNC) tanto en ratas así como en seres humanos.

35 Estudios de hibridación *in situ* del receptor 5-HT₆ en cerebro de rata usando ARNm indican que la localización principal en las áreas de proyección de 5-HT incluyen el cuerpo estriado, núcleo accumbens, bulbo olfativo y formación del hipocampo (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 niveles más altos de ARNm del receptor 5-HT₆ en el bulbo olfativo, cuerpo estriado, núcleo accumbens, giro dentado así como en las regiones CA₁, CA₂ y CA₃ del hipocampo.
40 Se han observado niveles más bajos de ARNm del receptor 5-HT₆ en la capa granular del cerebelo, en diversos núcleos diencefálicos, en las amígdalas y en la corteza cerebral. Transferencias de Northern han revelado que el

ARNm del receptor 5-HT₆ parece estar exclusivamente presente en el cerebro, con escasa confirmación de su presencia en tejidos periféricos.

La elevada afinidad de varios agentes antipsicóticos hacia el receptor 5-HT₆, la localización de su ARNm en el cuerpo estriado, bulbo olfativo y núcleo accumbens sugiere que algunas de las acciones clínicas de estos compuestos pueden mediarse a través de este receptor. Su capacidad para unirse a una amplia diversidad de compuestos terapéuticos usados en psiquiatría, junto con su peculiar distribución en el cerebro ha suscitado interés significativo en nuevos compuestos que pueden interactuar con dicho receptor (Ref: Sleight, A.J. et al. (1997) 5-HT₆ and 5-HT₇ receptors: molecular biology, functional correlates and possible therapeutic indications, *Drug News Perspect.* 10, 214-224). Se han realizado esfuerzos significativos para comprender la posible función del receptor 5-HT₆ en psiquiatría, disfunción cognitiva, función y control motor, memoria, estado de ánimo y similares. Se han buscado intensamente los compuestos que demuestran una afinidad a unión por el receptor 5-HT₆ como una ayuda en el estudio del receptor 5-HT₆ y como posibles agentes terapéuticos en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, véase, por ejemplo, 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) and Kohen, R. et al. (2001) han demostrado que diversos compuestos tricíclicos antidepressivos, tales como amitriptilina y compuestos antidepressivos atípicos, tales como mianserina tienen elevada afinidad por el receptor 5-HT₆. Estos hallazgos han conducido a la hipótesis de que el receptor 5-HT₆ está implicado en la patogénesis y/o tratamiento de trastornos afectivos. Modelos de roedores de comportamiento relacionado con ansiedad proporcionan resultados contradictorios acerca de la función del receptor 5-HT₆ en la ansiedad. El tratamiento con antagonistas del receptor 5-HT₆ aumenta el umbral de espasmos en un ensayo de choque electroconvulsivo máximo en ratas [Stean, T. et al. (1999) Anticonvulsant properties of the selective 5-HT₆ receptor antagonist SB-271046 in the rat maximal electroshock seizure threshold test. *Br. J. Pharmacol.* 127, 131P; Routledge, C. et al. (2000) Characterization of SB-271046: a potent, selective and orally active 5-HT₆ receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 130, 1606-1612]. Aunque esto indica que los receptores 5-HT₆ podrían regular el umbral de espasmos, el efecto no es tan notable como el de los fármacos anticonvulsivos conocidos.

En opinión de los autores de la invención en cuanto a las funciones de los ligandos del receptor 5-HT₆ son más avanzadas en dos síntomas terapéuticos en los que este receptor tiene probablemente una función principal: déficit de aprendizaje y memoria y comportamiento alimentario anómalo. La función exacta del receptor 5-HT₆ aún no se ha establecido en otros síntomas del SNC tales como ansiedad; aunque un agonista de 5-HT₆ ha alcanzado recientemente la Fase I en experimentos clínicos, la función exacta del receptor aún no se ha establecido y es el centro de investigación significativa. Existen muchos usos terapéuticos posibles para los ligandos del receptor 5-HT₆ en seres humanos basándose en efectos directos y en indicaciones de estudios científicos disponibles. Estos estudios incluyen la localización del receptor, la afinidad de ligandos con actividad conocida *in vivo* y diversos estudios animales realizados hasta ahora. Preferentemente, después se desean compuestos antagonistas de receptores 5-HT₆ como agentes terapéuticos.

Un posible uso terapéutico de los moduladores de las funciones del receptor 5-HT₆ es la mejora del conocimiento y memoria en enfermedades humanas tales como el Alzheimer. Los elevados niveles de receptor encontrados en estructuras tales como el prosencéfalo incluyendo caudate/putamen, hipocampo, núcleo accumbens y corteza cerebral sugieren una función del receptor en la memoria y conocimiento ya que se sabe que estas áreas desempeñan una función 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 posibilidad de saber que los ligandos del receptor 5-HT₆ mejoran la transmisión colinérgica también apoya el posible uso en el conocimiento (Bentley, 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).

Estudios realizados han encontrado que un antagonista selectivo de 5-HT₆ conocido aumenta significativamente los niveles de glutamato y aspartato en la corteza central sin elevar niveles de noradrenalina, dopamina o 5-HT. Este ascenso selectivo de determinados agentes neuroquímicos se observó durante la memoria y conocimiento, lo que sugiere contundentemente una función de los ligandos de 5-HT₆ en el conocimiento (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130 (1), 23-26). Animal studies of memory and learning with a known selective 5-HT₆ antagonist has some positive effects (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstract*, 2000, 26, 680).

Un posible uso terapéutico relacionado para los ligandos de 5-HT₆ es en el tratamiento de trastornos de déficit de atención (ADD, también conocido como trastorno de déficit de atención con hiperactividad ADHD) en niños así como en adultos. Dado que los antagonistas de 5-HT₆ parecen potenciar la actividad de la ruta de dopaminérgica nigroestriatal y ADHD se ha relacionado con 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-HT₆ pueden atenuar los trastornos de déficit de atención.

Hasta ahora, existen disponibles pocos agonistas completamente selectivos. El agonista Wyeth WAY-181187 está actualmente en Fase I en experimentos para controlar la ansiedad [Cole, D.C. et al. (2005) Discovery of a potent, selective and orally active 5-HT₆ receptor agonist, WAY-181187. 230th ACS Natl. Meet. (28 ag.-1 sep., Washington

DC), Abstract MEDI 17.]

La Publicación de Patente Internacional WO 03/066056 A1 describe que el antagonismo del receptor 5-HT₆ podría promover el crecimiento neuronal dentro del sistema nervioso central de un mamífero. Otra Publicación de Patente Internacional WO 03/065046 A2 describe una nueva variante del receptor 5-HT₆ humano y propone que el receptor 5-HT₆ está asociado con otras numerosas enfermedades.

Estudios previos que examinaban la afinidad de diversos ligandos del SNC con utilidad terapéutica conocida o un fuerte parecido estructural con fármacos conocidos sugirieron una función de los ligandos de 5-HT₆ en el tratamiento de esquizofrenia y depresión. Por ejemplo, la clozapina (un antipsicótico clínico eficaz) tiene elevada afinidad por el subtipo de receptor 5-HT₆. Además, diversos antidepresivos clínicos tienen elevada afinidad por el receptor también y actúan como antagonistas en este sitio (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P., Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 2000, 40,319-334).

Adicionalmente, recientes estudios *in vivo* realizados en ratas indican que los moduladores de 5-HT₆ pueden ser útiles en el tratamiento de discinesias incluyendo epilepsia (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N., British Journal of Pharmacology, 1999, 127 Proc. Supplement-131P; and 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).

Considerados en su conjunto, los estudios anteriores sugieren contundentemente que los compuestos que son moduladores del receptor 5-HT₆, es decir ligandos, pueden ser útiles en indicios terapéuticos que incluyen, el tratamiento de enfermedades asociadas con un déficit de memoria, conocimiento y aprendizaje tales como enfermedad de Alzheimer y trastorno de déficit de atención; el tratamiento de trastornos relacionados con la personalidad tales como esquizofrenia; el tratamiento de trastornos conductuales, 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 con neurodegeneración tales como ictus o traumatismo craneal o abstinencia en drogodependencia incluyendo tabaquismo, alcoholismo y otras drogodependencias.

También se espera que dichos compuestos se usen en el tratamiento de determinados trastornos gastrointestinales (GI) tales como trastorno intestinal funcional. Véase, 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; and Sleight, A. J.; et al., Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3),115-118.

Adicionalmente, se ha descrito el efecto de los antagonistas de 5-HT₆ y oligonucleótidos antisentido de 5-HT₆ reduciendo la ingesta de alimento en ratas, potenciando así el tratamiento de obesidad. Véase, por ejemplo Bentley, 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 el documento WO 02/098878.

Recientemente una revisión realizada por Holenz, Jo"rg et.al., Drug Discovery Today, 11, 7/8, abril de 2006, Medicinal chemistry strategies to 5-HT₆ receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents", proporciona un análisis elaborado acerca de la evolución de ligandos de 5-HT₆. Se han resumido herramientas farmacológicas y candidatos preclínicos usados en la evaluación del receptor 5-HT₆ en enfermedades tales como esquizofrenia, otros trastornos relacionados con dopamina y depresión y para perfilar los efectos neuroquímicos y electrofisiológicos del bloqueo o de la activación de receptores 5-HT₆. Adicionalmente, se han usado para caracterizar el receptor 5-HT₆ y para investigar su distribución.

Hasta ahora diversos candidatos clínicos forman parte de estructuras de tipo indol y están estructuralmente estrechamente relacionados con el ligando endógeno de 5-HT, por ejemplo compuestos descritos por Glennon, R.A. et.al., triptaminas 2-sustituidas: agentes con selectividad por receptores de serotonina 5-HT₆, J. Med. Chem. 43, 1011-1018, 2000; Tsai, Y. et. al., N1-(Bencenosulfonil) triptaminas como nuevos antagonistas de 5-HT₆, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 2295-2299, 2000; Demchysyn L. et al., ALX-1161: pharmacological properties of a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist, 31st Annu. Meet. Soc. Neurosci. (Nov 10-15), Abstract 266.6, 2001; Slassi, A.et.al., Preparation of 1-(arylsulfonyl)-3-(tetrahydropyridinyl)indoles as 5-HT₆ 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-HT₆ 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-HT₆ receptor agonists, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 4230-4234, 2005]

En el apartado de estructuras de tipo indol se describen relaciones de funcionalidad estructural (y en un estudio de modelado- receptor en el que Pullagurfa et. al., reivindican diferentes sitios de unión para agonistas y antagonistas [Pullagurfa, M.R. et al. (2004) Possible differences in modes of agonist and antagonist binding at human 5-HT₆ receptors. Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, 4569-4573]. La mayoría de los antagonistas que se describen forman parte de las clases monocíclica, bicíclica y tricíclica de arilpiperacina [Bromidge, S.M.et.al.,(1999)5-Chloro-N-(4-methoxy-3-

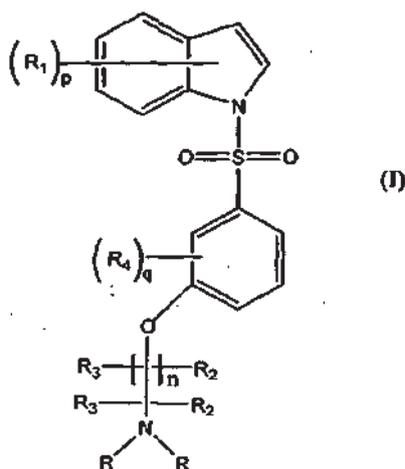
piperazin-1-ylphenyl)-3-methyl-2-benzothiophenesulfonamide (SB-271046): A potent, selective and orally bioavailable 5-HT₆ receptor antagonist. J. Med. Chem. 42, 202-205; Bromidge, S.M. et al. (2001) Phenyl benzenesulfonamides are novel and selective 5-HT₆ antagonists: Identification of N-(2,5-dibromo-3-fluorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzenesulfonamide (SB-357134). Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 55- 58; Hirst, W.D. et al. (2003) Characterisation of SB-399885, a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist. 33rd Annu. Meet. Soc. Neurosci. (Nov. 8-12, New Orleans), Abstract 576.7; Stadler, H. et al. (1999) 5-HT₆ antagonists: A novel approach for the symptomatic treatment of Alzheimer's disease. 37th IUPAC Cong. Berlin, Abstract MM-7; Bonhaus, D.W. et al. (2002) Ro-4368554, a high affinity, selective, CNS penetrating 5-HT₆ receptor antagonist. 32rd Annu. Meet. Soc. Neurosci., Abstract 884.5.; Beard, C.C. et al. (2002) Preparation of new indole derivatives with 5-HT₆ receptor affinity WO patent 2002098857].

Ro 63-0563: Antagonistas potentes y selectivos en receptores 5-HT₆ de ser humano y rata. Br. J. Pharmacol. 124, (556-562). Candidato antagonista en Fase II de GlaxoSmithKline, SB-742457 para indicación terapéutica de disfunción cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer [Ahmed, M. et al. (2003) Novel compounds. Patente WO 2003080580], y el compuesto de Lilly, LY-483518 [Fillia, S.A. et al. (2002) Preparation of benzenesulfonic acid indol-5-yl esters as antagonists of the 5-HT₆ receptor. WO 2002060871]. SB-271046, el primer antagonista del receptor 5-HT₆ que entra en desarrollo clínico de Fase I, se ha suspendido (probablemente debido a la baja penetración de la barrera hematoencefálica). Además, el antagonista selectivo del receptor 5-HT₆, SB-271046 es inactivo en ensayos con animales relacionados con síntomas positivos o negativos de esquizofrenia [Pouzet, B. et al. (2002) Effects of the 5-HT₆ receptor antagonist, SB-271046, in animal models for schizophrenia. Pharmacol. Biochem. Behav. 71, 635-643].

Las Publicaciones de Patente Internacional WO 2004/055026 A1, WO 2004/048331 A1, WO 2004/048330 A1 y WO 2004/048328 A2 (cedidas todas a Suven Life Sciences Limited) describen la técnica anterior relacionada. Adicionalmente, los documentos WO 98/27081, WO 99/02502, WO 99/37623, WO 99/42465 y WO 01/32646 (cedidos todos a Glaxo SmithKline Beecham PLC) describen una serie de compuestos de aril sulfonamida y sulfóxido como antagonistas del receptor 5-HT₆ y se reivindican como útiles en el tratamiento de diversos trastornos del SNC. Aunque se han descrito algunos moduladores de 5-HT₆, continúa existiendo una necesidad para compuestos que sean útiles para modular 5-HT₆. Sorprendentemente, se ha encontrado que compuestos aminoalcoxi arilsulfonamida de fórmula (I) demuestran elevada afinidad por el receptor 5-HT₆. Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar compuestos que sean útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de una diversidad de trastornos del sistema nervioso central o trastornos afectados por el receptor 5-HT₆.

Compendio de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de aminoalcoxi arilsulfonamida, de la fórmula (I), sus derivados, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen



en la que R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquiltio(C₁-C₃), alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), haloalcoxi(C₁-C₃), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆) o ciclo alquilo (C₃-C₆) alcoxi;

R, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), haloalcoxi(C₁-C₃) o cicloalquilalcoxi (C₃-C₆);

"n" representa 0 a 4;

"p" representa 0 a 6;

"q" representa 0 a 4;

La presente invención se refiere a al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), para preparar un medicamento, en el tratamiento o prevención de un trastorno que implica afinidad selectiva para el receptor de 5-HT₆ receptor.

- 5 De manera específica, los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de diversos trastornos de CNS, trastornos hematológicos, trastornos alimentarios, enfermedades asociadas con dolor, enfermedades respiratorias, trastornos genito-urológicos, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

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

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones que comprenden, y a métodos para el uso, de compuestos de la Fórmula (I).

- 15 En otro aspecto más, la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I), para preparar un medicamento, en el tratamiento o prevención de un trastorno que implica afinidad selectiva para el receptor de 5-HT₆.

En otro aspecto más, la invención también se refiere a el proceso para preparar compuestos de la fórmula (I).

A continuación está la lista parcial de los compuestos que pertenecen a la fórmula general (I):

- 1-[3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 20 5-Fluoro-1-[3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 5-Bromo-1-(3'-[N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 5-Fluoro-1-[3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 5-Bromo-1-[3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 1-(3'-(N,N-Dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
- 25 1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 5-Fluoro-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 5-Bromo-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
- 5-Etoxi-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 30 6-Cloro-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 5-Fluoro-1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 5-Bromo-1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
- 35 5-Etoxi-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 6-Cloro-1-(4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 5-Bromo-1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
- 40 6-Cloro-1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
- 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;

- 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 5-Bromo-1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-6-cloro-1H-indol;
 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
 5 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-3-metil-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(1-dimetilamino-2-propoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(2-dimetilamino-1-propoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 10 1-(4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-3-metil-1H-indol;
 1-(4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-3-metil-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-Metoxi-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(2-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-Metoxi-1H-indol;
 15 1-[4'-Isopropil-3'-(1-dimetilamino-2-propoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(2-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(1-dimetilamino-2-propoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 20 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-3-metil-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-3-metil-1H-indol;
 4-Cloro-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 5-Metoxi-1-[3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 25 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 un estereoisómero de los mismos; y una sal de los mismos.

