

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 642**

51 Int. Cl.:
C07C 205/53 (2006.01) **A61K 31/63** (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)
C07D 333/62 (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01)
C07C 211/30 (2006.01)
C07C 211/49 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 285/00 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06818389 .6**
96 Fecha de presentación: **07.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1960343**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54 Título: **Derivados de indeno, su preparación y su uso como medicamentos**

30 Prioridad:
08.11.2005 US 735042 P
08.11.2005 ES 200502720

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.07.2012

73 Titular/es:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A.
AVDA. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT, 221
08041 BARCELONA, ES

72 Inventor/es:
FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi;
MERCE-VIDAL, Ramón;
HOLENZ, Joerg;
ALCALDE PAÍS, María de las Ermitas;
MESQUIDA ESTÉVEZ, María de les Neus y
LÓPEZ PÉREZ, Sara

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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

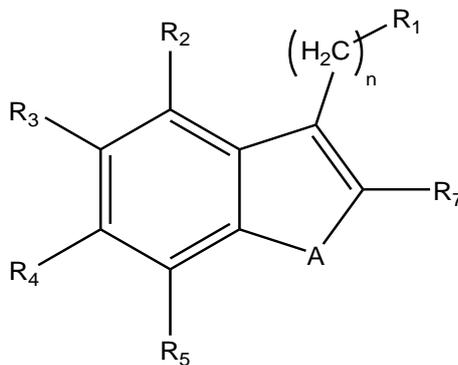
ES 2 384 642 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de indeno, su preparación y su uso como medicamentos.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos indeno derivados de formula general (I), así como a su procedimiento de preparación, a su aplicación como medicamentos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.



(I)

Los nuevos compuestos de formula I muestran afinidad por los receptores 5-HT₆ por lo que se muestran efectivos para el tratamiento de la enfermedades mediadas por estos receptores.

10 Antecedentes de la invención

La superfamilia de los receptores de serotonina 5-HT incluye 7 clases (5-HT₁-5-HT₇) que abarcan 14 subclases [D. Hoyer, et al., *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419]. El receptor 5-HT₆ es el último receptor de serotonina identificado por clonaje molecular tanto en ratas [F. J. Monsma, et al., *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; M. Ruat, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 193, 268], como en humanos [R. Kohen, et al., *J. Neurochem.*, 1996, 66, 47]. Los compuestos con afinidad por los receptores 5-HT₆ son adecuados para el tratamiento de varios desórdenes del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal, tal como el síndrome del intestino irritable. Los compuestos con afinidad por los receptores 5-HT₆ también son adecuados para el tratamiento de la ansiedad la depresión y los trastornos cognitivos de memoria [M. Yoshioka, et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 861, 244; A. Bourson, et al., *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 1562; D.C. Rogers, et al., *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, 1999, 127, 22P; A. Bourson, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 274, 173; A.J. Sleight, et al., *Behav. Brain Res.*, 1996, 73, 245; T. A. Branchek, et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 40, 319; C. Routledge, et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1606]. Se ha comprobado que los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos para tratar la esquizofrenia tienen una alta afinidad por los receptores 5-HT₆ [B. L. Roth, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1403; C. E. Glatt, et al., *Mol. Med.*, 1995, 1, 398; F. J. Mosma, et al., *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; T. Shinkai, et al., *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 88, 120]. Los compuestos con afinidad por los receptores 5-HT₆ son también adecuados para tratar la hiperkinesia infantil (DA/DH; Déficit de Atención/Desorden de Hiperactividad) [W. D. Hirst, et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1597; C. Gérard, et al., *Brain Research*, 1997, 746, 207; M. R. Pranzatelli, *Drugs of Today*, 1997, 33, 379]. Asimismo, se ha demostrado que los receptores 5-HT₆ también desempeñan un papel en la ingesta de alimentos [Neuropharmacology, 2001, 41, 210-219]. Los desórdenes alimenticios, particularmente la obesidad, son una seria y creciente amenaza para la salud pública en todos los grupos de edad, ya que incrementan el riesgo de desarrollar otras enfermedades más serias y con riesgo para la vida de los pacientes como la diabetes o las enfermedades coronarias.

35 Son varios los documentos de patente que se refieren a compuestos con afinidad por receptores de la superfamilia 5-HT. Los documentos WO 96/23783, WO 96/02537, WO 96/11929 y WO 97/08167, describen compuestos heterocíclicos antagonistas de los receptores 5-HT_{2b/2c}.

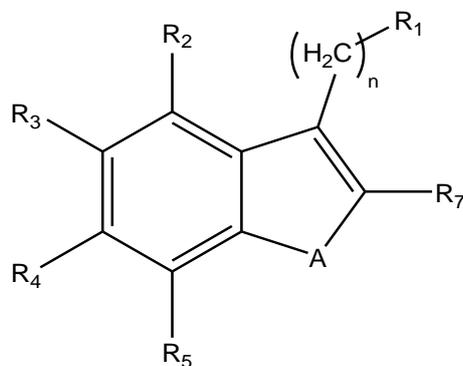
40 Por otro lado, existen otros documentos de patente que han descrito indeno derivados con actividad terapéutica. Los patentes US 5092827, US 6025394, US 5958982, US 5965619, US 6028116, US 2001/0006965 y US 2001/0020020 describen indeno derivados adecuados para tratar la psoriasis, el acné, la sarcoidosis, las lesiones precancerosas y las neoplasias así como la retinopatía diabética y la degeneración macular. El efecto terapéutico de estos compuestos parece provenir de su acción inhibidora de una fosfodiesterasa específica de cGMP (cGMP PDE) tal y como se describe en la patente US 6177471.

Sorprendentemente, los autores de la presente invención han observado que los compuestos indeno derivados de formula general (I) muestran una afinidad por los receptores 5-HT₆ entre buena o excelente. Estos compuestos, por

tanto, se hacen especialmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de desórdenes o enfermedades relacionadas con receptores 5-HT₆.

Objeto de la invención

En primer lugar, la presente invención tiene por objeto un indeno derivado de fórmula general I:



5

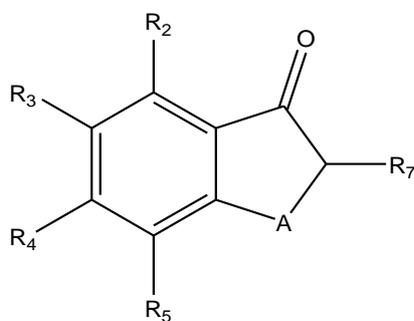
(I)

Los compuestos de fórmula general I han mostrado una alta afinidad por los receptores 5HT₆, por lo que suponen una buena alternativa terapéutica para el tratamiento de los trastornos mediados por dichos receptores.

Otro objeto de la presente invención son los procedimientos para la preparación de los indeno derivados de fórmula general I. Como se verá más adelante, en la presente solicitud se describen los procedimientos para la obtención de los compuestos (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ik) y (In), realizaciones particulares de los compuestos de fórmula general I. En concreto, para la obtención de los compuestos (Ia) y (Ib) se describe más de un procedimiento posible.

10

Un objeto adicional de la presente invención son los intermedios de fórmula general (II):



15

(II)

para la obtención de los compuestos de fórmula (I)

Asimismo, es objeto de la presente invención el uso de los indeno derivados de fórmula general (I) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de los desórdenes o las enfermedades mediadas por los receptores 5HT₆.

Entre las enfermedades o los desórdenes mediados por receptores 5HT₆, para las cuales son efectivos los indeno derivados de fórmula general I se encuentran los desórdenes o enfermedades relacionadas con la ingesta alimenticia, preferiblemente las relacionadas con la regulación del apetito, el mantenimiento, el incremento o reducción del peso corporal, la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, o el síndrome del intestino irritable; desórdenes del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; desórdenes bipolares; desórdenes cognitivos; desórdenes de memoria; demencia senil; psicosis; esquizofrenia; desórdenes neurodegenerativos preferiblemente seleccionados entre la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis múltiple; o desórdenes de hiperactividad preferiblemente el déficit de atención/desorden de hiperactividad, o para la mejora de la capacidad cognitiva.

25

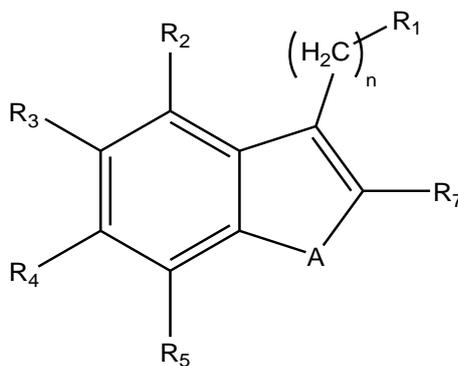
Un último objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un indeno derivado de fórmula general I y al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo

30

con la invención pueden adecuarse para ser administradas por cualquier vía de administración ya sea oral o parenteral tal como pulmonar, nasal, rectal, y o intravenosa. Por tanto, la formulación de acuerdo con la invención puede ser adaptada para la aplicación tópica o sistémica, especialmente la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intrarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

5 **Descripción detallada de la invención**

Un primer aspecto de la invención se refiere a un indeno derivado de fórmula general I:



(I)

en la que

10 n es 0, 1, 2, 3 ó 4

R¹ representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente al menos con un heteroátomo seleccionado entre N, O y S como miembro del anillo que puede estar condensado con un sistema anular mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un radical -NR⁸R⁹; un radical -CONR⁸R⁹; -COOH; o -OH

15 en la que

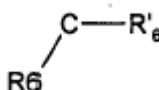
R⁸ y R⁹ representan, independientemente entre si, un átomo de hidrogeno; o un radical alifático C₁₋₅ lineas o ramificado, saturado o insaturado, que puede estar sustituido con 1, 2, 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -CN, -NH-CH₃ y -S-CH₃;

o

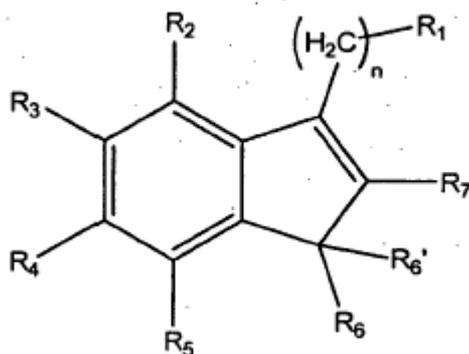
20 R⁸ y R⁹ conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 9 miembros saturado, insaturado o aromático, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre C₁₋₅-alquil, -O-C₁₋₅-alquil, -S-C₁₋₅-alquil, oxo (=O), thioxo (=S), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-alquil, -O-C(=O)-C₁₋₅-alquil, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C₁₋₅-alquil), -N(C₁₋₅-alquil)₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₅-alquil), -C(=O)-N(C₁₋₅-alquil)₂, -S(=O)₂-C₁₋₅-alquil, -S(=O)₂-fenil y que pueden contener 1, 2 o 3
25 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo

R², R³, R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, F, Cl, Br o I; F, Cl, Br o con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R², R³, R⁴ y R⁵ represente un radical -S(=O)₂-N(R¹⁴)R¹⁵;

A representa:



30 lo que significa, respectivamente, compuestos tipo (Iy):



(Iy)

5 R^6 y R^6' , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático C_1 - C_{10} lineal o ramificado, saturado o insaturado, que puede estar sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, -OH, -SH, -O- CH_3 , -O- C_2H_5 , - NO_2 , -CN y -S- CH_3 ;

R^7 representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático C_1 - C_6 lineal o ramificado que puede estar sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, -OH, -SH, -O- CH_3 , -O- C_2H_5 , - NO_2 , -CN y -S- CH_3 ;

10 R^{14} y R^{15} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno; o un radical arilo o heteroarilo de 14 miembros que pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 radical heteroarilo con de 5 a 14 miembros que pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre - CF_3 , C_{1-5} -alquil, -O- C_{1-5} -alquil, -S- C_{1-5} -alquil, -C(=O)-OH, -C(=O)-O- C_{1-5} -alquil, -O-C(=O)- C_{1-5} -alquil, F, Cl, Br, I, -CN, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C_{1-5} -alquil), -N(C_{1-5} -alquil)₂, -NH-C(=O)- C_{1-5} -alquil, -N(C_{1-5} -alquil)-C(=O)- C_{1-5} -alquil, - NO_2 , -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C_{1-5} -alquil), -C(=O)-N(C_{1-5} -alquil)₂, -S(=O)₂- C_{1-5} -alquil, -S(=O)₂-fenil, ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil, ciclohexil, fenil, fenoxi, benciloxi y bencil y que pueden estar unidos a través de un grupo C_1 - C_8 alquileo, C_2 - C_6 alquilenilo o C_2 - C_6 alquilenilo lineares o ramificados y donde el radical heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un isomero, un profármaco o un solvato del mismo,

20 opcionalmente, en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos o el correspondiente solvato de los mismos.

25 El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usado de acuerdo con la presente invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y está acoplado con un contra-ión (un catión o un anión) o está en solución. Esta definición incluye también las sales de amonio cuaternarias así como los complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, en particular aquellos complejos formados vía interacciones iónicas. La definición incluye, particularmente, las sales fisiológicamente aceptables, término éste que debe ser entendido como equivalente a "sales farmacológicamente aceptables".