Descripción detallada de la Invención

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

- 30 "Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo;
 "Alquilo(C₁-C₃)" se refiere a radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo;
 "Alcoxi(C₁-C₃)" se refiere a radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye metoxi, etoxi, propiloxi e iso-propiloxi;
 35 "Haloalquilo(C₁-C₃)" se refiere a radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, difluoroetilo y similares;
 "Haloalcoxi(C₁-C₃)" se refiere a radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi y
 40 similares;

- "Cicloalquilo(C₃-C₆)" se refiere a radicales cíclicos de alquilo, cíclicos o ramificados, que contienen de tres a seis átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que pueden estar sustituidos o sin sustituir, y opcionalmente los sustituyentes pueden seleccionarse entre halógeno, alquilo(C₁-C₃) o alcoxi(C₁-C₃);
- 5 "Cicloalcoxi(C₃-C₆)" se refiere a radicales cíclicos de alquilo, cíclicos o ramificados, que contienen de tres a seis átomos de carbono e incluye ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.
- "Cicloalquilalcoxi(C₃-C₆)" se refiere a ciclopropilmetiloxi, ciclobutilmetiloxi, ciclopentilmetiloxi o ciclohexilmetiloxi y similares;
- "Heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende aproximadamente de 3 a 10 átomos en el anillo en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heterociclicos preferidos contienen aproximadamente 5 o 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclilo significa que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El heterociclilo puede sustituirse opcionalmente, reemplazando un hidrógeno disponible en el anillo por uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclico adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piranilo, tetrahidrotiofenilo, morfolinilo y similares.
- 10
- 15
- El término "esquizofrenia" se refiere a esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno sicótico, en el que el término "sicótico" se refiere a delirios, alucinaciones prominentes, lenguaje desorganizado o comportamiento desorganizado o catatónico. Véase Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, cuarta edición, American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- 20
- La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que componen una composición y con el mamífero que se está tratando con la misma.
- 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 en particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de de la enfermedad, afección o trastorno en particular (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describen 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 general para todos los isómeros de las moléculas individuales que se diferencian únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Estos incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (cis-trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares de los otros (diastereómeros).
- 35
- Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) y la invención abarca a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de las mismas, incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse unas de otras por los métodos habituales o cualquier isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o síntesis asimétrica. La invención también abarca a formas tautoméricas y mezclas de las mismas.
- 40
- Los estereoisómeros por norma se obtienen generalmente como racematos que pueden separarse en los isómeros ópticamente activos de una manera conocida por sí misma. 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 varios átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y la invención abarcan cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de las mismas, incluyendo racematos. Los compuestos de fórmula
- 45
- general (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico y que se obtienen por norma como racematos pueden separarse unos de otros por los métodos habituales o cualquier isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el inicio, obteniéndose después correspondientemente un compuesto enantiomérico o diastereomérico ópticamente activo como compuesto final.
- 50
- Los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse por uno o más modos que se presentan a continuación:
- i) Puede usarse uno o más de los reactivos en sus formas ópticamente activas.
- ii) Pueden usarse catalizadores o ligandos quirales ópticamente puros en el proceso de reducción. El catalizadores metálico puede ser Rodio, Rutenio, Indio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14,311-316).
- 55

5 iii) La mezcla de estereoisómeros may be puede resolverse por métodos convencionales, tales como formar sales diastereoméricas con ácidos quirales, aminas quirales, amino alcoholes quirales o aminoácidos quirales. Después, la mezcla resultante de diastereómeros puede separarse por métodos, tales como cristalización fraccional, cromatografía y similares, que se sigue de una etapa adicional del aislamiento del producto ópticamente activo, hidrolizando el derivado (Jacques et. al., "Enantiomers, Racemates y Resolution", Wiley Interscience, 1981).

iv) La mezcla de estereoisómeros puede resolverse por métodos convencionales, tales como resolución microbial, resolviendo las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.

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

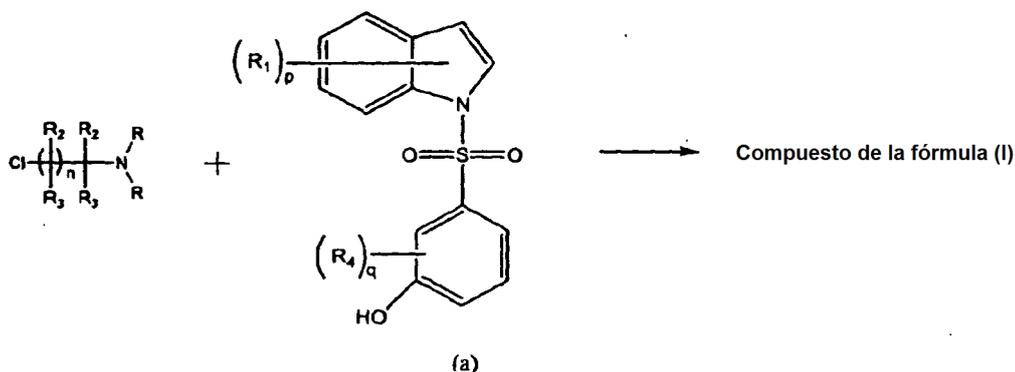
15 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la materia e incluyen las que se describen en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, dichas sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de la presente invención pueden prepararse, tratando el compuesto de fórmula (I) con 1-6 equivalentes de una base, tal como hidruro sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido sódico, t-butóxido potásico, hidróxido de calcio, acetato cálcico, cloruro cálcico, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio y similares. Pueden usarse disolventes, tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, éter isopropílico o mezclas de los mismos.

25 Además de las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen otras sales en la invención. Éstas 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.

30 Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina y no cristalina y, si es cristalina, pueden solvatare opcionalmente, como por ejemplo el hidrato. La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos), así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).

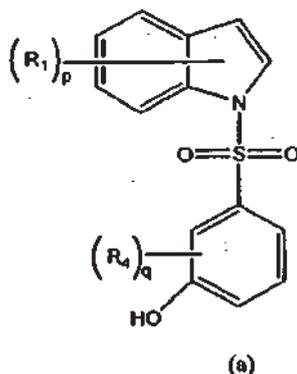
La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que consta de la siguiente ruta, en la que el intermedio clave se sintetiza como se describe en las preparaciones 1 a 3.



Esquema - I

35

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



con derivados de amina, usando una base adecuada en presencia de un disolvente inerte a temperatura ambiente para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que todas las sustituciones son como se han definido anteriormente.

- 5 La reacción anterior se realiza preferiblemente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), tolueno, acetato de etilo, agua, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), éter dimetílico (DME) y similares, o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando DMF. La atmósfera inerte puede mantenerse usando gases inertes, tales como N₂, Ar o He. La reacción puede efectuarse en presencia de una base, tal como carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidruro sódico o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 150 °C basada en la elección del disolvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 30 °C a 100 °C. La duración de la reacción puede variar de 1 a 24 horas, preferiblemente en un periodo de 2 a 6 horas.

El compuesto intermedio (a) puede obtenerse haciendo reaccionar un derivado de indol con cloruros de arilsulfonilo (ArSO₂Cl), usando una base adecuada, en presencia de un disolvente inerte, a una temperatura adecuada. El disolvente usado en la reacción puede seleccionarse entre hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, o-, m- y p-xileno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno; éteres, tales como dimetiléter, diisopropiléter, terc-butil metil éter, dioxano, anisol y tetrahidrofurano; nitrilos, tales como acetonitrilo y propionitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, terc-butanol y también DMF, DMSO y agua. La lista preferida de disolventes incluye DMSO, DMF, acetonitrilo y THF. También pueden usarse mezclas de éstos en proporciones diferentes. La base usada en la reacción puede seleccionarse entre compuestos inorgánicos, tales como hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido cálcico; óxidos de metal alcalino y óxidos de metales alcalinotérreos, 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 sódico, hidruro potásico e hidruro cálcico; amidas de metales alcalinos y amidas de metales alcalinotérreos, tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio y amida de calcio; carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos, tales como carbonato de litio y carbonato cálcico; y también hidrogenocarbonatos de metales alcalinos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinotérreos, tales como hidrogeno carbonato sódico; compuestos organometálicos, en particular alquilos de metal alcalino, 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 sódico, etóxido sódico, etóxido potásico, terc-butóxido potásico y di-metoximagnesio, además, bases orgánicas, tales como trietilamina, triisopropilamina, N-metilpiperidina y piridina. Se prefieren especialmente, hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico y trietilamina. La reacción puede realizarse adecuadamente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio y similares. La atmósfera inerte puede mantenerse usando gases inertes, tales como N₂, Ar o He. Los tiempos de reacción pueden variar de 1 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 6 horas, después de lo cual, el compuesto resultante se convierte en una sal del mismo.

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

Si fuera necesario, puede realizarse una cualquiera o más de las siguientes etapas,

- i) Convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I)
- ii) Retirar cualquiera de los grupo protectores; o
- iii) Formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 5 En el proceso (ii) pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y los medios para su retirada en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (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 t-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 reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético) según sea adecuado.
- 10 Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo, que puede retirarse por hidrólisis catalizada por base o un grupo bencilo unido a una resina en fase sólida, tal como un grupo 2,6-dimetoxi-bencilo unido a una resina de Merrifield (Ellman linker), que puede retirarse por hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

- 15 En el proceso (iii) pueden prepararse de forma convencional, halogenación, hidroxilación, alquilación y/o sales farmacéuticamente aceptables, por reacción con el ácido o derivado de ácido como se ha descrito anteriormente en detalle.

Para usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la realización práctica farmacéutica convencional.

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

- 25 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (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 de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones o pueden presentarse como un producto en seco para constitución 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 arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleaginosos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, metil
- 30 propil p-hidroxi-benzoatos o ácido ascórbico).
- 35

Para administración bucal, los compuestos pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional.

- 40 Los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración por inyección parenteral, incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar dichas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleaginosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua, apirógena, estéril, antes del uso.

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

- 50 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran convenientemente en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un envase o un nebulizador presurizado o de una cápsula usando un inhalador o insuflador. En el caso de un aerosol presurizado, un propulsor adecuado es, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado y la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El medicamento para el envase o nebulizador presurizado puede contener una solución o suspensión del compuesto activo mientras que para una cápsula, este preferiblemente estará en forma de polvo. Las
- 55 cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo un polvo mixto de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (por ejemplo, migraña)

en el humano adulto promedio, se disponen preferiblemente de manera que de cada dosis medida o descarga ("puff") de aerosol contenga de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

- 5 Para producir un medicamento puede usarse una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o sus derivados como se define anteriormente junto con auxiliares, vehículos y aditivos farmacéuticos convencionales.

Dicha terapia incluye múltiples elecciones: por ejemplo, la administración de dos compuestos compatibles simultáneamente en una sola forma de dosis o la administración de cada compuesto individualmente en una dosificación individual; o si se necesita al mismo intervalo de tiempo o individualmente para maximizar el efecto beneficioso o minimizar los posibles efectos secundarios de los fármacos de acuerdo con los principios de farmacología conocidos.

10 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) se refiere a los factores mencionados anteriormente. Una dosis propuesta de los compuestos activos de la presente invención, para administración oral, parenteral, nasal o bucal, para un ser humano promedio, para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, es de 0,1 a 200 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que se administraría, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

20 Para propósitos 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 materia apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas y se describen a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituirse fácilmente para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionales a la luz de la presente descripción usando procedimientos químicos convencionales bien conocidos para los expertos en la materia.

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

Ejemplos

Los nuevos compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos, usando materiales adecuados y se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos más preferidos de la invención son cualquiera o todos los que se exponen específicamente en estos ejemplos. Estos compuestos no deben, sin embargo, interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención, y cualquier combinación de los compuestos o sus restos puede por sí misma formar un género. Además, los siguientes compuestos ilustran detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que también pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos.

Preparación 1: Preparación de 1-(3'-hidroxibencenosulfonil)-1H-indol

Etapas (i): Preparación de cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo

Se recogió ácido clorosulfónico (4,16 mmol, 0,475 gramos) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un tubo de seguridad y un embudo de adición de líquidos. Se enfrió ácido clorosulfónico en un baño de hielo a 5 - 10 °C y se añadió lentamente nitrobenzeno (0,83 mmol, 0,102 gramos) al ácido, a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo por debajo de 10 °C. Después, la mezcla de reacción se llevó a 25 °C y después se calentó lentamente en un baño de aceite a 80 - 85 °C. La mezcla de reacción anterior se agitó además a 80 - 85 °C durante un periodo de 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se vertió con agitación en una mezcla de hielo y agua, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Después, la suspensión resultante se filtró en un embudo Buchner. La torta sólida se secó en pentóxido de fósforo en un desecador para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,144 gramos.

Etapas (ii): Preparación de 1-(3-nitrobencenosulfonil)-1H-indol

Se recogió indol (17,09 mmol, 2,0 gramos) en 1,2-dicloroetano (20 ml) en un matraz de fondo redondo, 3 bocas y 100 ml. Se añadió trietilamina (34,19 mmol, 3,45 gramos) al mismo a 25 °C. La mezcla anterior se añadió a una solución de cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo (25,64 mmol, 5,68 gramos) (obtenido de la etapa (i)) y diclorometano (25 ml), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante un periodo de 24 horas a 25 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y agua en agitación, y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Después, los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 5,4 gramos de una masa espesa de sirope, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100 - 200), siendo el eluyente acetato de etilo y n-hexano (5:95).

Etapla (iii): Preparación de 1-(3-aminobencenosulfonil)-1H-indol

Se recogió 1-(3-nitrobenzenosulfonil)-1H-indol (obtenido de la etapa (ii)) (6,62 mmol, 2,0 gramos) en etanol (10 ml) en un matraz de fondo redondo, tres bocas y 50 ml. Se le añadió polvo de hierro (33,11 mmol, 1,85 gramos) a 25 °C seguido de la adición de agua (2 ml) y 1-2 gotas de ácido clorhídrico. Después, la mezcla de reacción se agitó durante un periodo de 4 horas a 75 - 80 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Buchner y la masa sólida en el filtro se lavó dos veces con etanol caliente (20 ml). La capa de etanol combinada se concentró al vacío, la masa residual se vertió agua enfriada con hielo (30 ml) y se basificó con una solución al 40% de. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos de diclorometano combinados se lavaron con agua y salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, las sustancias volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 2,4 gramos de una masa espesa de sirope que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice neutro (malla 100 - 200), siendo el eluyente acetato de etilo y n-hexano (2:3).

Etapla (iv): Preparación de 1-(3-hidroxibencenosulfonil)-1H-indol

Se recogió 1-(3-aminobencenosulfonil)-1H-indol (obtenido de la etapa (iii)) (25,7 mmol, 7,0 gramos) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla se agitó durante un periodo de 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (128,5 mmol, 7 ml) a través un embudo de goteo y la masa de reacción se agitó durante un periodo de 15 minutos. Se enfrió la masa a 0 - 5 °C en un baño de hielo. Se añadió lentamente nitrito sódico (38,6 mmol, 2,72 gramos) disuelto en agua (3 ml) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a 0 - 5 °C durante un periodo de una hora.

En otro matraz de 500 ml, se recogió agua enfriada con hielo (50 ml) y se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (50 ml) a la misma en 10 minutos. La masa se calentó a 60 - 65 °C y se añadió la masa diazotizada anterior, manteniendo la temperatura a 60 - 65 °C. La masa de reacción resultante se agitó adicionalmente a 95 - 98 °C durante un periodo de 60 minutos más. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo en agitación, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Después, los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 7,33 gramos del compuesto semisólido.

Preparación 2: Preparación de 6-Cloro-1-(3-hidroxi-4-metilbencenosulfonil)-1H-indol

Etapla (i): Preparación de N-acetil-2-toluidina

Se recogió orto toluidina (0,75 mol, 80 gramos) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un embudo de adición de líquidos y un tubo de seguridad. Se le añadió trietilamina (1,13 mmol, 113,77 gramos) en un lote. La mezcla anterior se enfrió a 0 - 5 °C y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,13 mmol, 88,7 gramos), manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición de cloruro de acetilo, se retiró la refrigeración y la masa de reacción se agitó a 25 - 28 °C durante un periodo de 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 500 gramos de hielo- agua y se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). Después, los extractos de diclorometano combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 113,6 gramos de un producto sólido.

Etapla (ii): Preparación de cloruro de 3-(N-acetamido)4-metilbencenosulfonilo

Se recogió ácido clorosulfónico (500 gramos) en un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un tubo de seguridad y se enfrió a 10 °C. Se añadió en pequeñas porciones N-acetil-2-toluidina (100 gramos) (obtenido de la etapa (i)) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Más tarde se retiró la refrigeración y mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante un periodo de 24 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la suspensión resultante se filtró en un embudo Buchner. La torta sólida en el embudo se lavó con 500 ml de agua y el sólido resultante se secó en pentóxido de fósforo en desecadores para obtener 113,5 gramos de un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cristalización en benceno y para experimentos adicionales.

Etapla (iii): Preparación de 6-Cloro-1-[3'-(N-acetamido)-4'-metilbencenosulfonil]-1H-indol

Se recogió hidruro sódico (132,0 mmol, 6,42 gramos) en tetrahidrofurano (20 ml), en un matraz de fondo redondo, tres bocas y 500 ml, en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 5 °C. A esta mezcla, se le añadió lentamente 6-cloroindol (66,0 mmol, 10 gramos) disuelto en tetrahidrofurano (50 ml). Después, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo de una hora. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió en lotes cloruro de 3-acetamido-4-metilbencenosulfonilo (99,0 mmol, 24,60 gramos) (obtenido de la etapa (ii)). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se llevó gradualmente a temperatura ambiente y se mantuvo durante una noche. Después de que se completara la reacción, se retiró por destilación tetrahidrofurano de la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción concentrada se vertió sobre agua en agitación y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 22 gramos de una masa espesa de sirope. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (tamaño de malla 100-200), siendo el eluyente acetato de etilo y n-hexano (1:3) para obtener 7,66 gramos del producto.

Etapa (iv): Preparación de 6-cloro-1-(3'-amino-4'-metilbencenosulfonil)-1H-indol

Se recogió 6-cloro-1-[(3'-(N-acetamido)-4'-metil)bencenosulfonil]-1H-indol (21,1 mmol, 7,66 gramos) (obtenido en la etapa (iii)) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, y se añadió etanol (80 ml). La solución resultante se calentó en un baño de agua a 50 - 55 °C y se añadió gota a gota ácido clorhídrico (52,8 mmol, 6,42 gramos). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80 - 85 °C durante un periodo de 3 horas. Después de que se completara la reacción, se retiró por destilación etanol de la mezcla de reacción y la mezcla de reacción concentrada se vertió en agua (150 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Después, los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 6,72 gramos de una masa espesa de sirope. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), siendo el eluyente acetato de etilo y hexano (1:9) para obtener 1,32 gramos del compuesto puro.

Etapa (v): Preparación de 6-Cloro-1-(3'-hidroxi-4'-metilbencenosulfonil)-1H-indol

Se diazotizó 6-cloro-1-(3-amino-4-metil)bencenosulfonil-1H-indol (8,48 mmol, 2,72 gramos) (obtenido de la etapa (iv)) como se ha descrito previamente en la etapa (iv) de la preparación 1. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (tamaño de malla 100-200), siendo el eluyente acetato de etilo y hexano (3:97) para obtener 0,76 gramos del compuesto puro.

Preparación 3: Preparación de 1-(3'-hidroxi-4'-etilbencenosulfonil)-1H-indol

Etapa (i): Preparación de 2-etilacetanilida

Se recogió 2-etilanilina (82,6 mmol, 10 gramos) en un matraz de fondo redondo equipado con un embudo de adición de líquidos y un tubo de seguridad. Se le añadió en un lote trietilamina (165 mmol, 16,69 gramos). La masa, obtenida de esta forma, se enfrió a 0 - 5 °C y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (123 mmol, 9,73 gramos), mientras se mantenía la temperatura de la masa por debajo de 10 °C. Después de la adición de cloruro de acetilo, se retiró la refrigeración y la reacción se agitó a 25 - 28 °C durante un periodo de 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml de hielo - agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Después, los extractos de diclorometano combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 14,09 gramos del compuesto.

Etapa (ii): Preparación de cloruro de 3-(N-acetamido)-4-etilbencenosulfonilo

Se recogió ácido clorosulfónico (426 mmol, 49,63 gramos) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y tres bocas equipado con un tubo de seguridad y se enfrió a 10 °C. Se añadió en pequeñas porciones 2-etilacetanilida (85,2 mmol, 13,89 gramos) (obtenido de la etapa (i)), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición completa de 2-etilacetanilida, se retiró la refrigeración y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 24 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo en agitación y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Después, los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 17,51 gramos del compuesto.

Etapa (iii): Preparación de 1-[3'-(N-acetamido)-4'-etil bencenosulfonil]-1H-indol

Se recogió hidruro sódico (132,0 mmol, 6,42 gramos) en tetrahidrofurano (20 ml), en un matraz de fondo redondo de tres boas en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 5 °C. A esta mezcla, se le añadió lentamente 6-cloroindol (66,0 mmol, 10 gramos) disuelto en tetrahidrofurano (50 ml). Después, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo de una hora. La mezcla de reacción anterior se enfrió a 10 °C y se añadió en lotes cloruro de 3-acetamido-4-etilbencenosulfonilo (56,5 mmol, 16,41 gramos) (obtenido de la etapa (ii)). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se llevó gradualmente a temperatura ambiente. Se retiró tetrahidrofurano por destilación de la mezcla de reacción y la masa de reacción concentrada se vertió en agua con agitación. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). Los extractos de acetato de etilo

combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 22 gramos de una masa espesa de sirope. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200); siendo el eluyente acetato de etilo y n-hexano (1:3) para obtener 7,66 gramos del compuesto.

5 Etapa (iv): Preparación de 1-(3'-Amino-4'-etilbencenosulfonil)-1H-indol

Se recogió 3'-acetamido-4'-etilbencenosulfonil-indol (7,16 mmol, 2,5 gramos) (obtenido de la etapa (iii)) en un matraz de fondo redondo de bocas y 250 ml en etanol (80 ml). La solución anterior se calentó en un baño de agua a 50 - 55 °C y se añadió gota a gota ácido clorhídrico (52,8 mmol, 6,42 gramos, pureza 30%). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 80 - 85 °C durante un periodo de 3 horas. Después de que se completara la reacción, se retiró por destilación etanol de la mezcla de reacción y la mezcla de reacción concentrada se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Después, los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 6,72 gramos de una masa espesa de sirope. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), siendo el eluyente acetato de etilo y n-hexano (1:9) para obtener 1,32 gramos del compuesto.

15 Etapa (v): Preparación de 1-(3-Hidroxi-4-etilbencenosulfonil)-1H-indol

Se recogió 1-(3'-amino-4'-etilbencenosulfonil)indol (2,99 mmol, 0,909 gramos) (obtenido de la etapa (iv)) se recogió en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml. Se añadió agua (80 ml) al compuesto anterior y la mezcla se agitó durante un periodo de 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (128,5 mmol, 7 ml) a través un embudo de goteo y la masa de reacción se agitó durante 15 minutos más. Después, la masa de reacción se enfrió a 0 - 5 °C con un baño de hielo. Se añadió lentamente nitrito sódico (38,6 mmol, 2,72 gramos) disuelto en agua (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 - 5 °C durante un periodo de una hora.

En otro matraz de 500 ml, que contenía agua enfriada con hielo (50 ml), se añadió lentamente ácido sulfúrico (50 ml) se añadió lentamente durante 10 minutos. Después, la masa se calentó a 60 - 65 °C y se añadió la masa diazotizada anterior, manteniendo la temperatura de la masa a 60 - 65 °C. La masa de reacción resultante se agitó a 95 - 98 °C durante 60 minutos más. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua en agitación y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Después, los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 0,221 gramos de un compuesto semisólido en bruto.

Ejemplo1: Preparación de 1-[3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Se recogió 1-(3'-hidroxibencenosulfonil)indol (0,602 mmol, 0,163 gramos) (obtenido de la preparación 1) se recogió en un matraz de fondo redondo de dos bocas y 50 ml y se añadió tetrahidrofurano (7 ml). A la mezcla anterior se le añadió carbonato potásico (1,24 mmol, 0,171 gramos) y se agitó durante un periodo de 15 - 20 minutos. La base libre generada a partir de cloruro de 2-dimetil-aminoetilo hidrocloreto (2,48 mmol, 0,358 gramos), disolviéndola en una solución de 3 ml de hidróxido sódico acuoso al 40%, se diluyó con 5 ml de agua y, extrayendo la base libre con tolueno (3 ml), se cargó directamente en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura de reflujo y el progreso se supervisó. Después de que se completara la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 25 ml de agua y se extrajo el producto con acetato de etilo (10 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 0,214 gramos del compuesto en bruto. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), siendo los eluyentes acetato de etilo y n-hexano (2:3), para obtener el compuesto puro.

IR (cm⁻¹): 2947, 1373, 1170;

RMN ¹H (ppm): 2,32 (6H, s), 2,70 - 2,73 (2H, t, J = 5,57 Hz), 4,00 - 4,03 (2H, t, J = 5,58 Hz), 6,66 - 6,67 (1H, d, J = 3,33 Hz), 7,04 - 7,07 (1H, m); 7,20 - 7,24 (1H, m), 7,28 - 7,33 (2H, m), 7,37 - 7,38 (1H, m), 7,43 - 7,48 (1H, m), 7,52 - 7,54 (1H, d, J = 7,94 Hz), 7,54 - 7,55 (1H, d, J = 3,76 Hz), 7,97 - 7,99 (1H, d, J = 8,29 Hz);

45 Masa (m/z): 345 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: Preparación de 5-Fluoro-1-[3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2945, 1374, 1175;

50 RMN ¹H (ppm): 2,32 (6H, s), 2,70 - 2,72 (2H, t, J = 5,53 Hz), 4,00 - 4,03 (2H, t, J = 5,57 Hz), 6,62 - 6,63 (1H, d, J = 3,51 Hz), 7,01 - 7,04 (2H, m), 7,16 - 7,19 (1H, dd, J = 8,72, 2,53 Hz), 7,31 - 7,33 (1H, d, J = 7,96 Hz), 7,35 - 7,36 (1H, dd, J = 2,14 Hz), 7,41 - 7,43 (1H, m), 7,57 - 7,58 (1H, d, J = 3,66 Hz), 7,90 - 7,94 (1H, dd, J = 9,04, 4,4 Hz);

Masa (m/z): 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: Preparación de 5-Bromo-1-(3'-[N,N-dimetilaminoetoxi]bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2947, 1373, 1170;

- 5 RMN ¹H (ppm): 2,32 (6H, s), 2,70 - 2,73 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,01 - 4,03 (2H, c, J = 5,6 Hz), 6,59 - 6,60 (1H, d, J = 3,71 Hz), 7,06 - 7,09 (1H, m), 7,31 - 7,33 (1H, d, J = 7,96 Hz), 7,35 - 7,36 (1H, m); 7,39 - 7,43 (2H, m), 7,54 - 7,55 (1H, d, J = 3,65 Hz), 7,66 - 7,67 (1H, d, J = 1,88 Hz), 7,84 - 7,87 (1H, d, J = 8,82 Hz);

Masa (m/z): 423, 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 4: Preparación de 5-Fluoro-1-[3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

- 10 Se trató 5-fluoro-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)indol con un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1 con cloruro de 3-dimetilaminopropilo hidrocloreto (2,48 mmol, 0,393 gramos), con algunas variaciones no críticas para obtener el derivado anterior.

IR (cm⁻¹): 2946, 1374, 1175;

- 15 RMN ¹H (ppm): 1,90 - 1,97 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,42 - 2,46 (2H, t, J = 7,08 Hz), 3,96 - 3,99 (2H, t, J = 6,36 Hz), 6,62 - 6,63 (1H, d, J = 344 Hz), 7,03 - 7,06 (2H, m), 7,18 - 7,28 (1H, dd), 7,30 - 7,32 (1H, d, J = 8 Hz), 7,33 - 7,39 (2H, m), 7,58 - 7,59 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,90 - 7,94 (1H, dd, J = 9,0, 4,4 Hz);

Masa (m/z): 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: Preparación de 5-Bromo-1-[3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

- 20 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 4, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2947, 1373, 1170;

RMN ¹H (ppm): 1,89 - 1,97 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,40 - 2,44 (2H, t, J = 7,08 Hz), 3,96 - 3,99 (2H, t, J = 6,41 Hz), 6,60 - 6,61 (1H, d, J = 3,54 Hz), 7,04 - 7,06 (1H, m), 7,30 - 7,34 (2H, m), 7,38 - 7,42 (2H, m), 7,55 - 7,56 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,66 - 7,67 (1H, d, J = 1,85 Hz), 7,85 - 7,87 (1H, d, J = 8,82 Hz);

- 25 Masa (m/z): 437, 439 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: Preparación de 1-[3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 4, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2948, 1373, 1170;

- 30 RMN ¹H (ppm): 1,88 - 1,99 (2H, m), 2,24 (6H, s), 2,40 - 2,44 (2H, t, J = 7,09 Hz), 3,81 (3H, s), 3,95 - 3,98 (2H, t, J = 6,37 Hz), 6,58 - 6,59 (1H, d, J = 3,70 Hz), 6,91 - 6,94 (1H, dd, J = 9,0, 2,5 Hz), 6,96 - 6,97 (1H, d, J = 2,43 Hz), 7,01 - 7,03 (1H, m), 7,27 - 7,40 (3H, m), 7,50 - 7,51 (1H, d, J = 3,60 Hz), 7,86 - 7,89 (1H, d, J = 9,01 Hz);

Masa (m/z): 389 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: Preparación de 1-[3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

- 35 Se disolvió 1-(3'-hidroxi-bencenosulfonil)indol, (0,36 mmol, 0,1 gramos) (obtenido de la preparación 1), se disolvió en dimetilsulfóxido (2 ml). Se añadió carbonato potásico (0,074 gramos) y la mezcla de reacción resultante se agitó 40 - 45 °C durante un periodo de una hora. En otro matraz de fondo redondo, se disolvió 4-cloro-N-metilpiperidina (0,54 mmol, 0,072 gramos) en dimetilsulfóxido (1,5 ml). Los contenidos del primer matraz se añadieron al segundo matraz a 40 - 45 °C. La masa de la reacción resultantes se calentó adicionalmente a 140 -145 °C y se mantuvo así durante un periodo de 5 horas, mientras se supervisaba la reacción por cromatografía de capa fina. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (25 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 0,110 gramos del compuesto en bruto. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), siendo el eluyente acetato de etilo y trietilamina al 1% para obtener 50 mg de compuesto puro.

IR (cm⁻¹): 2933, 1595, 1445, 1372, 1173;

RMN ¹H (ppm): 1,73 - 1,79 (2H, m), 1,90 - 2,05 (2H, m), 2,17 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,64 - 2,66 (2H, m), 4,32 (1H, m),

6,66 - 6,67 (1H, d, J = 3,72 Hz), 7,01 - 7,03 (1H, dd, J = 8,24, 2,36 Hz), 7,23 - 7,29 (1H, m), 7,29 - 7,33 (4H, m), 7,52 - 7,54 (2H, m), 7,99 - 8,01 (1H, d, J = 8,28 Hz);

Masa (m/z): 371,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8: Preparación de 5-Fluoro-1-[3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

- 5 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2933, 1445, 1373, 1172;

- 10 RMN ¹H (ppm): 1,80 - 1,85 (2H, m), 2,02 - 2,05 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,56 - 2,57 (2H, m), 2,71 - 2,73 (2H, m), 4,36 (1H, m), 6,22 - 6,31 (1H, d, J = 3,60 Hz), 7,01 - 7,05 (2H, m), 7,16 - 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,28 - 7,29 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,32 - 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 - 7,4 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,56 - 7,57 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,90 - 7,94 (1H, m);

Masa (m/z): 389,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: Preparación de 5-Metoxi-1-[3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

- 15 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2933, 1445, 1373, 1172;

- 20 RMN ¹H (ppm): 1,76 - 1,80 (2H, m), 1,93 - 1,98 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,38 - 2,42 (2H, m), 2,65 - 2,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,29 - 4,30 (1H, m), 6,58 - 6,60 (1H, d, J = 3,60 Hz), 6,91-6,94 (1H, d, J = 8,96 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,44 Hz), 7,28 - 7,29 (2H, m), 7,30 - 7,32 (1H, d, J = 8,12 Hz), 7,38 (1H, m), 7,48 - 7,49 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,87 - 7,89 (1H, d, J = 9 Hz);

Masa (m/z): 401,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 10: Preparación de 1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo I y 1-(3-hidroxi-4-metil)bencenosulfonil-1H-indol (obtenido de la preparación 2), se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

- 25 IR (cm⁻¹): 2944, 1372, 1177;

RMN ¹H (ppm): 2,17 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,70 - 2,73 (2H, t, J = 5,68 Hz), 4,01 - 4,03 (2H, t, J = 5,72 Hz), 6,64 - 6,65 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,14 - 7,16 (1H, d, J = 7,88 Hz), 7,21 - 7,30 (3H, m), 7,36 - 7,38 (1H, dd, J = 7,84, 1,76 Hz), 7,51 - 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54 - 7,55 (1H, d, J = 3,72 Hz), 7,97 - 8,00 (1H, d, J = 8,28 Hz);

Masa (m/z): 359,4 (M+H)⁺.