30 El término "sales fisiológicamente aceptables" significa en el contexto de la presente invención cualquier sal que es tolerada fisiológicamente (significando normalmente que no es tóxica, especialmente como consecuencia del contra-ión) si se utiliza de forma apropiada para un tratamiento, especialmente aplicado o usado en humanos y/o mamíferos.

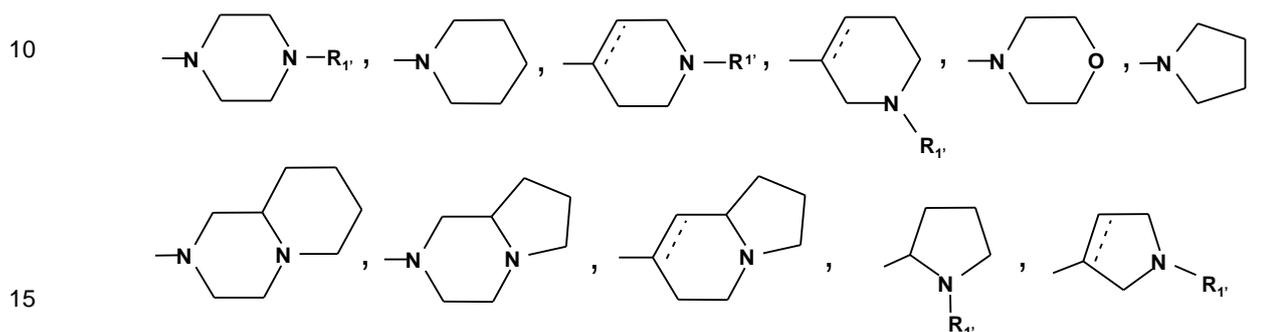
35 Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de la presente invención, se entienden como sales formadas por lo menos por un compuesto usado de acuerdo con la invención – normalmente un ácido (desprotonado) – como anión y por lo menos un catión, preferiblemente inorgánico, fisiológicamente tolerado – especialmente si se usa en humanos y/o mamíferos. Son particularmente preferidas las sales con metales alcalinos y alcalinotérreos y también las formadas con cationes amonio (NH_4^+). Son preferidas las sales formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio.

40 Estas sales fisiológicamente aceptables pueden también formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entienden como sales formadas por lo menos por un compuesto usado de acuerdo con la invención – normalmente protonado, por ejemplo en el nitrógeno – como catión y por lo menos un anión fisiológicamente tolerado – especialmente si es usado en humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye de forma particular, en el contexto de la presente invención, una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un

compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos que son fisiológicamente tolerados – especialmente si se usan en humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

- 5 El término “solvato” de acuerdo con la presente invención debe entenderse como cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que dicho compuesto tiene unido vía enlace no covalente otra molécula (normalmente un disolvente polar) incluyendo especialmente los hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

En una realización particular y preferida de la invención R^1 representa:



en las que la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R^1 representa un átomo de hidrógeno, un radical alifático C_{1-5} , o un grupo protector tal como bencilo.

- 20 En otra realización preferida de la invención R^1 representa un radical $-NR^8R^9$; y R^8 y R^9 representan de manera independiente o conjunta un átomo de hidrogeno o un radical alifático C_{1-5} .

En otra realización preferida de la invención R^1 representa un radical $-NR^8R^9$; y R^8 y R^9 conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 9 miembros saturado, insaturado o aromático que opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre N, O y S.

- 25 Otra realización preferida de la invención define aquellos compuestos de formula I en los que R^1 representa un radical $-CONR^8R^9$; y R^8 y R^9 representan de manera independiente o conjunta un átomo de hidrogeno o un radical alifático C_{1-5} .

- 30 También es una realización preferida los compuestos de formula I en los que R^1 representa un radical $-CONR^8R^9$; y R^8 y R^9 conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 9 miembros saturado, insaturado o aromático que opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre N, O y S.

Con respecto a otros sustituyentes como R^6 y R^6 , se prefiere un indeno derivado de fórmula general I donde R^6 y R^6 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C_{1-5} .

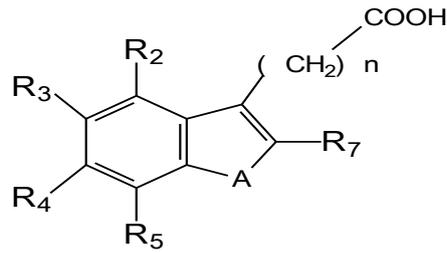
Entre todos los compuestos descritos en la formula general I son especialmente preferidos cualquiera de los seleccionados entre:

- 35 [7] Ácido [2-metil-6-(naftalen-1-ilsulfamoil)-3*H*-inden-1-il] acético

[16] *N,N*-Dimetil-2-[2-metil-6-(naftalen-1-ilsulfamoil)-3*H*-inden-1-il]acetamida

[39] *N*-(Naftalen-1-il)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-indeno-5-sulfonamida

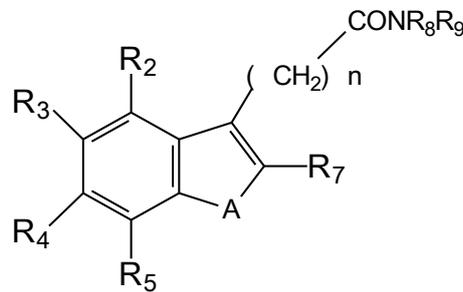
Una realización particular de la invención es aquella en la que los indeno derivados de la invención representan un compuesto con la formula general (Ia):



(Ia)

en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , A, y n tiene los significados anteriormente descritos.

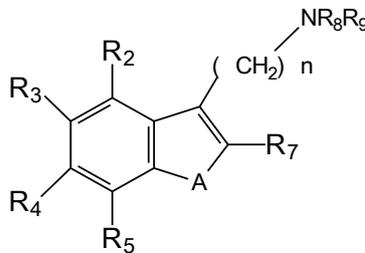
5 También es una realización particular aquella en la que los indeno derivados de la invención vienen representados por la formula general (Ib):



(Ib)

en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , A y n tienen los significados anteriormente señalados.

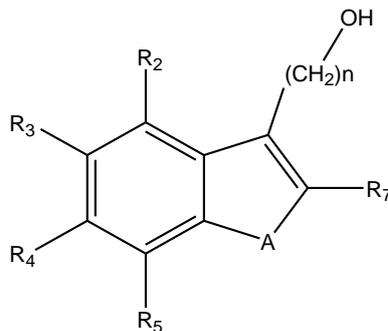
Además, también supone una realización particular los indeno derivados de formula general (Ic):



(Ic)

en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , A y n tienen los significados anteriormente señalados.