- 30 **Ejemplo 11: Preparación de 5-Fluoro-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 10, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2944, 1372, 1172, 1138;

- 35 RMN ¹H (ppm): 2,18 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,72 - 2,74 (2H, t, J = 5,68 Hz), 4,01 - 4,03 (2H, t, J = 5,72 Hz), 6,60 - 6,61 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,02 - 7,03 (1H, dt, J = 2,52), 7,15 - 7,18 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 1,68 Hz), 7,34 - 7,36 (1H, dd, J = 7,84, 1,76 Hz), 7,57 - 7,58 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,90 - 7,92 (1H, c, J = 4,64 Hz);

Masa (m/z): 377,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 12: Preparación de 5-Bromo-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

- 40 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 10, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2939, 1369, 1171;

- 45 RMN ¹H (ppm): 2,18 (3H, s), 2,38 (6H, s), 2,74 - 2,76 (2H, t, J = 5,48 Hz), 4,02 - 4,05 (2H, t, J = 5,64 Hz), 6,58 - 6,59 (1H, d, J = 3,92 Hz), 7,15 - 7,17 (1H, d, J = 7,92 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,72 Hz), 7,34 - 7,36 (1H, dd, J = 7,84, 1,76 Hz), 7,38 - 7,41 (1H, dd, J = 8,8, 1,92 Hz), 7,54 - 7,55 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,65 - 7,66 (1H, d, J = 1,88 Hz), 7,84 - 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz);

Masa (m/z): 437, 439 (M+H)⁺.

Ejemplo 13: Preparación de 1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 10, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas. IR (cm⁻¹): 2944, 1373, 1170;

- 5 RMN ¹H (ppm): 2,17 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,72 - 2,75 (2H, t, J = 5,66 Hz), 3,80 (3H, s), 4,01 - 4,04 (2H, t, J = 5,68 Hz), 6,57 (1H, d, J = 3,57 Hz), 6,90 - 6,93 (1H, dd, J = 9,0, 2,47 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,44 Hz), 7,13 - 7,15 (1H, d, J = 7,88 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,67 Hz), 7,33 - 7,35 (1H, dd, J = 7,85, 1,75 Hz), 7,49 - 7,50 (1H, d, J = 3,62 Hz), 7,86 - 7,88 (1H, d, J = 8,96 Hz);

Masa (m/z): 389,4 (M+14)⁺.

10 **Ejemplo 14: Preparación de 5-etoxi-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 10, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2947, 1373, 1170;

- 15 RMN ¹H (ppm): 1,38 - 1,42 (3H, t, J = 6,96 Hz), 2,17 (3H, s), 2,37 (6H, s), 2,75 - 2,80 (2H, t, J = 5,56 Hz), 3,99 - 4,02 (2H, c, J = 6,96 Hz), 4,03 - 4,06 (2H, t, J = 5,6 Hz), 6,55 - 6,56 (1H, d, J = 3,68 Hz), 6,89 - 6,92 (1H, dd, J = 9,0, 2,48 Hz), 6,94 - 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 - 7,15 (1H, d, J = 7,88 Hz), 7,19 - 7,20 (1H, d, J = 1,56 Hz), 7,33 - 7,35 (1H, dd, J = 7,84, 1,64 Hz), 7,48 - 7,49 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,85 - 7,87 (1H, d, J = 9,08 Hz);

Masa (m/z): 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 15: Preparación de 6-cloro-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

- 20 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 10, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 1371, 1172, 1137;

- 25 RMN ¹H (ppm): 2,19 (3H, s), 2,38 (6H, s), 2,80 - 2,83 (2H, t, J = 5,56 Hz), 4,0 - 4,10 (2H, t, J = 5,56 Hz), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,17 - 7,21 (2H, m), 7,24 - 7,25 (1H, d, J = 1,72 Hz), 7,36 - 7,38 (1H, dd, J = 7,88, 1,76 Hz), 7,42 - 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 - 7,54 (1H, d, J = 3,64 Hz), 8,01 - 8,02 (1H, d, J = 1,68 Hz);

Masa (m/z): 393,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 16: Preparación de 1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

- 30 Se disolvió 1-(3-hidroxi-4-metil)bencenosulfonil-1H-indol (0,622 mmol, 0,2 gramos) (obtenido de la preparación 2) en tetrahidrofurano (7 ml). A la mezcla anterior, se le añadió carbonato potásico (1,024 mmol, 0,171 gramos) y se agitó durante un periodo de 15 - 20 minutos. La base libre generada a partir de cloruro de 3-dimetilaminopropilo hidrocloreto (2,48 mmol, 0,393 gramos) se extrajo con tolueno (3 ml) y ase cargó directamente en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo mientras se supervisaba el progreso de la reacción. Después de que se completara la reacción, la masa se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua (25 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo (10 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener 0,219 gramos del compuesto en bruto. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para obtener 0,143 gramos del compuesto puro.

IR (cm⁻¹): 2944, 1373, 1171;

- 40 RMN ¹H (ppm): 1,91 - 1,98 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,43 - 2,46 (2H, t, J = 7,12 Hz), 3,96 - 3,99 (2H, t, J = 6,24 Hz), 6,64 - 6,65 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,13 - 7,15 (1H, d, J = 7,88 Hz), 7,22 - 7,30 (3H, m), 7,34 - 7,37 (1H, dd, J = 7,84, 1,76 Hz), 7,51 - 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,72 Hz), 7,98 - 8,00 (1H, d, J = 8,28 Hz);

Masa (m/z): 373 (M+H)⁺.

Ejemplo 17: Preparación de 5-Fluoro-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 16, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

- 45 IR (cm⁻¹): 2947, 2860, 1373, 1171, 1137;

RMN ¹H (ppm): 1,92 - 1,98 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,25 (6H, s), 2,42 - 2,46 (2H, t, J = 7,36 Hz), 3,96 - 3,99 (2H, t, J = 6,28 Hz), 6,60 - 6,61 (1H, d, J = 3,48 Hz), 7,03 - 7,16 (1H, dt, J = 2,52 Hz), 7,18 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 1,76 Hz),

7,32 - 7,34 (1H, dd, J = 7,84, 1,8 Hz), 7,57 - 7,58 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,91 - 7,92 (1H, dd, J = 4,4 Hz);

Masa (m/z): 391,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 18: Preparación de 5-Bromo-1-(4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil)-1H-indol

5 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 16, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas. IR (cm⁻¹): 2948, 1374, 1168;

RMN ¹H (ppm): 1,93 - 2,00 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,44 - 2,48 (2H, t, J = 7,12 Hz), 3,96 - 3,99 (2H, t, J = 6,24 Hz), 6,58 - 6,59 (1H, d, J = 3,84 Hz), 7,15 - 7,17 (1H, d, J = 7,92 Hz), 7,20 - 7,21 (1H, d, J = 1,72 Hz), 7,32 - 7,34⁵ (1H, dd, J = 7,88, 1,8 Hz), 7,38 - 7,41 (1H, dd, J = 8,8, 1,96 Hz), 7,55 - 7,56 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,65 - 7,66 (1H, d, J = 1,84 Hz), 7,85 - 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz);

10 Masa (m/z): 451, 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 19: Preparación de 1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 16, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2944, 1373, 1173;

15 RMN ¹H (ppm): 1,90 - 1,94 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,25 (6H, s), 2,41 - 2,45 (2H, t, J = 7,08 Hz), 3,90 (3H, s), 3,95 - 3,98 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,57 - 6,58 (1H, s, J = 3,56 Hz), 6,90 - 6,93 (1H, dd, J = 9,04, 2,48 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,44 Hz), 7,12-7,14 (1H, d, J = 7,88 Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,68 Hz), 7,31 - 7,33 (1H, dd, J = 7,84, 1,76 Hz), 7,50 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,86 - 7,89 (1H, d, J = 9 Hz);

Masa (m/z): 403,5 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 20: Preparación de 5-etoxi-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 16, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2948, 1373, 1170;

25 RMN ¹H (ppm): 1,39 - 1,42 (3H, t, J = 6,92 Hz), 1,98 - 2,06 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,35 (6H, s), 2,57 - 2,6 (2H, t, J = 7,32 Hz), 3,95 - 3,98 (2H, t, J = 6,10 Hz), 3,99 - 4,04 (2H, q, J = 6,99 Hz), 6,56 - 6,57 (1H, d, J = 3,47 Hz), 6,90 - 6,93 (1H, dd, J = 8,95, 2,47 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,35 Hz), 7,12 - 7,14 (1H, d, J = 7,89 Hz), 7,18 - 7,19 (1H, d, J = 1,67 Hz), 7,32 - 7,34 (1H, dd, J = 7,87, 1,73 Hz), 7,49 (1H, d, J = 3,63 Hz), 7,85 - 7,87 (1H, d, J = 8,88 Hz);

Masa (m/z): 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: Preparación de 6-cloro-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

30 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 16, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 1371, 1172, 1137;

35 RMN ¹H (ppm): 2,0 - 2,10 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,40 (6H, s), 2,66 - 2,70 (2H, t, J = 7,48 Hz), 3,99 - 4,0 (2H, t, J = 6,12 Hz), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,17 - 7,21 (2H, m), 7,22 - 7,23 (1H, d; J = 1,68 Hz), 7,35 - 7,37 (1H, dd, J = 7,88, 1,72 Hz), 7,42 - 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 - 7,54 (1H, d, J = 3,64 Hz), 8,01 (1H, d, J = 1,64 Hz);

Masa (m/z): 407,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 22: Preparación de 6-cloro-1-[4'-metil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

40 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7 y 6-cloro-1-(3-hidroxi-4-metil)bencenosulfonil-1H-indol (obtenido de la preparación 2), se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2933, 1445, 1373, 1172;

RMN ¹H (ppm): 1,78 - 1,81 (2H, m), 1,92 - 1,94 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,60 (2H, m), 2,73 (2H, m), 4,34 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,18 - 7,21 (2H, m), 7,23 - 7,24 (1H, d, J = 1,64 Hz), 7,31 - 7,33 (1H, dd, J = 7,84, 1,86 Hz), 7,42 - 7,44 (1H, d, J = 8,36 Hz), 7,51 - 7,52 (1H, d, J = 3,64 Hz), 8,02 - 8,03 (1H, d, J = 1,64 Hz);

45 Masa (m/z): 419,5, 421,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 23: Preparación de 1-[4'-metil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2933, 1445, 1372, 1170;

- 5 RMN ¹H (ppm): 1,73 - 1,76 (2H, m), 1,89 - 1,90 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,32 (5H, s a), 2,59 (2H, m), 4,27 - 4,31 (1H, m), 6,64 - 6,65 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,15 - 7,33 (3H, m), 7,33 - 7,35 (2H, m), 7,51 - 7,53 (2H, m), 7,99 - 8,01 (1H, d, J = 8,28 Hz);

Masa (m/z): 385,3 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 24: Preparación de hidrocloreto de 5-fluoro-1-(4'-metil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil)-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2954, 2715, 1595, 1456, 1365, 1134;

- 15 RMN ¹H (ppm): 1,83 - 1,93 (2H, m), 2,04 - 2,08 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,75 (2H, m), 3,02 (2H, m), 4,92 (1H, m), 6,82 (1H, s a), 7,18 - 7,20 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,39 - 7,40 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,42 - 7,44 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 - 7,50 (2H, m), 7,91 - 8,01 (2H, m), 10,67 (1H, s a);

Masa (m/z): 403,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 25: Preparación de 4-cloro-1-[4'-metil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

- 20 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2933, 1445, 1373, 1172;

- 25 RMN ¹H (ppm): 1,73 - 1,78 (2H, m), 1,90 - 1,91 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,27 - 2,33 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,57 (2H, m), 4,29 - 4,32 (1H, m), 6,77 - 6,78 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,17 - 7,19 (2H, m), 7,23 - 7,26 (2H, m), 7,33 - 7,35 (1H, dd, J = 7,88, 1,80 Hz), 7,57 - 7,58 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,90 (1H, m);

Masa (m/z): 419,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 26: Preparación de 1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1 y el 1-(3-hidroxi-4-etil)bencenosulfonil indol intermedio (obtenido de la preparación 3), se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

- 30 IR (cm⁻¹): 2965, 2932, 1372, 1170, 1131;

RMN ¹H (ppm): 1,09 - 1,13 (3H, t, J = 7,56 Hz), 2,33 (6H, s), 2,55 - 2,61 (2H, c, J = 7,52 Hz), 2,71 - 2,74 (2H, t, J = 5,76 Hz), 4,01 - 4,04 (2H, t, J = 5,76 Hz), 6,64 - 6,65 (1H, d, J = 3,56 Hz), 7,16 - 7,18 (1H, d, J = 7,92 Hz), 7,22 - 7,31 (3H, m), 7,40 - 7,42 (1H, dd, J = 7,96, 1,8 Hz), 7,52 - 7,54 (1H, d, J = 7,84 Hz), 7,55 - 7,56 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,98 - 8,01 (1H, d, J = 8,28 Hz);

- 35 Masa (m/z): 373,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 27: Preparación de 5-Bromo-1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 26, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2948, 1373, 1175;

- 40 RMN ¹H (ppm): 1,10 - 1,14 (3H, t, J = 7,5), 2,35 (6H, s), 2,57 - 2,62 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,74 - 2,76 (2H, t, J = 5,72 Hz), 4,03 - 4,06 (2H, t, J = 5,73 Hz), 6,58 - 6,59 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,17 - 7,19 (1H, d, J = 7,95 Hz), 7,21 - 7,22 (1H, d, J = 1,73 Hz), 7,38 - 7,41 (2H, m), 7,55 - 7,56 (1H, d, J = 3,69 Hz), 7,66 - 7,67 (1H, d, J = 1,84 Hz), 7,85 - 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz);

Masa (m/z): 451, 453 (M+H)⁺.

- 45 **Ejemplo 28: Preparación de 1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 26, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2938, 1368, 1171;

5 RMN ¹H (ppm): 1,09 - 1,13 (3H, t, J = 7,52 Hz), 2,33 (6H, s), 2,55 - 2,61 (2H, c, J = 7,52 Hz), 2,71 - 2,74 (2H, t, J = 5,76 Hz), 3,80 (3H, s), 4,01 - 4,04 (2H, t, J = 5,76 Hz), 6,57 - 6,58 (1H, d, J = 3,52 Hz), 6,90 - 6,93 (1H, dd, J = 9,0, 2,48 Hz), 6,96 - 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz); 7,15 - 7,17 (1H, d, J = 7,96 Hz); 7,2 (1H, d, J = 1,72 Hz); 7,36 - 7,39 (1H, dd, J = 7,96, 1,76 Hz), 7,50 - 7,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,87 - 7,89 (1H, d, J = 8,96 Hz);

Masa (m/z): 403,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 29: Preparación de 6-cloro-1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

10 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 26 se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2970, 2939, 1373, 1169;

15 RMN ¹H (ppm): 1,11 - 1,15 (3H, t, J = 7,51 Hz), 2,33 (6H, s), 2,58 - 2,63 (2H, c, J = 7,51), 2,73 - 2,76, (2H, t, J = 5,69 Hz), 4,05 - 4,08 (2H, t, J = 5,70 Hz), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,69 Hz), 7,18 - 7,21 (2H, m), 7,25 - 7,26 (1H, d), 7,39 - 7,42 (1H, dd, J = 7,92, 1,82 Hz), 7,42 - 7,44 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,53 - 7,54 (1H, d, J = 3,64 Hz), 8,02 - 8,03 (1H, d, J = 1,72 Hz);

Masa (m/z): 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 30: Preparación de 1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol

20 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 26, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2934, 1374, 1171;

RMN ¹H (ppm): 1,10 - 1,14 (3H, t, J = 7,51 Hz), 2,34 (6H, s), 2,56 - 2,62 (2H, c), 2,72 - 2,75 (2H, t, J = 5,76 Hz), 4,02 - 4,05 (2H, t, J = 5,76 Hz), 6,60 - 6,61 (1H, d, J = 3,44 Hz), 7,03 - 7,04 (1H, m), 7,16 - 7,22 (3H, m), 7,38 - 7,40 (1H, dd, J = 7,88, 1,80 Hz), 7,58 - 7,59 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,91 - 7,93 (1H, c, J = 4,64 Hz);

25 Masa (m/z): 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 31: Preparación de 1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 4 e (3-hidroxi-4-etilbencenosulfonil)indol (obtenido de la preparación 3), se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2947, 1373, 1171, 1137;

30 RMN ¹H (ppm): 1,09 - 1,13 (3H, t, J = 7,48 Hz), 1,91 - 1,98 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,43 - 2,46 (2H, t, J = 7,44 Hz), 2,55 - 2,60 (2H, c, J = 7,52 Hz), 3,96 - 3,99 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,65 (1H, d, J = 3,84 Hz), 7,15 - 7,17 (1H, d, J = 7,92 Hz), 7,22 - 7,31 (3H, m), 7,38 - 7,40 (1H, dd, J = 7,92, 1,76 Hz), 7,52 - 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 - 7,56 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,99 - 8,01 (1H, d, J = 8,48 Hz);

Masa (m/z): 387,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: Preparación de 5-bromo-1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 31, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2948, 1373, 1175;

40 RMN ¹H (ppm): 1,10 - 1,14 (3H, t, J = 7,52), 1,96 - 2,02 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,48 - 2,52 (2H, t, J = 7,12 Hz), 2,56 - 2,61 (2H, c, J = 7,52 Hz), 3,97 - 4,0 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,58 - 6,59 (1H, d, J = 3,94 Hz), 7,16 - 7,18 (1H, d, J = 7,95 Hz), 7,21 - 7,22 (1H, d, J = 1,76 Hz), 7,36 - 7,41 (2H, m), 7,55 - 7,56 (1H, d, J = 3,63 Hz), 7,66 - 7,67 (1H, d, J = 1,85 Hz), 7,86 - 7,88 (1H, d, J = 8,79 Hz);