Otra realización particular son los indeno derivados que poseen la formula general (Ig):



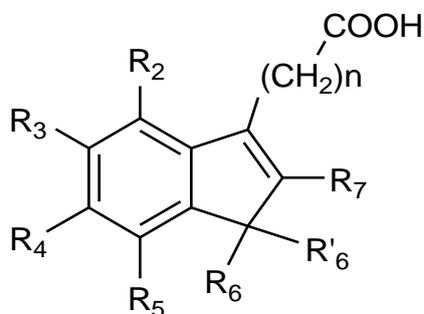
(Ig)

10

15

en las que $R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, A$ tienen los significados anteriormente señalados y $n = 1, 2, 3, 4$

Otra realización particular de la invención son los compuestos de fórmula general (In):

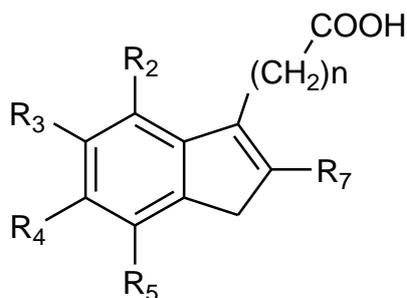


5

(In)

en las que $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y n tienen los significados anteriormente señalados.

Finalmente es también una realización particular de la invención los compuestos de fórmula general (Ik):



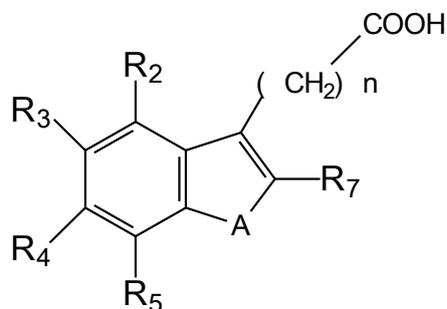
(Ik)

10 en las que R_2, R_3, R_4, R_5, R_7 y n tienen los significados anteriormente señalados.

En otro aspecto diferente, la invención hace referencia a los procedimientos para obtener los indeno derivados de fórmula general I. Se han desarrollado varios procedimientos para preparar los indeno derivados de la invención. A continuación se explicará cada uno de ellos.

Método A

15 En primer lugar, se describe un procedimiento para la preparación de indeno derivados de fórmula general (Ia).

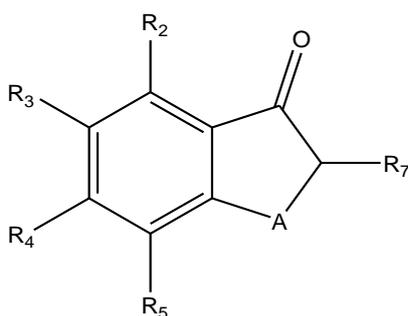


(Ia)

donde $R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, A$ y n tienen el significado anteriormente señalado, que para el caso particular en que $n=1$ comprende las siguientes etapas:

20

a) poner en contacto en un medio de reacción adecuado una indanona de fórmula general II:



(II)

en las que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y A tienen el significado anteriormente señalado, con un carboxilato de alquilo para obtener un alcohol intermedio

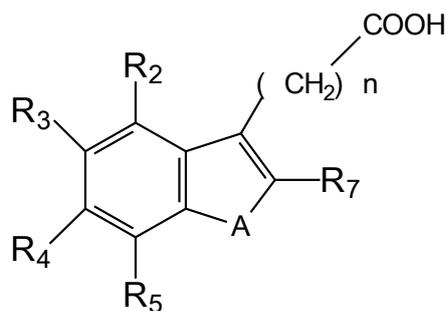
- 5 b) hacer reaccionar el alcohol intermedio resultante en una solución de un ácido, preferiblemente de H_2SO_4 .

En la primera etapa, se trabaja a temperaturas muy bajas cercanas a los $-80^\circ C$ en un medio de reacción que comprende preferiblemente LHMDs y THF. Además, esta primera etapa es preferible llevarla a cabo en atmósfera de argón. En estas condiciones se hace reaccionar a la indanona de fórmula II con un carboxilato de alquilo. De esta reacción se obtiene un alcohol intermedio que es secado y filtrado y que es posteriormente sometido a la segunda etapa que comprende un tratamiento del alcohol con un ácido, preferiblemente H_2SO_4 , a una temperatura y tiempo adecuados. La mezcla de reacción se extrae con un ácido orgánico y tras la filtración y el secado se obtiene un precipitado que puede ser identificado como un ácido de fórmula general (Ia).

15 Antes de proceder con el la etapa a del método A, las indanonas de fórmula general II pueden ser nitradas en las posiciones R_2 a R_5 tal y como se describe en D. L. Musso, F. R. Cochran, J. L. Kelley, E.W. McLean, J. L. Selph, G. C. Rigdon, G. F. Orr, R. G. Davis, B. R. Cooper, V. L. Styles, J. B. Thompson, and W. R. Hall, *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 399-408.

Método B

Este procedimiento permite también obtener ácidos indenilalquicarboxílicos y consta de tres etapas principales, aunque la primera de ellas es común al método A. Así pues, se describe un procedimiento para la preparación de indeno derivados de fórmula general (Ia):

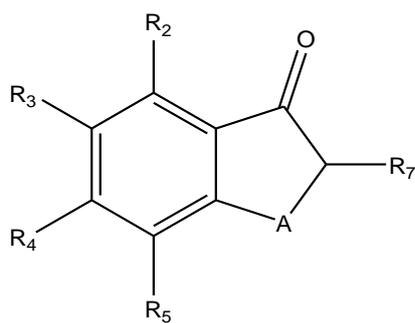


(Ia)

que para el caso particular en que $n=1$ comprende las siguientes etapas:

- a) poner en contacto en un medio de reacción adecuado una indanona de fórmula general II:

25



(II)

en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y A tienen el significado anteriormente señalado, con un carboxilato de alquilo para obtener el alcohol intermedio

- 5 b) añadir TFA gota a gota sobre el alcohol intermedio resultante en un medio apropiado
- c) hacer reaccionar la mezcla resultante con sodio metal disuelto en metanol llevando la mezcla a temperatura de reflujo.

10 Como se ha comentado anteriormente, la etapa hasta la obtención del alcohol intermedio es común a la del método A. El alcohol intermedio obtenido es disuelto en una solución apropiada como por ejemplo, CH_2Cl_2 y sobre el se añade el TFA gota a gota a una temperatura ligeramente inferior a 0°C y preferiblemente en agitación. Esta mezcla es evaporada y resuspendida en un medio adecuado como por ejemplo metanol seco. Sobre esta solución se añade una cantidad suficiente de sodio metal disuelto en el mismo medio en que es resuspendida la mezcla anterior. La mezcla resultante es llevada a temperatura de reflujo y se hace reaccionar durante un tiempo adecuado. El producto de esta mezcla de reacción es secado y filtrado y se obtiene un sólido que puede ser identificado como un ácido de fórmula general (Ia).

15

Al igual que en el método A, las indanonas de fórmula general II pueden ser nitradas en las posiciones R_2 a R_5 tal y como se describe en D. L. Musso, F. R. Cochran, J. L. Kelley, E.W. McLean, J. L. Selph, G. C. Rigdon, G. F. Orr, R. G. Davis, B. R. Cooper, V. L. Styles, J. B. Thompson, and W. R. Hall, *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 399-408.

20 Por otro lado, los compuestos de fórmula (Ia) donde n es diferente de 1 pueden ser preparados vía ácidos carboxílicos, según la metodología descrita en:

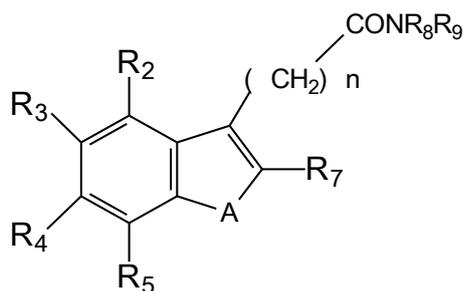
- H. Ochiai, T. Nishihara, Y. Tamaru, and Z. Yoshida. Titanium(IV)-Mediated Aldol-Type Condensation of Zinc Esters and Zinc Ketones with Carbonyl Electrophiles. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 1343-1344.
- D. A. H. Taylor. 1,2,3,4-Tetrahydro-8-methylfluoren-1-one. *Journal of the Chemical Society, Abstracts*, 1960, 2805-2806.
- 25 • G. R. Clemo, L. H. Groves, L. Munday, and G. A. Swan. Indene series. I. A synthesis of 1,2,3,8-tetrahydro-1-ketocyclopent[a]indene. *Journal of the Chemical Society, Abstracts*, 1951, 863-867.
- M. Finze, S. E. Reybuck, and R. M. Waymouth. Propylene Polymerization with 1,2'-Bridged Bis(indenyl)zirconium Dichlorides. *Macromolecules*, 2003, 36, 9325-9334.

30 Asimismo, se pueden obtener los compuestos de fórmula (I) donde n es diferente de 1 según la metodología descrita en:

- R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, V. Tortorella, F. Fiorentini, V. Olgiati, E. Vanotti, and S. Govoni. Mixed 5-HT_{1A}/D-2 Activity of a New Model of Arylpiperazines: 1-Aryl-4-[3-(1,2-dihydronaphtalen-4-yl)-n-propyl]piperazines. 1. Synthesis and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 99-104.
- 35 • K. Fukatsu, O. Uchikawa, M. Kawada, T. Yamano, M. Yamashita, K. Kato, K. Hirai, S. Hinuma, M. Miyamoto, and S. Ohkawa. Synthesis of a Novel Series of Benzocycloalkene Derivatives as Melatonin Receptors Agonists. *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 4212-4221.

Método C

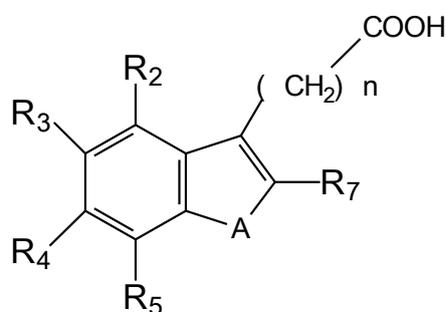
En este apartado, se describe un procedimiento para la preparación de indeno derivados de fórmula general (Ib):



(Ib)

en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y A tienen el significado anteriormente señalado y $n=0, 1, 2, 3$ o 4 .

- 5 que comprende poner en contacto en un medio de reacción adecuado, un ácido de fórmula general (Ia):



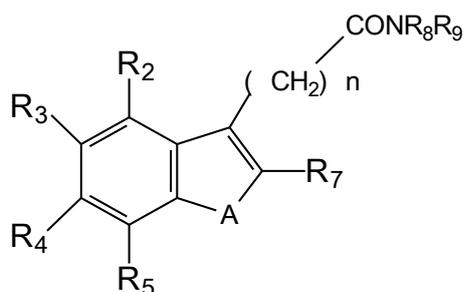
(Ia)

con una cantidad suficiente de SOCl_2 a temperatura de reflujo y añadir sobre el residuo obtenido y redisolto una amina de fórmula NR^8R^9 .

- 10 La reacción entre el compuesto de fórmula general (Ia) y el SOCl_2 ha de llevarse a cabo en un medio adecuado, como por ejemplo CH_2Cl_2 , y a temperatura de reflujo. El residuo obtenido tras eliminar el exceso de SOCl_2 a presión reducida es disuelto de nuevo en un medio apropiado (por ejemplo CH_2Cl_2) y se mezcla con la amina de fórmula NR^8R^9 a una temperatura cercana a 0°C . La mezcla se deja reaccionar durante el tiempo necesario a temperatura ambiente y preferiblemente en agitación.
- 15 El producto obtenido tras purificación en cromatografía en columna de gel de sílice es caracterizado como un compuesto de fórmula general (Ib).

Método D

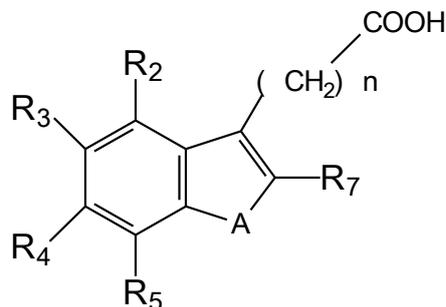
El método D proporciona, al igual que el método C, un procedimiento para obtener una indenilamida. Concretamente, se describe un procedimiento para la preparación de indeno derivados de fórmula general (Ib):



(Ib)

en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y A tienen el significado anteriormente señalado y $n=0, 1, 2, 3$ o 4

que comprende poner en contacto en un medio de reacción adecuado un ácido de fórmula general (Ia):



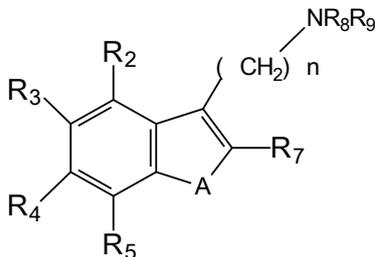
(Ia)

con CDI en agitación y adicionar a la mezcla de reacción una amina de fórmula NR^8R^9 .