Masa (m/z): 465, 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 33: Preparación de 1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-6-cloro-1H-indol

45 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 31, se preparó el derivado anterior con algunas

variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2939, 1374, 1169;

5 RMN ¹H (ppm): 1,11 - 1,15 (3H, t, J = 7,51), 1,92 - 1,99 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,41 - 2,46 (2H, t), 2,57 - 2,62 (2H, c), 3,99 - 4,02 (2H, t), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,59 Hz), 7,18 - 7,21 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 1,78 Hz), 7,37 - 7,39 (1H, dd, J = 1,81 Hz y 7,91 Hz), 7,42 - 7,44 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,53 - 7,54 (1H, d, J = 3,66 Hz), 8,03 (1H, d, J = 1,57 Hz);

Masa (m/z): 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 34: Preparación de 1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 31, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

10 IR (cm⁻¹): 2940, 1370, 1172;

RMN ¹H (ppm): 1,09 - 1,13 (3H, t, J = 7,51 Hz), 1,91 - 1,99 (2H, m), 2,25 (6H, s); 2,42 - 2,45 (2H, t, J = 7,32 Hz), 2,55 - 2,60 (2H, c, J = 7,48 Hz), 3,81 (3H, s), 3,96 - 3,99 (2H, t, J = 6,16 Hz), 6,57 - 6,58 (1H, d, J = 3,55 Hz), 6,90 - 6,93 (1H, dd, J = 8,99, 2,38 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,14 - 7,16 (1H, d, J = 7,92 Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,41 Hz), 7,34 - 7,36 (1H, dd, J = 7,86, 1,54 Hz), 7,50 - 7,51 (1H, d, J = 3,57 Hz), 7,87 - 7,89 (1H, d, J = 8,95 Hz);

15 Masa (m/z): 417,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 35: Preparación de 1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 31, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2934, 1374, 1171;

20 RMN ¹H (ppm): 1,10 - 1,14 (3H, t, J = 7,51 Hz), 1,92 - 1,99 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,44 - 2,47 (2H, t), 2,47 - 2,61 (2H, c), 3,97 - 4,00 (2H, t), 6,60 - 6,61 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,03 - 7,04 (1H, m), 7,16 - 7,23 (3H, m), 7,35 - 7,38 (1H, dd, J = 7,88, 1,84 Hz), 7,58 - 7,59 (1H, d, J = 3,63 Hz), 7,91 - 7,93 (1H, d, J = 9,0 Hz);

Masa (m/z): 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 36: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(N,N-dimetilamino etoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

25 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 31, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2962, 1372, 1173;

30 RMN ¹H (ppm): 1,11 - 1,13 (6H, d, J = 6,91 Hz), 2,35 (6H, s), 2,75 - 2,78 (2H, t, J = 5,76 Hz), 3,22 - 3,29 (1H, septete), 4,03 - 4,06 (2H, t, J = 5,79 Hz), 6,64 - 6,65 (1H, d, J = 3,59 Hz), 7,21 - 7,25 (3H, m), 7,29 - 7,33 (1H, m), 7,43 - 7,45 (1H, dd, J = 8,05, 1,80 Hz), 7,53 - 7,55 (1H, d, J = 7,82 Hz), 7,56 (1H, d, J = 3,69 Hz), 8,00 - 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz);

Masa (m/z): 387,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 37: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-3-metil-1H-indol

35 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2960, 1365, 1172;

40 RMN ¹H (ppm): 1,06 - 1,08 (6H, d, J = 6,90 Hz), 2,16 (3H, d), 2,18 (6H, s), 2,57 - 2,60 (2H, t), 3,14 - 3,19 (1H, septete), 3,75 (3H, s), 4,05 - 4,07 (2H, t), 6,91 - 6,94 (1H, dd, J = 8,97, 2,5 Hz), 7,00 - 7,01 (1H, d, J = 2,45 Hz), 7,32 - 7,35 (2H, m), 7,39 - 7,41 (1H, dd, J = 8,07, 1,74 Hz); 7,54 (1H, d, J = 1,15 Hz), 7,82 - 7,84 (1H, d, J = 8,94 Hz);

Masa (m/z): 431,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 38: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(1-dimetilamino-2-propiloxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

45 IR (cm⁻¹): 2966, 1371, 1172;

RMN ¹H (ppm): 1,10 - 1,12 (6H, d), 1,20 - 1,22 (3H, d, J = 6,12 Hz), 2,28 (6H, s), 2,41 - 2,46 (1H, dd), 2,56 - 2,61 (1H, dd), 3,20 - 3,27 (1H, m), 4,44 - 4,48 (1H, m), 6,65 - 6,66 (1H, d, J = 3,60 Hz), 7,20 - 7,24 (2H, m), 7,29 - 7,33 (2H, m), 7,39 - 7,41 (1H, dd, J = 8,08, 1,8 Hz), 7,52 - 7,55 (2H, m), 8,01 - 8,03 (1H, m);

Masa (m/z): 401,3 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 39: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(2-dimetilamino-1-propoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2960, 1369, 1172, 1130;

10 RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,16 (9H, m), 2,35 (6H, s), 2,95 - 2,99 (1H, m), 3,24 - 3,27 (1H, m), 3,77 - 3,81 (1H, m), 3,99 - 4,02 (1H, m), 6,65 - 6,66 (1H, m), 7,22 - 7,25 (3H, m), 7,32 (1H, m), 7,42 - 7,44 (1H, m), 7,53 - 7,55 (1H, d, J = 7,76 Hz), 7,56 - 7,57 (1H, d, J = 3,64 Hz), 8,00 - 8,02 (1H, dd, J = 8,2 Hz);

Masa (m/z): 401,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 40: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(N,N-dimetilamino etoxi)bencenosulfonil]-3-metil-1H-indol

15 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2965, 1369, 1215, 1172;

RMN ¹H (ppm): 1,11 - 1,13 (6H, d, J = 6,92 Hz), 2,24 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,74 (2H, t), 3,23 - 3,26 (1H, m), 4,02 - 4,05 (2H, t), 7,20 - 7,34 (5H, m), 7,40 - 7,42 (1H, dd, J = 8,05, 1,84 Hz), 7,45 - 7,47 (1H, d, J = 8,18 Hz), 7,98 - 8,00 (1H, d, J = 8,23 Hz);

20 Masa (m/z): 401,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 41: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-3-metil-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2960, 1369, 1174;

25 RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,13 (6H, d, J = 6,92), 1,94 - 1,98 (2H, m), 2,17 - 2,27 (9H, s), 2,44 - 2,48 (2H, t), 3,21 - 3,25 (1H, m), 3,96 - 3,99 (2H, t), 7,18 - 7,20 (1H, d, J = 8,08 Hz), 7,22 - 7,33 (4H, m), 7,37 - 7,40 (1H, dd, J = 8,08, 1,88 Hz), 7,45²⁰ - 7,47 (1H, d, J = 7,84), 7,99 - 8,01 (1H, d, J = 8,24 Hz);

Masa (m/z): 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 42: Preparación de 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminometoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol

30 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2956, 1477, 1357, 1234;

35 RMN ¹H (ppm): 1,11 - 1,13 (6H, d), 2,34 (6H, s), 2,72 - 2,75 (2H, t), 3,22 - 3,28 (1H, septete), 3,81 (3H, s), 4,01 - 4,04 (2H, t), 6,58 - 6,59 (1H, d, J = 3,60 Hz), 6,91 - 6,94 (1H, dd, J = 2,48 Hz), 6,97 - 6,98 (1H, d, J = 3,80 Hz), 7,20 - 7,22 (2H, m), 7,39 - 7,42 (1H, dd, J = 8,08, 1,84 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,88 - 7,90 (1H, d, J = 8,96 Hz);

Masa (m/z): 417,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 43: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-Metoxi-1H-indol:

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

40 IR (cm⁻¹): 2960, 1365, 1174, 1147;

RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,14 (6H, d), 1,92 - 1,99 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,43 - 2,47⁴⁰ (2H, t), 3,22 - 3,27 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,96 - 3,99 (2H, t), 6,57 - 6,58 (1H, m, J = 3,65 Hz), 6,92 - 6,94 (1H, dd, J = 8,96, 2,44 Hz), 6,97 - 6,98 (1H, d, J = 2,44 Hz), 7,19 - 7,21 (1H, d, J = 8,08 Hz), 7,23 (1H, d, 1,84 Hz), 7,37 - 7,39 (1H, dd, J = 8,08, 1,84 Hz), 7,51 - 7,52 (1H, d, J = 3,60 Hz), 7,88 - 7,90 (1H, d, J = 9,0 Hz);

45 Masa (m/z): 431,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 44: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(2-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2960, 1365, 1143;

- 5 RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,14 (6H, d), 1,17 - 1,19 (3H, d), 2,38 (6H, s), 3,02 - 3,06 (1H, m), 3,23 - 3,26 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,82 - 3,84 (1H, m), 3,99 - 4,03 (1H, m), 6,58 - 6,59 (1H, m), 6,91 - 6,94 (1H, dd, J = 9,00, 2,52 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,40 Hz), 7,21 - 7,23 (2H, m, J = 7,64, 2,16 Hz), 7,39 - 7,42 (1H, dd, J = 8,04, 1,76 Hz), 7,51 - 7,52 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,89 - 7,91 (1H, d, J = 9,0 Hz);

Masa (m/z): 431,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 45: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(1-dimetilamino-2-propoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2950, 1369, 1172, 1145;

- 15 RMN ¹H (ppm): 1,10 - 1,12 (6H, m), 1,21 - 1,22 (3H, d, J = 6,12 Hz), 2,28 (6H, s), 2,40 - 2,45 (1H, m), 2,55 - 2,60 (1H, m), 3,20 - 3,25 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,43 - 4,47 (1H, m), 6,57 - 6,58 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,90 - 6,93 (1H, dd, 9,0, 2,52 Hz), 6,97 - 6,98 (1H, d, J = 2,44 Hz), 7,19 - 7,21 (1H, d, J = 8,12 Hz), 7,29 (1H, d, J = 1,76 Hz), 7,35 - 7,37 (1H, dd, 8,08, 1,84 Hz), 7,49 - 7,50 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,89 - 7,91 (1H, d, J = 9,0 Hz);

Masa (m/z): 430,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 46: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol

- 20 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2950, 1362, 1201, 1180;

- 25 RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,14 (6H, d, J = 6,92 Hz), 2,35 (6H, s), 2,75 - 2,78 (2H, t, J = 5,76 Hz), 3,24 - 3,28 (1H, m), 4,03 - 4,06 (2H, t, J = 5,76), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,72 Hz), 6,92 - 7,04 (1H, m), 7,17 - 7,19 (1H, m), 7,22 - 7,25 (2H, m), ²⁰ 7,40 - 7,42 (1H, dd, J = 8,08, 1,84 Hz), 7,58 - 7,59 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,92 - 7,93 (1H, m, J = 4,4 Hz);

Masa (m/z): 405,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 47: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

- 30 IR (cm⁻¹): 2964, 1371, 1217, 1174;

RMN ¹H (ppm): 1,13 - 1,14 (6H, d, J = 6,88 Hz), 1,92 - 1,99 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,43 - 2,46 (2H, t, J = 7,12 Hz), 3,21 - 3,28 (1H, septete), 3,97 - 4,00 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,04 (1H, m), 7,17 - 7,23 (3H, m), 7,37 - 7,40 (1H, dd, J = 8,0, 1,80 Hz), 7,58 - 7,59 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,92 - 7,96 (1H, dd, J = 9,08, 4,4 Hz);

Masa (m/z): 419,4 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 48: 1-[4'-isopropil-3'-(2-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2964, 1462, 1373, 1174;

- 40 RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,15 (6H, m), 1,19 - 1,21 (3H, d), 2,40 (6H, s), 3,11 - 3,15 (1H, m), 3,24 - 3,27 (1H, m), 3,84 - 3,88 (1H, m), 4,02 - 4,05 (1H, m), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,72 Hz), 7,04 - 7,05 (1H, m), 7,17 - 7,20 (1H, m), 7,22 - 7,23 (2H, m), 7,41 - 7,43 (1H, dd, J = 8,08, 1,8 Hz), 7,59 - 7,60 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,94 - 8,05 (1H, d, J = 4,04 Hz);

Masa (m/z): 419,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 49: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(1-dimetilamino-2-propoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol

- 45 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2968, 1373, 1247, 1182;

5 RMN ¹H (ppm): 1,10 - 1,13 (6H, m), 1,21 - 1,24 (3H, d), 2,28 (6H, s), 2,41 - 2,45 (1H, m), 2,56 - 2,61 (1H, m), 3,22 - 3,26 (1H, m), 4,43 - 4,48 (1H, m), 6,60 - 6,61 (1H, d, J = 3,56 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,17 - 7,19 (1H, dd, J = 8,76, 2,52 Hz), 7,21 - 7,23 (1H, d, J = 8,12 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,36 - 7,38 (1H, d, J = 8,08 Hz), 7,57 - 7,58 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,93 - 7,94 (1H, dd, J = 4,40 Hz);

Masa (m/z): 419,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 50: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-3-metil-1H-indol

10 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2929, 2962, 1369, 1176;

RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,14 (6H, d, J = 6,92 Hz), 2,20 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,72 - 2,75 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,22 - 3,29 (1H, m), 4,02 - 4,05 (2H, t, J = 5,84 Hz), 7,04 - 7,10 (2H, m), 7,21 - 7,23 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 0,96 Hz), 7,37 - 7,39 (1H, dd, J = 8,08, 1,8 Hz), 7,91 - 7,94 (1H, m);

15 Masa (m/z): 419,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 51: Preparación de 1-[4'-isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-3-metil-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

20 IR (cm⁻¹): 2962, 1367, 1247, 1178;

RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,14 (6H, d, J = 6,92 Hz), 1,96 - 2,04 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,31 (6H, s), 2,52 - 2,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,19 - 3,25 (1H, m), 3,95 - 3,98 (2H, t, J = 6,16 Hz), 7,03 - 7,10 (2H, m), 7,19 - 7,21 (2H, m), 7,32 - 7,36 (2H, m), 7,91 - 7,94 (1H, m);

Masa (m/z): 433,4 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 52: Preparación de 5-metoxi-1-[4'-isopropil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2966, 1614, 1467, 1361, 1139;

30 RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,13 (6H, d, J = 6,84 Hz), 1,76 - 1,90 (2H, m), 1,96 - 2,04 (2H, m), 2,31 (5H, s a), 2,60 (2H, m), 3,20 - 3,26 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,29 (1H, m), 6,57 - 6,58 (1H, d, J = 3,48 Hz), 6,90 - 6,93 (1H, dd, J = 2,17, 8,98 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,08 Hz), 7,15 (1H, s), 7,20 - 7,22 (1H, d, J = 8,09 Hz), 7,35 - 7,37 (1H, dd, J = 7,99 Hz), 7,48 - 7,49 (1H, d, J = 3,53 Hz), 7,89 - 7,91 (1H, d, J = 8,97 Hz);

Masa (m/z): 443,5 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 53: Preparación de 5-fluoro-1-[4'-isopropil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

Intervalo de fusión: 73,2 - 74,5 °C

40 IR (cm⁻¹): 3018, 2964, 1591, 1462, 1348, 1141;

RMN ¹H (ppm): 1,13 - 1,15 (6H, d, J = 6,89 Hz), 1,77 - 1,80 (2H, m), 1,89 - 1,91 (2H, m), 2,31 (5 H, s a), 2,59 (2H, m), 3,22 - 3,28 (1H, m), 4,30 (1H, m), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,60 Hz), 7,01 - 7,06 (1H, dt, J = 9,0, 2,48 Hz), 7,16 (1H, d, J = 1,44 Hz), 7,17 - 7,20 (1H, dd, J = 8,79, 2,4 Hz), 7,23 - 7,25 (1H, d, J = 8,13 Hz), 7,36 - 7,38 (1H, dd, J = 8,08, 1,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,94 - 7,97 (1H, m);

45 Masa (m/z): 431,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 54: Preparación de 3-metil-1-[4'-metil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol

(Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2931, 2794, 1593, 1450, 1365, 1168;

- 5 RMN ¹H (ppm): 1,61 - 1,64 (2H, m), 1,83 - 1,84 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,54 (2H, m), 2,89 (2H, m), 4,47 (1H, m), 7,24 - 7,28 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,31 - 7,32 (1H, d, J = 1,69 Hz), 7,33 - 7,35 (1H, dd, J = 8,34, 1,18 Hz), 7,37 - 7,41 (1H, dt, J = 6,25, 1,13 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,51 - 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,01 - 8,03 (1H, d, J = 8,24 Hz);

Masa (m/z): 399,2 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 55: Preparación de 5-metoxi-1-[4-etil-3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2958, 11467, 1369, 1143, 1037;

- 15 RMN ¹H (ppm): 1,10 - 1,43 (3H, t, J = 7,28 Hz), 1,78 (2H, m), 1,91 - 1,92 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,41- 2,42 (2H, m), 2,55 - 2,58 (2H, c), 2,60 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,32 (1H, m), 6,57 - 6,58 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,90 - 6,93 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,14 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,16 - 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 - 7,36 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,48 - 7,49 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,88 - 7,90 (1H, d, J = 8,9 Hz);

Masa (m/z): 429,3 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 56: Preparación de hidrocloruro de 5-metoxi-1-[4'-metoxi-3'-(piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

Intervalo de fusión: 231,2 - 232,7 °C

- 25 IR (cm⁻¹): 2978, 2927, 1615, 1435, 1371, 1143, 1030;

RMN ¹H (ppm): 1,69 (2H, m), 1,89 - 1,91 (2H, m), 3,04 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,63 (1H, m), 6,71 - 6,72 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,89 - 6,92 (1H, dd, J = 8,96, 2,12 Hz), 7,09 - 7,08 (1H, d, J = 2,02 Hz), 7,13 - 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,55 - 7,53 (1H, dd, J = 8,62 Hz), 7,74 - 7,73 (1H, d, J = 3,46 Hz), 7,84 - 7,86 (1H, d, J = 8,97 Hz), 8,86 (1H, s a);

- 30 Masa (m/z): 417,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 57: Preparación de 5-metoxi-1-[4'-metoxi-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

- 35 IR (cm⁻¹): 2942, 2797, 1615, 1466, 1367, 1143, 1030;

RMN ¹H (ppm): 1,73 - 1,78 (2H, m), 1,84 - 1,85 (2H, m), 2,02 - 2,04 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,68 - 2,69 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,14 (1H, m), 6,56 - 6,57 (1H, d, J = 3,56 Hz), 6,81 - 6,83 (1H, d, J = 8,62 Hz), 6,89 - 6,92 (1H, dd, J = 8,98, 2,40 Hz), 6,95 - 6,96 (1H, d, J = 2,32 Hz), 7,22 - 7,23 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,45 - 7,47 (2H, m), 7,87 - 7,89 (1H, d, J = 8,97 Hz);

- 40 Masa (m/z): 431,3, (M+H)⁺.