- 5 El medio de reacción preferido para llevar a cabo la reacción entre el compuesto (Ia) y el CDI comprende THF. Esta reacción además de favorecerse en agitación se ve también favorecida cuando se lleva a cabo en atmósfera de argón. Por otro lado, la segunda etapa en la que se añade la amina de fórmula NR^8R^9 a la mezcla de reacción también se lleva preferiblemente a cabo en agitación. Ambas reacciones se llevan a cabo preferentemente a temperatura ambiente durante un tiempo adecuado.
- 10 Como en el caso del método C, tras purificación en columna de gel de sílice se obtienen compuestos que se identifican como compuestos de fórmula general (Ib).

Método E

En este apartado, se describe un procedimiento para la preparación de un indeno derivado de fórmula general (Ic):

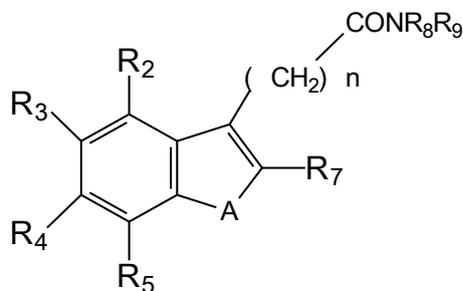


(Ic)

15

en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y A tienen el significado anteriormente señalado y $n = 0, 1, 2, 3$ o 4

que comprende poner en contacto en un medio de reacción adecuado un compuesto de fórmula general (Ib):

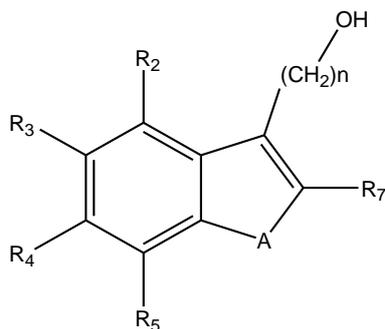


(Ib)

- 20 con una solución de AlH_3 -DMEA.

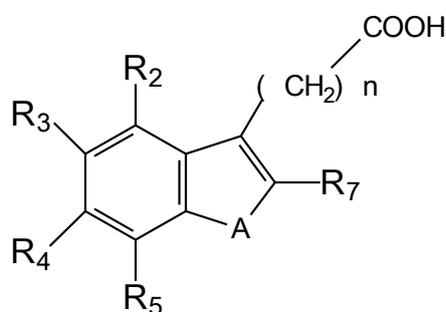
La reacción se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende preferiblemente THF, a temperaturas cercanas a 0°C y en atmósfera de argón durante un tiempo apropiado. El residuo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice permite identificar una indenilamina de fórmula general (Ic).

El método I representa un procedimiento para la preparación de un indeno derivado de fórmula general (Ig):



(Ig)

- 5 en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y A tienen el significado anteriormente señalado y $n=1, 2, 3$ o 4 que comprende poner en contacto en un medio de reacción adecuado, un ácido indenílico de fórmula general (Ia):

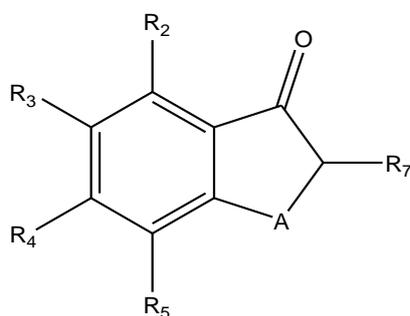


(Ia)

en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y A tienen el significado anteriormente señalado y $n=0, 1, 2, 3$ o 4 con una solución de $LiAlH_4-AlCl_3$.

- 10 La reacción se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende preferiblemente THF, a temperaturas cercanas a $0^\circ C$ y en atmósfera de argón durante un tiempo apropiado. El residuo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice permite identificar un alcohol de fórmula general (Ig).

Otro aspecto fundamental de la invención son los intermedios para la obtención de los compuestos de fórmula I, de fórmula general (II):



(II)

en las que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y A tienen el significado anteriormente señalado.

Son realizaciones particulares de los intermedios de fórmula (II) arriba mencionados los siguientes compuestos:

[63] *N*-(Naftalen-1-il)-2-metil-3-oxoindano-5-sulfonamida

- 20 Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general I. Como se mencionaba al principio los indeno derivados de fórmula general I poseen una importante afinidad a los receptores 5-HT₆ y se pueden comportar como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas

parciales de los mismos. Por esta razón se hacen adecuados para el tratamiento y la profilaxis de los desordenes o las enfermedades mediadas por los receptores 5-HT₆. En este sentido, los indeno derivados de formula general I son especialmente adecuados para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionadas con la ingesta alimenticia, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, el incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, o para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome del intestino irritable; desordenes del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; desordenes bipolares; desordenes cognitivos; desordenes de memoria; demencia senil; psicosis; esquizofrenia; desordenes neurodegenerativos preferiblemente seleccionados entre la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis múltiple; o desordenes de hiperactividad preferiblemente el déficit de atención/desorden de hiperactividad, o para la mejora de la capacidad cognitiva.

Otro aspecto fundamental de la invención es una composición farmacéutica que comprenda algún compuesto de formula general I y al menos un aditivo y/o material auxiliar farmacéuticamente aceptable.

El material auxiliar y/o aditivo se puede seleccionar entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, materiales de relleno, solventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del sabor como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de un supositorio, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o agentes conservantes, emulsificantes y/o portadores para la aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y de las cantidades a ser utilizadas dependen de cómo se ha de aplicar la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede adecuarse para ser administrada por cualquier vía de administración, ya sea oral o parenteral como, por ejemplo, pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa. Por tanto, la formulación de acuerdo con la invención puede ser adaptada para la aplicación tópica o sistémica, especialmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intrarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

Para las aplicaciones orales son adecuadas las preparaciones en forma de comprimidos, chicles, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes.

Para aplicaciones parenterales son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o en spray.

Los compuestos de la invención como depósitos en forma disuelta o en un parche, opcionalmente con agentes que promuevan la penetración dérmica, son ejemplos de formas de aplicación percutáneas.

Las aplicaciones dérmicas incluyen ungüentos, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

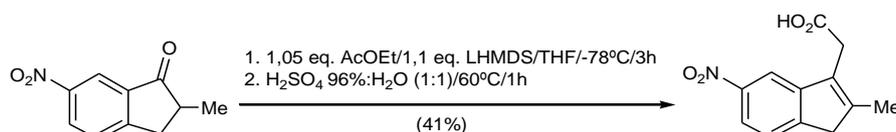
La forma preferida de aplicación rectal es mediante supositorios.