Ejemplo 58: Preparación de 5-fluoro-1-[4'-metoxi-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

- 45 IR (cm⁻¹): 2934, 2778, 1614, 1462, 1365, 1142, 1082;

RMN ¹H (ppm): 1,71 - 1,78 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,69 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,14 (1H, m),

6,59 - 6,60 (1H, d, J = 3,45 Hz), 6,83 - 6,85 (1H, d, J = 8,62 Hz), 7,0 - 7,05 (1H, dt, J = 9,0, 2,16 Hz), 7,15 - 7,18 (1H, dd, J = 86,7 2,16 Hz), 7,23 - 7,24 (1H, d, J = 1,76 Hz), 7,46 - 7,49 (1H, dd, J = 8,56, 1,84 Hz), 7,55 - 7,56 (1H, d, J = 3,49 Hz), 7,91 - 7,95 (1H, c, J = 8,96, 4,32 Hz);

Masa (m/z): 419,3 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 59: Preparación de 5-fluoro-1-[4'-cloro-3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2950, 1463, 1366, 1176, 1046;

10 RMN ¹H (ppm): 1,77 - 1,83 (2H, m), 1,88 - 1,93 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,35 (2H, m), 2,61 (2H, m), 4,14 (1 H, m), 6,64 (1H, d, J = 3,55 Hz), 7,02 - 7,07 (1H, dt, J = 9,0, 2,51 Hz), 7,18 - 7,20 (1H, dd, J = 8,63, 2,49 Hz), 7,27 - 7,28 (1H, d, J = 1,99 Hz), 7,33 - 7,35 (1H, dd, J = 8,34, 2,03 Hz), 7,40 - 7,42 (1H, d, J = 8,34 Hz), 7,52 - 7,54 (1H, d, J = 3,65 Hz), 7,91 - 7,94 (1H, c, J = 9,04, 4,38 Hz);

Masa (m/z): 423,26, (M+H)⁺.

15 Ejemplo 60: Preparación de 5-fluoro-3-metil-1-[4'-metoxi-3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2939, 1369, 1167, 1088;

20 RMN ¹H (ppm): 1,85 - 1,86 (2H, m), 1,89 - 1,90 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,21 - 2,24 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,70 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,18 (1H, m), 6,82 - 6,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,0 - 7,05 (1H, dt, J = 8,90, 2,4 Hz), 7,07 - 7,10 (1H, dd, J = 8,63, 2,40 Hz), 7,21 - 7,22 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,29 (1H, s), 7,44 - 7,46 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,91 - 7,94 (1H, c, J = 8,9, 4,3 Hz);

Masa (m/z): 433,4, (M+H)⁺.

25 Ejemplo 61: Preparación de 5-metoxi-3-metil-1-[4'-isopropil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

Intervalo de fusión: 73,2 - 74,5 °C

30 IR (cm⁻¹): 3113, 2941, 1595, 1475, 1365, 1172;

RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,14 (6H, d, J = 6,87 Hz), 1,77 - 1,91 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,32 (5H, s a), 2,61 (2H, m), 3,19 - 3,26 (1H, m), 3,83 (3H, s); 4,29 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 1,98 Hz), 6,90 - 6,93 (1H, dd, J = 8,90, 2,23 Hz), 7,13 (1H, s), 7,19 - 7,21 (1H, d, J = 8,08 Hz), 7,24 (1H, s), 7,33 - 7,35 (1H, dd, J = 8,08 Hz), 7,88 - 7,90 (1H, d, J = 8,92 Hz);

Masa (m/z): 457,3 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 62: Preparación de 6-cloro-1-[4'-metoxi-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

Intervalo de fusión: 112-115 °C

40 IR (cm⁻¹): 2966, 2786, 1 581, 1459, 1374, 1140, 1092;

RMN ¹H (ppm): 1,74 - 1,77 (2H, m), 1,78 - 1,81 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,70 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,22 (1H, m), 6,60 - 6,61 (1H, d, J = 3,44 Hz), 6,85 - 6,87 (1H, d, J = 8,62 Hz), 7,19 - 7,21 (1H, dd, J = 8,25 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,72 Hz), 7,42 - 7,45 (1H, d, J = 8,37 Hz), 7,47 - 7,52 (2H, m), 8,02 (1H, s);

Masa (m/z): 435,3 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 63: Preparación de 5-bromo-1-[4'-metoxi-3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

Intervalo de fusión: 127,2 - 128 °C

IR (cm⁻¹): 2933, 2806, 1585, 1440, 1369, 1170, 1092;

- 5 RMN ¹H (ppm): 1,71 - 1,78 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,17 - 2,18 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,69 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,15 (1H, m), 6,57 - 6,58 (1H, d, J = 3,48 Hz), 6,83 - 6,85 (1H, d, J = 8,62 Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,87 Hz), 7,38 - 7,40 (1H, dd, J = 8,77, 1,25 Hz), 7,46 - 7,49 (1H, dd, J = 8,59, 1,92 Hz), 7,51 - 7,52 (1H, d, J = 3,49 Hz), 7,65 - 7,66 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,86 - 7,88 (1H, d, J = 8,78 Hz);

Masa (m/z): 479,2 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 64: Preparación de 3-Bromo-5-fluoro-1-[4'-metoxi-3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

- 15 IR (cm⁻¹): 2942, 2795, 1619, 1468, 1370, 1139, 1031; RMN ¹H (ppm): 1,88 - 1,97 (4H, m), 2,17 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,76 - 2,79 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,24 (1H, m), 6,59 - 6,60 (1H, d, J = 3,65 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,46 Hz), 6,93 - 6,96 (1H, d, J = 8,96 Hz), 7,20 - 7,22 (1H, dd, J = 8,78, 2,44 Hz), 7,52 - 7,56 (1H, c, J = 9,01, 4,32 Hz), 7,77 - 7,78 (1H, d, J = 3,67 Hz), 7,92 - 7,95 (1H, d, J = 8,95 Hz);

Masa (m/z): 497,55 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 65: Preparación de hidrocloreuro de 3-bromo-5-fluoro-1-[4'-etil-3'-(piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

Intervalo de fusión: 289,9 - 291,5 °C.

IR (cm⁻¹): 2965, 2794, 1593, 1467, 1375, 11-54, 1031;

- 25 RMN ¹H (ppm): 1,04 - 1,08 (3H, t, J = 7,48 Hz), 1,75 - 1,78 (2H, m), 2,0 - 2,04 (2H, m), 2,53 - 2,58 (2H, c, J = 7,43 Hz), 3,11 - 3,16 (4H, m), 4,86 (1H, m), 7,27 - 7,32 (2H, m), 7,38 - 7,40 (1H, d, J = 7,82 Hz), 7,53 - 7,55 (2H, d, J = 8,82 Hz), 8,06 - 8,10 (1H, dd, J = 8,96, 4,32 Hz), 8,29 (1H, s), 8,59 (1H, s a), 8,72 (1H, s a); ¹⁵Masa (m/z): 481,1, 483,1 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo 66: Preparación de hidrocloreuro de 5-fluoro-1-[4'-etil-3'-(piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

Intervalo de fusión: 201,46 - 204,21 °C.

IR (cm⁻¹): 2966, 2935, 1593, 1461, 370, 1139, 1037;

- 35 RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,15 (3H, t, J = 7,43 Hz), 1,92 (2H, m), 2,07 - 2,12 (2H, m), 2,61 - 2,66 (2H, c, J = 7,23 Hz), 3,12 ²⁵ - 3,21 (4H, m), 4,76 (1H, m), 6,70 - 6,7 (1H, d, J = 3,45 Hz), 7,06 - 7,1 (1H, dt, J = 9,0 Hz), 7,24 - 7,26 (1H, dd, J = 8,79 Hz), 7,31 - 7,35 (2H, m), 7,46 - 7,48 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,06 - 8,10 (1H, c, J = 8,96, 4,32 Hz), 8,29 (1H, s), 8,59 (1H, s a), 7,99 - 8,03 (1H, dd, J = 8,95, 4,35 Hz);

Masa (m/z): 403,2 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo. 67: Preparación de 3-bromo-5-fluoro-1-[4'-etil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

Intervalo de fusión: 133,2 - 134,5 °C

- 45 IR (cm⁻¹): 3145, 2969, 2799, 1614, 1589, 1365, 1153;

RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,26 (3H, t, J = 7,52 Hz), 1,74 - 1,79 (2H, m), 1,88 - 1,94 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,32 - 2,35 (2H,

m), 2,57 - 2,63 (4H, m), 4,33 (1H, m), 7,08 - 7,10 (1H, dt, J = 8,98, 2,55 Hz), 7,15 - 7,16 (1H, d, J = 2,65 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,20 - 7,22 (1H, d, J = 7,97 Hz), 7,35 - 7,38 (1H, dd, J = 7,93, 1,8 Hz), 7,63 (1H, s); 7,95 - 7,98 (1H, dd, J = 9,05, 4,21 Hz);

Masa (m/z): 495,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 68: Preparación de 6-bromo-1-[4'-etil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 3144, 2968, 2932, 1589, 1368, 11-47;

10 RMN ¹H (ppm): 1,11 - 1,15 (3H, t, J = 7,52 Hz), 1,24 - 1,27 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,95 (2H, m); 2,25 (3H, s), 2,31 (2H, m), 2,56 - 2,58 (2H, c, J = 732 Hz), 4,35 (1H, m), 6,60 - 6,61 (1H, d, J = 3,49 Hz), 7,19 - 7,21 (1H, m), 7,32 - 7,39 (4H, m), 7,50 - 7,53 (1H, d, J = 3,67 Hz), 8,19 (1H, s);

Masa (m/z): 477,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 69: Preparación de 1-[4'-etil-3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

15 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2934, 2796, 1593, 1491, 1373, 1170, 1041;

20 RMN ¹H (ppm): 1,09 - 1,13 (3H, t, J = 7,52 Hz), 1,74 - 1,75 (2H, m), 1,89 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,34 - 2,39 (4H, m), 2,54 - 2,60 (2H, c, J = 7,48); 4,30 (1H, m), 6,64 - 6,65 (1H, d, J = 3,72 Hz), 7,15 - 7,20 (2H, m), 7,22 - 7,24 (1H, dt, J = 7,97 Hz) 7,28 - 7,32 (1H, dt, J = 8,35, 1,19 Hz), 7,35 - 7,38 (1H, d, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,51 - 7,53 (2H, m), 7,99 - 8,02 (1H, d, J = 8,32 Hz);

Masa (m/z): 399,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 70: Preparación de 6-cloro-1-[4'-etil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

25 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

30 IR (cm⁻¹): 2930, 2796, 1594, 1490, 1376, 1169, 1042; RMN ¹H (ppm): 1,11 - 1,15 (3H, t, J = 7,51 Hz), 1,76 - 1,79 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,35 - 2,39 (2H, m), 2,57 - 2,62 (4H, m), 4,35 (1H, m), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,59 Hz). 7,19 - 7,21 (2H, m), 7,23 - 7,24 (1H, d, J = 1,48 Hz), 7,34 ¹⁵ - 7,36 (1H, dd, J = 7,9, 1,66), 7,42 - 7,44 (1H, d, J = 8,38 Hz), 7,52 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,04 (1H, s);

Masa (m/z): 433,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 71: Preparación de 5-fluoro-1-[4'-etil-3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

35 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2930, 2800, 1608, 1495, 1369, 1170, 1044;

40 RMN ¹H (ppm): 1,11 - 1,14 (3H, t, J = 7,52 Hz), 1,76 - 1,77 (2H, m), 1,88 - 1,90 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2-35 - 2,37 (2H, m), 2,56 - 2,61 (4H, m), 4,30 (1H, m), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,58 Hz), 6,99 - 7,06 (1H, dt, J = 9,04, 2,47 Hz), 7,15 - 7,19 (3H, m), 7,34 - 7,36 (1H, dd, J = 7,9, 1,58), 7,56 - 7,57 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,93 - 7,96 (1H, dd, J = 9,02, 4,39 Hz);

Masa (m/z): 417,57 (M+H)⁺.

Ejemplo 72: Preparación de 5-Fluoro-3-metil-1-[4'-isopropil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

45 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2941, 1595, 1467, 1369, 1139;

RMN ¹H (ppm): 1,13 -1,14 (6H, d, J = 6,88 Hz), 1,74 (2H, m), 1,88 -1,90 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,31 (5H, s a), 2,59 (2H, m), 3,23 - 3,28 (1H, m), 4,29 (1H, m), 7,00 - 7,05 (1H, dt, J = 2,4, 8,96 Hz), 7,08 -7,11 (1H, dd, J = 8,67, 2,4 Hz), 7,14 (1H, s), 7,19 - 7,21 (1H, d, J = 8,09 Hz), 7,31 - 7,35 (2H, m), 7,92 - 7,96 (1H, dd, J = 8,95, 4,35 Hz);

Masa (m/z): 445,5 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 73: Preparación de 5-bromo-1-[4'-isopropil-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2956, 1581, 1444, 1373, 1170;

10 Masa (m/z): 491,2 (M+H)⁺;

Ejemplo 74: Preparación de 5-bromo-1-[4'-Cloro-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

15 IR (cm⁻¹): 2939, 1582, 1474, 1377, 1173;

RMN ¹H (ppm): 1,82 - 1,88 (2H, m), 2,0 - 2,02 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,61 (2H, m), 2,84 (2H, s), 4,34 (1H, m), 6,61 - 6,62 (1H, d, J = 3,69 Hz), 7,26 (1H, s); 7,33 - 7,35 (1H, dd, J = 2,08, 8,34 Hz), 7,40 - 7,43 (2H, m), 7,49 - 7,50 (1H, d, J = 3,67 Hz), 7,67 - 7,68 (1H, d, J = 1,85 Hz), 7,85 - 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz);

Masa (m/z): 483,1 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 75: Preparación de 6-metoxi-1-[4'-cloro-3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2940, 1582, 1468, 1374, 1173;

25 RMN ¹H (ppm): 1,67 - 1,81 (2H, m), 1,86 - 1,91 (2H, m), 2,29 (5H, s a), 2,59 - 2,61 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,32 (1H, m), 6,58 - 6,59 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,85 - 6,88 (1H, dd, J = 8,6, 2,21 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,82 Hz), 7,30 - 7,4 (4H, m), 7,51 - 7,52 (1H, d, J = 1,97 Hz);

Masa (m/z): 435,3 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo 76: Preparación de 5-Bromo-[4'-etil-3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

35 RMN ¹H (ppm): 1,11 -1,14 (3H, t, J = 7,48 Hz), 1,76 - 1,77 (2H, m), 1,88 - 1,90 (2H, m), 2,32 (4H, m), 2,56 - 2,6 (5H, m), 4,29 - 4,32 (1H, m), 6,58 - 6,60 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,18 - 7,19 (1H, d, J = 7,96 Hz), 7,34 -7,36 (1H, dd, J = 7,84 Hz), 7,39 - 7,41 (1H, dd, J = 8,8 Hz), 7,53 - 7,54 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,66 - 7,67 (1H, d, J = 1,84 Hz), 7,88 - 7,90 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Masa (m/z): 477,2 (M+H)⁺;

Ejemplo 77: Preparación de 6-Cloro-1-[3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

40 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

Masa (m/z): 405,3 (M+H)⁺;

Ejemplo 78: Preparación de hidrocloruro de 6-cloro-1-[4'-cloro-3'-(piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)

45 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

Intervalo de fusión: 258,3 - 259,5 °C.

IR (cm⁻¹): 3082, 2935, 2757, 1580, 1390, 1178;

5 RMN ¹H (ppm): 1,76 - 1,81 (2H, m), 2,0 - 2,04 (2H, m), 3,10 - 3,16 (4H, m), 5,01 - 5,02 (1H, m), 7,30 - 7,33 (1H, dd, J = 8,42, 1,84 Hz), 7,56 - 7,59 (1H, dd, J = 8,41, 2,02 Hz), 7,62 - 7,64 (1H, d, J = 8,42 Hz), 7,69 - 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,04 Hz), 7,90 - 7,91 (1H, d, J = 3,68 Hz), 8,02 - 8,03 (1H, d, J = 1,48 Hz), 8,71 (2H, s a).

Masa (m/z): 425,2 (M+H)⁺;

Ejemplo 79: Preparación de 4-cloro-1-[4'-metil-3-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 16, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

10 IR (cm⁻¹): 2927, 1376, 1252, 1167, 756, 682;

RMN ¹H (ppm): 2,04 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,36 (6H, s), 2,59 - 2,63 (2H, t); 3,97 - 4,0 (2H, t, J = 6,12), 6,76 - 6,78 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,15 - 7,18 (1H, d, J = 3,88), 7,21 - 7,23 (3H, m), 7,35 - 7,37 (1H, d, J = 7,86 Hz), 7,59 - 7,60 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,88 (1H, m);

Masa (m/z): 407,4, 409,2 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 80: Preparación de 5-metoxi-1-[3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]1H-indol**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2943, 1468, 1370, 1226, 1148, 1031;

20 RMN ¹H (ppm): 2,34 (6H, s), 2,71 - 2,74 (2H, t, J = 5,52 Hz), 3,81 (3H, s), 4,01 - 4,04 (2H, t, J = 5,52 Hz), 6,58 - 6,59 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,91 - 7,08 (3H, m), 7,28 - 7,42 (3H, m), 7,49 - 7,50 (1H, d, J = 3,64 Hz), 7,86 - 7,88 (1H, d, J = 9,08 Hz);

Masa (m/z): 375,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 81: Preparación de 1-[3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol

25 Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 4, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2945, 1445, 1373, 1262, 1174;

RMN ¹H (ppm): 1,88 - 1,95 (2H, m, J = 7,20 Hz), 2,20 (6H, s), 2,39 - 2,42 (2H, t, J = 7,12 Hz), 3,95 - 3,98 (2H, t, J = 7,12 Hz), 6,66 (1H, d, J = 3,40 Hz), 7,01 - 7,04 (1H, m), 7,21 - 7,43 (5H, m), 7,52 - 7,54 (1H, d, J = 7,76 Hz), 7,55 - 7,56 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,98 - 8,00 (1H, d, J = 8,30 Hz);

30 Masa (m/z): 359,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 82: Preparación de 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol:

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 1, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2960, 1371, 1172, 1130, 673;

35 RMN ¹H (ppm): 1,12 - 1,14 (6H, d, J = 6,96), 1,93 - 2,00 (2H, quin, 7,52 Hz), 2,27 (6H, s), 2,43 - 2,98 (2H, t, 7,16 Hz), 3,20 - 3,27 (1H, sept, J = 6,92 Hz), 3,97 - 4,00 (2H, t, 6,16 Hz), 6,65 - 6,66 (1H, dd, J = 3,72, 0,64 Hz), 7,20 - 7,22 (1H, d, J = 8,24 Hz), 7,24 - 7,26 (2H, m), 7,29 - 7,34 (1H, m), 7,40 - 7,42 (1H, d, 8,08, 1,84 Hz), 7,53 - 7,55 (1H, d, J = 7,72 Hz), 7,56, (1H, d, J = 3,68 Hz), 8,00 - 8,02 (1H, dd, J = 8,32, 0,72 Hz);

Masa (m/z): 401,3 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo 83: Preparación de 5-cloro-1-[4'-cloro-3'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2961, 1442, 1378, 1258, 1173;

RMN ¹H (ppm): 1,80 - 1,84 (2H, m), 1,97 - 2,04 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,45 (2H, m), 2,64 - 2,67 (2H, m), 4,39 (1H, s a), 6,62 - 6,63 (1H, d, J = 3,63 Hz), 7,26 - 7,29 (2H, m), 7,34 - 7,36 (1H, dd, J = 8,34, 1,94 Hz), 7,41 - 7,43 (1H, d, J = 8,34 Hz), 7,5 (1H, s), 7,51 - 7,52 (1H, d, J = 3,56 Hz), 7,89 - 7,92 (1H, d, J = 8,82 Hz);

Masa (m/z): 439,2, 441,3, 442,3 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 84: Preparación de 1-[4'-cloro-3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-3-metil-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2949, 2362, 1535, 1353, 1258, 1174;

10 RMN ¹H (ppm): 1,72 - 1,80 (2H, m), 1,84 - 1,89 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,30 (5H, s a), 2,59 - 2,61 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,31 (1H, m), 6,86 - 6,87 (1H, d, J = 2,32 Hz), 6,90 - 6,93 (1H, dd, J = 8,96, 2,4 1 Hz), 7,19 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 1,76 Hz), 7,29 - 7,31 (1H, dd, J = 8,32, 1,84 Hz), 7,35 - 7,37 (1 H, d, J = 8,32 Hz), 7,86 - 7,88 (1H, d, J = 8,96 Hz);

Masa (m/z): 449,3, 451,3 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 85: Preparación de 1-[4'-etil-3'-(1-metil piperidin-4-iloxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-3-metil-1H-indol (Referencia)**

Usando un procedimiento similar al que se ha dado en el Ejemplo 7, se preparó el derivado anterior con algunas variaciones no críticas.

IR (cm⁻¹): 2964, 2783, 1592, 1362, 1252, 1172;

20 RMN ¹H (ppm): 1,10 - 1,13 (3H, t, J = 7,52 Hz), 1,70 - 1,76 (2H, m), 1,78 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,31 (5H, s a), 2,54 - 2,60 (4H, m), 4,30 (1H, m), 6,99 - 7,04 (1H, dt, J = 8,98, 2,46 Hz), 7,07 = 7,10 (1H, dd, J = 8,69, 2,46 Hz), 7,13 (1H, d, J = 1,38 Hz), 7,15 - 7,17 (1H, d, J = 7,96 Hz), 7,30 (1H; s), 7,32 (1H, dd, J = 1,58 Hz); 7,90 - 7,94 (1H, dd, J = 8,96,4,36 Hz).

Masa (m/z): 431,3 (M+H)⁺;

Ejemplo 86: Medición de la ingesta de alimento

25 Se usaron ratas Wister macho (120-140 gramos) procedentes del N.I.N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). El efecto crónico de los compuestos de fórmula general (I) sobre la ingesta de alimento en ratas bien alimentadas se determinó de la siguiente manera:

30 Las ratas de introdujeron en jaulas individuales durante 28 días. Durante este periodo, a las ratas se les administró, una vez al día, por vía oral o por vía i.p. una composición que comprendía un compuesto de fórmula (1) o una composición correspondiente (vehículo) sin dicho compuesto (grupo de control). Las ratas disponían de alimento y agua a discreción.

35 Los días 0, 1, 7, 14, 21 y 28 las ratas se dejaron con las cantidades de alimento previamente medidas. La ingesta de alimento y el aumento de peso se midieron de forma rutinaria. En la bibliografía también se describe un método de ingestión de alimento (Kask et al., European Journal of Pharmacology, 414, 2001, 215-224 y Tumball et al., Diabetes, vol 51, agosto 2002, y algunas modificaciones internas). Las partes de las descripciones respectivas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

Algunos compuestos representativos mostraron disminución estadísticamente significativa en cuanto a la ingesta de alimento, cuando se realizaron de la manera indicada anteriormente a las dosis de 10 mg/kg ó 30 mg/kg o ambas,

Ejemplo 87: Comprimido que comprende un compuesto de fórmula (I)

Compuesto de acuerdo con el ejemplo 1	5 mg
Lactosa	60 mg
Celulosa Cristalina	25 mg
Povidona K 90	5 mg
Almidón pregelatinizado	3 mg
Dióxido de silíceo coloidal	1 mg

Compuesto de acuerdo con el ejemplo 1	5 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Peso total por comprimido	100 mg

Los ingredientes se combinan y se granulan usando un disolvente tal como metanol. Después la formulación se secó y se formó en comprimidos (que contenían aproximadamente 20 mg del compuesto activo) con una compresora adecuada.

Ejemplo 88: Composición para administración oral

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

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

Ejemplo 89: Formulación oral líquida

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

Los ingredientes se mezclaron para formar una suspensión para administración oral.

Ejemplo 90: Formulación Parenteral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	c.s. hasta hacer isotónica la solución
Agua para inyección hasta	100 ml

- 10 El ingrediente activo se disolvió en una parte de agua para inyección. Después, agitando, se añadió una cantidad suficiente de cloruro de sodio para hacer isotónica la solución. La solución se constituyó hasta el peso con el agua para inyección restante, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se envasó en condiciones estériles.

Ejemplo 91: Formulación en supositorios

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

Los ingredientes se fundieron conjuntamente y se mezclaron en un baño de vapor y se vertió en moldes que contenían 2,5 gramos de peso total.

Ejemplo 92: Formulación Tópica

Ingredientes	Gramos
Ingrediente activo	0,2-2 g
Span 60	2 g
Tween 60	2 g
Aceite mineral	5 g
Vaselina	10g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
BHA (anisol hidroxil butilado)	0,01 g
Agua	100 ml

- 5 Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinaron y se calentaron a aproximadamente 60 °C con agitación. Después se añadió una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60 °C agitando fuertemente para emulsionar los ingredientes y después se añadió agua en c. s. aproximadamente 100 gramos.

Ejemplo 93: Modelo de Tarea de Reconocimiento de Objetos

Las propiedades mejoradoras del conocimiento de los compuestos de la presente invención se calcularon usando un modelo de conocimiento en animales: el modelo de tarea de reconocimiento de objetos.

- 10 Como animales experimentales se usaron ratas Wistar macho (230-280 gramos) procedentes del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). En cada jaula se introdujeron cuatro animales. Los animales se mantuvieron con una carencia alimentaria del 20% un día antes y se les proporcionó agua a discreción durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Además las ratas se acostumbraron a pistas individuales durante 1 hora sin ningún objeto.
- 15 Un grupo de 12 ratas recibió vehículo (1 ml/kg) por vía oral y otro conjunto de animales recibió el compuesto de la fórmula (I) por vía oral o por vía i. p., una hora antes del experimento conocido (T1) y de elección (T2).

- 20 El experimento se realizó en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm formado de acrílico. En la fase de familiarización, (T1), las ratas se colocaron individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, en el que se cubrieron dos objetos idénticos (botellas de plástico, de 12,5 cm de altura por 5,5 cm de diámetro), cubiertos solo con cinta adhesiva amarilla (a1 y a2) en dos esquinas adyacentes, a 10 cm de las paredes. Veinticuatro horas después del experimento (T1) para el ensayo de memoria a largo plazo, las mismas ratas se colocaron en la misma pista en la que se colocaron en el experimento T1. A las ratas de la fase de elección (T2) se les permitió 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, de 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos conocidos presentaban texturas, colores y tamaños similares. Durante el experimento T1 y T2, las exploraciones de cada objeto (definidas como olfateo, lamido, mordisqueo o movimiento de vibras mientras dirige la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registraron individualmente usando un cronómetro. Posarse sobre un objeto no se consideró como una actividad exploratoria, sin embargo, se observó raras veces.

T1 es el tiempo total transcurrido explorando los objetos conocidos (a1 + a2).

- 30 T2 es el tiempo total transcurrido explorando el objeto conocido y el objeto novedoso (a3 + b).

El ensayo de reconocimiento de objetos se realizó como describe 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 demostrado efectos positivos lo que indica el aumento del reconocimiento del objeto novedoso, es decir, aumento del tiempo de exploración con el objeto novedoso y mayor índice de discriminación.

Ejemplo 94: Inducción al mordisqueo/bostezo/estiramiento por antagonistas del R 5-HT₆

5 Se usaron ratas Wister macho que pesaban 200-250 gramos. A las ratas se les administraron inyecciones de vehículo y se colocaron en cámaras individuales transparentes durante 1 hora cada día durante 2 días antes del día del ensayo, para acostumbrarlas a las cámaras de observación y al procedimiento del ensayo. El día del ensayo, las ratas se colocaron en las cámaras de observación inmediatamente después de la administración del fármaco y se observaron continuamente para determinar comportamientos de bostezo, estiramiento y mordisqueo durante 60 a 90 minutos después de las inyecciones del fármaco o vehículo. Sesenta minutos antes de la administración del fármaco a todos los animales se les administró Fisostigmina 0,1 mg/kg i. p. Se registró el número promedio de bostezos, estiramientos y movimientos de mordisqueo sin sentido durante el periodo de observación de 30 minutos.

15 Bibliografía: (A) King M. V., Sleight A., J., Woolley M. L., and et. al., *Neuropharmacology*, 2004, 47, 195-204. (B) Bentey 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 95: Laberinto de agua

El equipo de laberinto de agua consiste en una piscina circular (1,8 m de diámetro, 0,6 m de altura) construida en Perspex negro (TSE systems, Alemania) llenada con agua ($24 \pm 2^\circ\text{C}$) y por debajo colocada una cámara de vídeo de ángulo amplio para rastrear al animal. La plataforma de Perspex de 10 cm^2 , extendida 1 cm por encima de la superficie del agua, se colocó en el centro de uno de los cuatro cuadrantes imaginarios, que permaneció constante para todas las ratas. El Perspex negro usado en la construcción del laberinto y la plataforma no ofrecía pistas intralaberínticas para conducir el comportamiento a escape. Por otro lado, la sala de entrenamiento ofrecía diversas pistas visuales extralaberínticas para ayudar a la formación del mapa espacial necesario para el aprendizaje a escape. Se empleó un sistema de seguimiento automatizado [Videomot 2 (5.51), TSE systems, Alemania]. Este programa analiza imágenes de vídeo obtenidas mediante una cámara digital y un panel de adquisición de imágenes que determina la longitud de trayectoria, la velocidad de nado y el número de entradas y duración de tiempo de nado transcurrido en cada cuadrante del laberinto de agua.

30 Bibliografía: (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 96: Equipo de evitación pasiva

Los animales se entrenaron en un paradigma de evitación pasiva de luz-oscuridad, por etapas, en un solo experimento. El equipo de entrenamiento consistía en una cámara de 300 mm de longitud, 260 mm de anchura y 270 mm de altura, construida para diseños establecidos. La parte frontal y superior eran transparentes, lo que permitía al experimentador observar el comportamiento del animal dentro del equipo. La cámara se dividió en dos compartimentos, separados por un obturador central que contenía una pequeña abertura de 50 mm de anchura 75 mm de altura situada cerca de la parte delantera de la cámara. El compartimento más pequeño medía 9 mm de anchura y contenía una fuente de iluminación de baja potencia (6V). El compartimento más grande medía 210 mm de anchura y no estaba iluminado. El piso de este compartimento oscuro consistía en una rejilla con 16 barras de acero inoxidable horizontales que tenían 5 mm de diámetro y estaban a una distancia de 12,5 mm. A través de las 16 barras, se proporcionó un generador de corriente de 0,75 mA que se codificó una vez cada 0,5 segundos. Para un grupo de ratas de control se calculó un intervalo de resistencia de 40-60 micro ohms y el equipo se ajustó adecuadamente. Un circuito electrónico detector de la resistencia del animal garantizaba un suministro exacto de corriente por variación automática de la tensión con cambio en la resistencia.

45 Procedimiento experimental:

Este se realizó como se ha descrito anteriormente. Se usaron ratas Wister macho adultas que pesaban 200-230 gramos. Los animales se trasladaron al laboratorio 1 hora antes del experimento. El día del entrenamiento, los animales se colocaron orientados hacia la parte trasera del compartimento con luz del equipo. El temporizador se puso en marcha una vez que el animal había girado completamente para orientarse frente a la cámara. Se registró la latencia para entrar en la cámara oscura (normalmente < 20 segundos) y una vez introducido completamente en el compartimento oscuro se administró al animal un choque plantar inescapable de 0,75 mA durante 3 segundos. Después, los animales se devolvieron a sus jaulas. Entre cada sesión de entrenamiento, los dos compartimentos de las cámaras se limpiaron para eliminar cualquier resto olfativo que pudiera inducir a confusión. El recuerdo de este estímulo inhibitor se evaluó a 24 horas, 72 horas y 7 días después del entrenamiento devolviendo al animal a la cámara con luz y registrando su latencia para entrar en la cámara oscura, se empleó un tiempo de criterio de 300 segundos.