Opcionalmente, las composiciones de acuerdo con la invención pueden ser de liberación lenta en las aplicaciones arriba mencionadas, especialmente para las aplicaciones orales, rectales y percutáneas.

La cantidad de ingrediente activo que ha de ser administrada al paciente varía dependiendo del peso del mismo, del tipo de aplicación, de la indicación y de la severidad de la enfermedad. Normalmente, en seres humanos se aplican de 1 a 500 mg diarios del compuesto activo en una o varias tomas.

A continuación se describen una serie de ejemplos a modo ilustrativo de la invención:

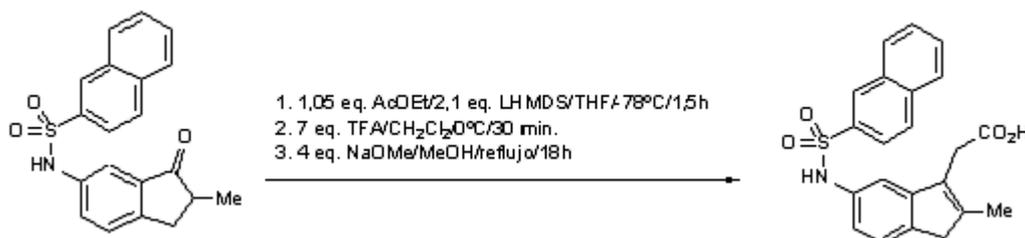
Ejemplo 1*: (los ejemplos que no conducen a los compuestos de la presente invención están marcados con *)
Síntesis del ácido (2-metil-6-nitro-3H-inden-1-il)acético (compuesto 1) por el método A



A la cantidad suficiente de THF anhidro enfriado a -78 °C se añadieron 1,1-2,1 equivalentes de una solución de LHMDS 1M en THF, en atmósfera de argón. Posteriormente, se añadieron 1,05 equivalentes de AcOEt seco y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Finalmente, se añadió una solución de 1 equivalente de la 2-metil-6-nitroindan-1-ona en la cantidad suficiente de THF anhidro y la mezcla resultante se mantuvo 1-2 horas a -78 °C. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N, se dejó subir la temperatura paulatinamente hasta alcanzar los 20 °C y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na₂SO₄ anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad, obteniéndose un residuo que se identificó por RMN ¹H como el alcohol intermedio. Sobre una solución de H₂SO₄ 50% (1:1), enfriada a -5°C, se añadió el alcohol anterior y se calentó a 60 °C durante 2-5 horas. La evolución de la reacción se siguió por RMN ¹H de alícuotas de la mezcla de reacción. A la mezcla de reacción se añadió H₂O y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na₂SO₄ anhidro y

filtrados, se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se trituro con CH_2Cl_2 seco y se filtró el precipitado formado, obteniéndose un sólido que se identificó como el ácido indenilacético.

Ejemplo 2*: Síntesis del ácido [2-metil-6-(naftaleno-2-sulfonilamino)-3*H*-inden-1-il] acético (compuesto 2) por el método B.



5

A una cantidad suficiente de THF anhidro enfriado a -78 °C se añadieron 1,1-2,1 equivalentes de una solución de LHMDS 1M en THF, en atmósfera de argón. Posteriormente, se añadieron 1,05 equivalentes de AcOEt seco y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Finalmente, se añadió una solución de 1 equivalente de la N-(2-metil-3-oxoindol-5-il)naftaleno-2-sulfonamida en la cantidad suficiente de THF anhidro y la mezcla resultante se mantuvo 1-2 horas a -78 °C.

10

La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N, se dejó subir la temperatura paulatinamente hasta alcanzar los 20 °C y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na_2SO_4 anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad; obteniéndose un residuo que se identificó por RMN ¹H como el alcohol intermedio.

15

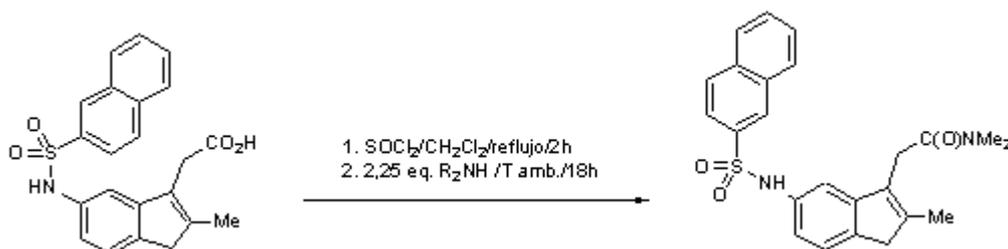
A una solución del alcohol anterior en CH_2Cl_2 seco enfriada a -10°C y en atmósfera de argón se añadieron, gota a gota, 7 equivalentes de TFA y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla resultante se evaporó a sequedad. Sobre la cantidad suficiente de metanol seco se añadieron lentamente 4 equivalentes de sodio metal. Una vez disuelto todo el sodio, la solución se transfirió a una suspensión del residuo anterior en metanol seco. La mezcla resultante se calentó en atmósfera de argón a temperatura de reflujo durante 18 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (hexano:AcOEt:AcOH 50:45:5).

20

A la mezcla de reacción se añadió EtOH y se evaporó a sequedad. Al residuo resultante se añadió una solución de Na_2CO_3 5% y se lavó con AcOEt. La solución acuosa se acidificó con HCl 5N y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na_2SO_4 anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad obteniéndose un sólido que se identificó como el ácido [2-metil-6-(naftaleno-2-sulfonilamino)-3*H*-inden-1-il] acético.

25

Ejemplo 3*: Síntesis de *N,N*-Dimetil-2-[2-metil-6-(naftalen-2-sulfonilamino)-3*H*-inden-1-il]acetamida (compuesto 11) por el método C



Sobre una disolución de 1 equivalente del compuesto obtenido en el ejemplo anterior en CH_2Cl_2 seco se añadió la cantidad suficiente de SOCl_2 . A continuación, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Una vez enfriada la mezcla de reacción, se evaporó el exceso de SOCl_2 a presión reducida.

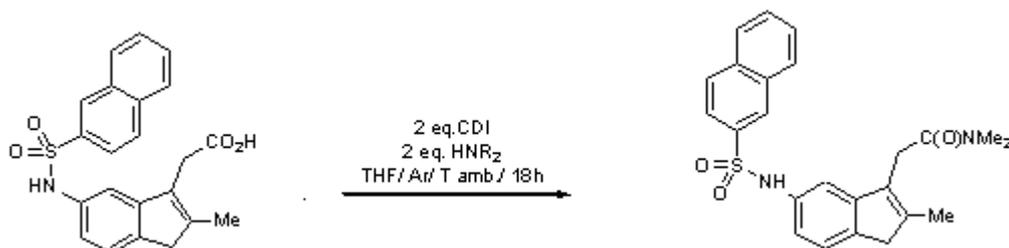
30

El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 seco, se enfrió a 0 °C, se añadieron 2,25 equivalentes de la amina *N,N*-dimetilamina y se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, durante 18 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (AcOEt).