Bibliografía: (A) Callahan P. M., Ilch C. P., Rowe N. B., Tehim A., *Abst. 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 97: Ensayo de unión para el receptor 5-HT₆ humano

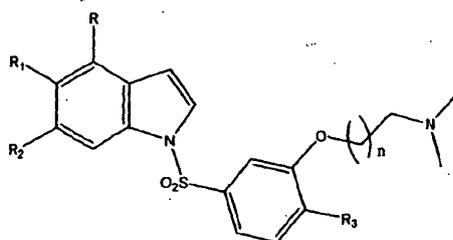
Los compuestos pueden ensayarse de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Materiales y Métodos:

- 5 Fuente receptora: Recombinante humano expresado en células HEK293
- Radioligando: [³H]LSD (60-80 Ci/mmol)
- Concentración final del ligando – [1,5 nM]
- Determinante no específico: Mesilato de metiotepina – [0,1 μM]
- Compuesto de referencia: Mesilato de metiotepina
- 10 Control positivo: Mesilato de metiotefina

Condiciones de incubación:

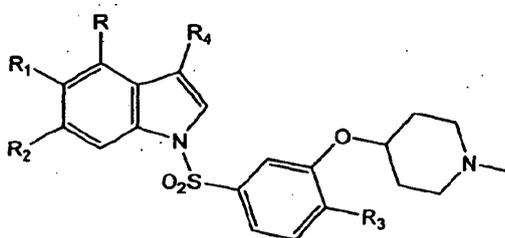
Las reacciones se realizaron en TRIS-HCL 50 μM (pH 7,4) que contenía MgCl₂ 10 μM, EDTA 0,5 mM durante 60 minutos a 37°C. La reacción finalizó por filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros se determinó y se comparó con 5 valores de control para averiguar cualquier interacción del compuesto (o compuestos) de ensayo con el sitio de unión de 5-HT₆ de serotonina clonado.



Ejemplo N°	R	R ₁	R ₂	R ₃	n	Datos de unión del radioligando al R 5-HT ₆
						(h)
						Ki (nM)
10	H	H	H	CH ₃	1	2,75
11	H	F	H	CH ₃	1	5,87
12	H	Br	H	CH ₃	1	28,3
13	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	11,20
15	H	H	Cl	CH ₃	1	1,57
16	H	H	H	CH ₃	2	1,86
17	H	F	H	CH ₃	2	12,50
18	H	Br	H	CH ₃	2	11,80
19	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	30,90
20	H	OC ₂ H ₅	H	CH ₃	2	12,40
21	H	H	Cl	CH ₃	2	13,10
26	H	H	H	C ₂ H ₅	1	1,90
30	H	F	H	C ₂ H ₅	1	5,44
31	H	H	H	C ₂ H ₅	2	35,20

Ejemplo N°	R	R ₁	R ₂	R ₃	n	Datos de unión del radioligando al R 5-HT ₆ (h)
						Ki (nM)
32	H	Br	H	C ₂ H ₅	2	7,55
33	H	H	Cl	C ₂ H ₅	2	5,80
35	H	F	H	C ₂ H ₅	2	18,80
36	H	H	H	Pr	1	13,90
43	H	OCH ₃	H	Pr ¹	2	62,50
79	Cl	H	H	CH ₃	2	13,60

Porcentaje de inhibición de unión específica a concentraciones de 100 nM



Ejemplo de Referencia N°	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Datos de unión del radioligando al R 5-HT ₆ (h)
						% de inhibición de unión específica a 100 nM
8	H	F	H	H	H	61,67
9	H	OCH ₃	H	H	H	58,2
24	H	F	H	CH ₃	H	89,42
52	H	OCH ₃	H	Pr ¹	H	31,47
53	H	F	H	Pr ¹	H	66,86
54	H	H	H	CH ₃	CH ₃	99,70
55	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	H	88,99
56	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	88,63
58	H	F	H	OCH ₃	H	91,56
59	H	F	H	Cl	H	89,79

Referencia bibliográfica: Reference: 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 98: ensayo funcional de 5-HT₆ sobre el AMP cíclico

La propiedad antagonista de los compuestos en los receptores 5-HT₆ humanos se determinó ensayando su efecto sobre la acumulación de AMPc en células HEK293 transfectadas de manera estable. La unión de un agonista al receptor 5-HT₆ humano conducirá a un aumento en la actividad de adenil 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 del agonista.

10

Se clonaron receptores 5-HT₆ humanos y se expresaron de manera estable en células HEK293. Estas células se sembraron en placas de 6 pocillos en medio DMEM/F12 con suero de ternero fetal (FCS) al 10% y G418 500 µg/ml y

se incubaron a 37 °C en una incubadora con CO₂. Se dejó que las células crecieran a aproximadamente una confluencia del 70% antes de iniciar el experimento. El día del experimento, el medio de cultivo se retiró y las células se lavaron una vez con medio asérico (SFM). Se añadieron 2 ml de medio SFM+IBMX y se incubó a 37 °C durante 10 minutos. El medio se retiró y a los pocillos apropiados se les añadió medio SFM+IBMX recién preparado que contenía diversos compuestos y serotonina 1 μM (como antagonista) y se incubó durante 30 minutos. Después de la incubación, el medio se retiró y las células se lavaron una vez con 1 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato). Cada pocillo se trató con 1 ml de etanol frío al 95% y EDTA 5 μM (2:1) a 4°C durante 1 hora. Después las células se rasparon y se transfirieron a tubos Eppendorf. Los tubos se centrifugaron durante 5 minutos a 4 °C y los sobrenadantes se conservaron a 4 °C hasta el ensayo.

El contenido de AMPc se determinó mediante EIA (inmunoensayo enzimático) usando el kit EIA para AMPc Biotrak de Amersham (Amersham RPN 225). El procedimiento usado es como se describe para el kit. Resumiendo, el AMPc se determina por la competición entre AMPc no marcado y una cantidad fija de AMPc marcado con peroxidasa para determinar los sitios de unión sobre el anticuerpo anti-AMPc. El anticuerpo se inmovilizó sobre placas de microtitulación de poliestireno previamente cubiertas con un anticuerpo secundario. La reacción comenzó añadiendo, a la muestra (100 μl) pre-incubada con el antisuero (100 ml), 50 μl de AMPc marcado con peroxidasa durante 2 horas a 4 °C. Después de 1 hora de incubación a 4°C, el ligando no unido se separó mediante un sencillo procedimiento de lavado. Después, se añadió un sustrato enzimático, trimetilbencidina (1), y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se detuvo por la adición de 100 ml de ácido sulfúrico 1,0 M y a los 30 minutos se realizó la lectura del color resultante mediante un espectrofotómetro de placa de microtitulación a 450 nm a los 30 minutos.

En el ensayo funcional adenil ciclasa, se observó que algún compuesto de esta invención era un antagonista competitivo con buena selectividad sobre diversos otros receptores incluyendo receptores distintos a serotonina tales como 5-HT_{1A} y 5-HT₇.

Ejemplo 99: Estudio farmacocinético en roedores

Como animal experimental se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) procedentes del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India).

En cada jaula se introdujeron cinco animales. Los animales se mantuvieron con una carencia alimentaria del 20% un día antes y se les proporcionó agua a discreción durante todo el 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.

A cada punto de tiempo se extrajo sangre por la vena yugular. El plasma se conservó congelado a -20°C hasta el análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en plasma se determinaron usando el método LC-MS/MS.

Programa de puntos de tiempo: Pre dosis 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosificación (n=3). Los compuestos NCE se cuantificaron en plasma por el método LC-MS/MS homologado usando la técnica de extracción en fase sólida. Los compuestos NCE se cuantificaron en el intervalo de calibración de 2-2000 ng/ml en plasma y en homogeneizado de cerebro. Las muestras del estudio se analizaron usando muestras de calibración en las muestras del lote y del control de calidad propagadas a través del lote.

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos, C_{max}, T_{max}, AUC_t, AUC_{inf}, semi vida, volumen de distribución, eliminación, tiempo medio de residencia y por lo tanto la biodisponibilidad oral mediante un modelo no compartimental usando el programa informático WinNonlin versión 4.1.

Ejemplo 100: Estudio de penetración en cerebro de roedor

Como animal experimental se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) procedentes del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India).

En cada jaula se introdujeron de tres a cinco animales. Los animales se mantuvieron con una carencia alimentaria del 20% un día antes y se les proporcionó agua a discreción durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Cada grupo de animales recibió el compuesto NCE (3-30 mg/kg) por vía oral o i. p.

A cada punto de tiempo se extrajo sangre por la vena yugular. Los animales se sacrificaron para extraer el tejido cerebral y se homogeneizó. El plasma y el cerebro se conservaron congelados a -20°C hasta el análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en plasma y cerebro se determinaron usando el método LC-MS/MS.

Programa de puntos de tiempo: Pre dosis 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosificación (n=3). Los compuestos NCE se cuantificaron en plasma por el método LC-MS/MS homologado usando la técnica de extracción en fase sólida. Los compuestos NCE se cuantificaron en el intervalo de calibración de 2-2000 ng/ml en plasma y en homogeneizado de cerebro. Las muestras del estudio se analizaron usando muestras de calibración en las muestras del lote y del control de calidad propagadas a través del lote.

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos, Cmax, Tmax, AUCt, AUCinf, semi vida, volumen de distribución, eliminación, tiempo medio de residencia y por lo tanto la relación Cb/Cp de NCE en cerebro frente a plasma mediante un modelo no compartimental usando el programa informático WinNonlin versión 4.1.

Ejemplo 101: Estudio de microdiálisis en cerebro de roedor para posible modulación de neurotransmisores.

- 5 Como animal experimental se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) procedentes del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India. Distribución de los grupos, Grupo 1: vehículo (agua; 5 ml/kg; p. o.), Grupo 2: NCE (3 mg/kg; p. o.), Grupo 3: NCE (10 mg/kg; p. o.)

- 10 Procedimiento Quirúrgico: las ratas se anestesiaron con cloral hidrato y se colocaron en un bastidor estereotáxico. Se colocó una cánula conductora (CMA/12) en AP: -5,2 mm, ML: +5,0 mm con respecto al bregma y DV: -3,8 desde la superficie cerebral de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (1986). Cuando el animal estuvo completamente anestesiado, se insertó una sonda de microdiálisis (CMA/12, 4 mm, PC) a través de la cánula conductora y se sujetó en el lugar. Después de la cirugía se esperó un periodo de recuperación de 48-72 horas antes de someter al animal al estudio.

- 15 Un día antes del estudio los animales se trasladaron a las jaulas para su adaptación y la sonda implantada se bombeó, mediante una bomba de microinfusión (PicoPlus, Harvard), durante una noche con una solución de Ringer modificada que comprendía: CaCl₂ 1,3 μM (Sigma), MgCl₂ 1,0 μM (Sigma), KCl 3,0 μM (Sigma), NaCl 147,0 μM (Sigma), Na₂HPO₄·7H₂O 1,0 μM y NaH₂PO₄·2 H₂O 0,2 μM y bromuro de neostigmina 0,3 μM (Sigma) (pH a 7,2) a una tasa de ajuste de 0,2 μl/minuto. El día del experimento la tasa de perfusión se cambió a 1,2 μl/minutos y se dejó estabilizar durante 3 horas. Después del periodo de estabilización, se recogieron cuatro basales a intervalos de 20 minutos antes de la dosificación. Las muestras dializadas se recogieron en viales de vidrio usando un colector de fracción refrigerado CMA/170.

Se administró vehículo o NCE (3 mg/kg o 10 mg/kg) por sonda después de haber recogido cuatro fracciones. El perfundido se recogió hasta 6 horas después de la administración.

- 25 Las concentraciones de acetilcolina en las muestras de dializado se midieron por LC-MS/MS (API 4000, MDS SCIEX). La acetilcolina se cuantificó en el intervalo de calibración de 0,250 a 8,004 ng/ml en los dializados.

Una vez finalizados los experimentos de microdiálisis, los animales se sacrificaron y sus cerebros se extirparon y se conservaron en una solución de formalina al 10%. Cada cerebro se seccionó a 50 μ en un criostato (Leica) se tiñó y se examinó microscópicamente para confirmar la colocación de la sonda. Se excluyeron los datos de los animales con colocación de la sonda incorrecta.

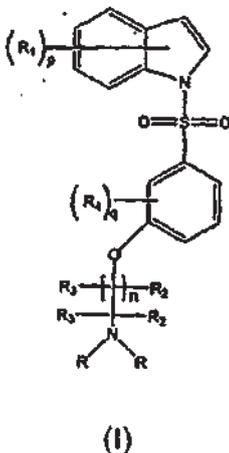
- 30 Los datos de la microdiálisis se expresaron como cambios en porcentaje (Media ± E.T.M.) de la línea basal que se definió como el valor promedio absoluto (en fM/10 μl) de las cuatro muestras antes de la administración del fármaco.

Los efectos de los tratamientos con NCE (3 y 10 mg/kg) y vehículo se evaluaron estadísticamente mediante ANOVA de una vía seguido de ensayos de comparación múltiple de Dunnett. En todas las mediciones estadísticas, una p < 0,05 se consideró significativa. El programa Graph Pad Prism evaluó estadísticamente los datos.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 en la que R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquiltio(C₁-C₃), alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), haloalcoxi(C₁-C₃), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆) o ciclo alquilalcoxi(C₃-C₆);

R, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), haloalcoxi(C₁-C₃) o cicloalquilalcoxi(C₃-C₆);

"n" representa 0 a 4;

"p" representa 0 a 6;

10 "q" representa 0 a 4,

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquiltio(C₁-C₃), alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆) alcoxi o haloalcoxi(C₁-C₃); o en el que R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), cicloalquilalcoxi(C₃-C₆) o haloalcoxi(C₁-C₃); o en el que R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), cicloalquilalcoxi (C₃-C₆) o haloalcoxi(C₁-C₃); o en el que R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), cicloalquilalcoxi(C₃-C₆) o haloalcoxi(C₁-C₃); o en el que R es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆) alcoxi o haloalcoxi(C₁-C₃).

15

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

1-[3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;

20 5-Fluoro-1-[3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;

5-Bromo-1-[3'-(N,N-dimetilamino etoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;

5-Fluoro-1-[3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;

5-Bromo-1-[3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;

1-[3'-(N,N-Dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;

25 1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-9H-indol;

5-Fluoro-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol,

5-Bromo-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;

1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi) bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;

5-Etoxi-1-[4'-metil-3-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;

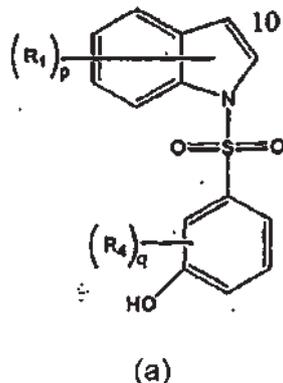
30 6-Cloro-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;

1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;

- 5-Fluoro-1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 5-Bromo-1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
 5-Etoxi-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 5 6-Cloro-1-[4'-metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 5-Bromo-1-[4'-etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
 6-Cloro-1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 10 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 5-Bromo-1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-6-cloro-1H-indol;
 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
 15 1-[4'-Etil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilamino etoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-3-metil-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(1-dimetilamino-2-propiloxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(2-dimetilamino-1-propoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 20 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-3-metil-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-3-metil-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(2-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
 25 1-[4'-Isopropil-3'-(1-dimetilamino-2-propoxi)bencenosulfonil]-5-metoxi-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(2-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(1-dimetilamino-2-propoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-1H-indol;
 30 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-3-metil-1H-indol;
 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-5-fluoro-3-metil-1H-indol;
 4-Cloro-1-[4'-Metil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 5-Metoxi-1-[3'-(N,N-dimetilaminoetoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 1-[3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-Indol;
 35 1-[4'-Isopropil-3'-(N,N-dimetilaminopropoxi)bencenosulfonil]-1H-indol;
 un estereoisómero de los mismos; y una sal de los mismos.

4. Un proceso para la preparación de compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, que

comprende, poner en contacto un compuesto de fórmula (a)



- 5 para obtener un compuesto de fórmula (I). En la que todos los sustituyentes son como se han definido en la reivindicación 1.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha base se selecciona entre carbonato potásico, bicarbonato sódico e hidruro sódico, o en el que dicho disolvente inerte se selecciona entre tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y dimetil éter.
- 10 6. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, para usar en la prevención o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Esquizofrenia, Depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo u obesidad.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 8. Un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como un medicamento.
9. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, para usar en el ensayo de antagonistas y antagonistas con selectividad por el receptor 5-HT₆ que comprende administrar un compuesto de la reivindicación y observar las respuestas de dicho animal y comparar dichas respuestas con animales de control y administrar otros compuestos de actividad desconocida a dichos animales experimentales.
- 20 10. Un compuesto de fórmula 1, como se define en la reivindicación 1, para usar en la prevención o tratamiento de un trastorno del SNC, un trastorno alimentario, un trastorno gastrointestinal, un trastorno hematológico, dolor, una enfermedad respiratoria, un trastorno genito-urológico, una enfermedad cardiovascular y cáncer.