35

A la mezcla de reacción se añadió H_2O , se acidificó con HCl 5N y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na_2SO_4 anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH, mezclas de polaridad creciente), proporcionando un compuesto que se identificó como la *N,N*-Dimetil-2-[2-metil-6-(naftalen-2-sulfonilamino)-3*H*-inden-1-il]acetamida.

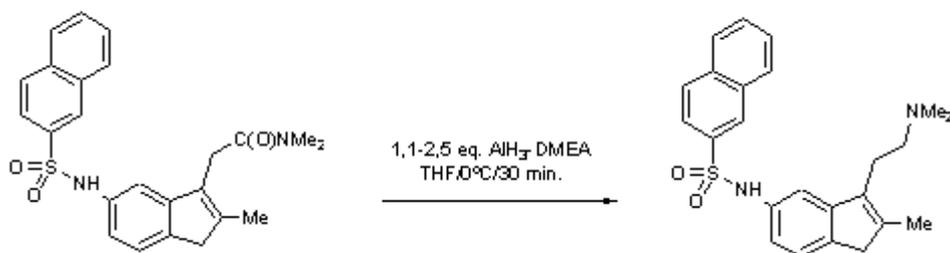
Ejemplo 4*: Síntesis del *N,N*-Dimetil-2-[2-metil-6-(naftalen-2-sulfonilamino)-3*H*-inden-1-il]acetamida (compuesto 11) por el método D.



5 A una solución de 1 equivalente del compuesto obtenido en el ejemplo 2 en THF anhidro se añadieron, en pequeñas porciones, 2 equivalentes de CDI y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 2 horas. Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadieron 2 equivalentes de la amina *N,N*-dimetilamina y se mantuvo en agitación a la misma temperatura durante 18 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

10 La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en AcOEt y se lavó con HCl 1N. El extracto orgánico, tras ser secado con Na_2SO_4 anhidro y filtrado, se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH, mezclas de polaridad creciente), proporcionando un compuesto que se identificó como la *N,N*-Dimetil-2-[2-metil-6-(naftalen-2-sulfonilamino)-3*H*-inden-1-il]acetamida.

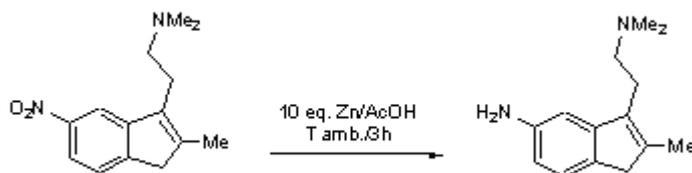
15 **Ejemplo 5*:** Síntesis del *N*-[3-(2-Dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-inden-5-il]naftalen-2-sulfonamida (compuesto 34) por el método E.



20 Sobre la cantidad suficiente de THF anhidro enfriado a 0 °C se añadieron 1,1-2,5 equivalentes de una solución de AlH_3 -DMEA 0,5M en tolueno. Posteriormente, se añadió una solución de 1 equivalente del compuesto obtenido en los ejemplos 3 o 4 en THF anhidro enfriada a 0°C. Finalizada la adición, la mezcla se mantuvo a la misma temperatura y en atmósfera de argón durante 30 minutos. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de SiO_2 (CH_2Cl_2 /NH₃ gas:MeOH 99:1).

25 A la mezcla de reacción se añadió lentamente agua y H_2SO_4 10% y se dejó subir la temperatura paulatinamente hasta alcanzar los 20 °C. Se alcalinizó con NH_3 20% y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na_2SO_4 anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 /NH₃ gas:MeOH, mezclas de polaridad creciente), proporcionando un compuesto que se identificó como la *N*-[3-(2-Dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-inden-5-il]naftalen-2-sulfonamida.

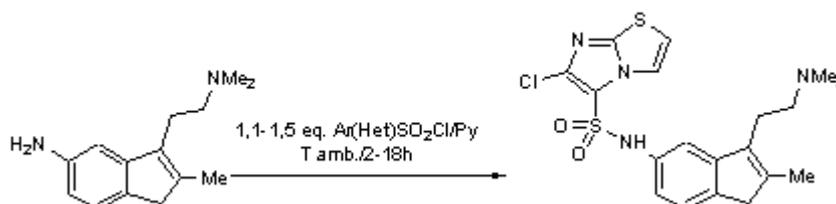
Ejemplo 6*: Síntesis de la 3-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-inden-5-ilamina (compuesto 18) por el método F



Sobre una solución de 1 equivalente de *N,N*-dimetil-[2-(2-metil-6-nitro-3*H*-inden-1-il)etil]amina en AcOH glacial se añadieron 10 equivalentes de Zn. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (CH₂Cl₂/NH₃ gas:MeOH 4:1).

- 5 La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y los líquidos filtrados se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ 10%. El extracto orgánico, tras ser secado con Na₂SO₄ anhidro y filtrado, se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/NH₃ gas:MeOH, mezclas de polaridad creciente), obteniéndose un sólido marrón que se identificó como la 3-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-inden-5-ilamina.

Ejemplo 7*: Síntesis de los compuestos 19, 20, 21 y 22 (Método G).

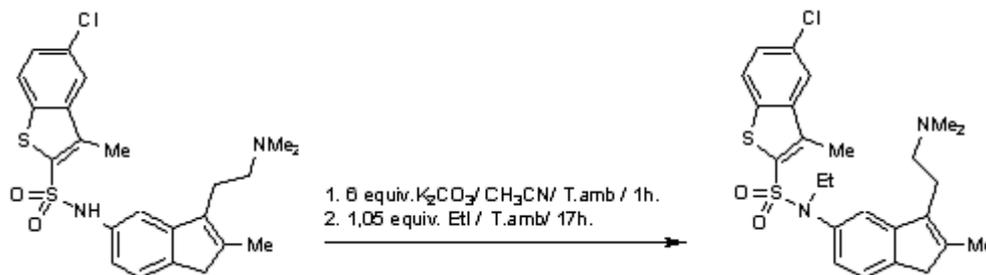


- 10 A una solución de 1 equivalente de 3-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-inden-5-ilamina en piridina seca se añadió una solución de 1,1-1,5 equivalentes del cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonilo en piridina seca. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 2-18 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (CH₂Cl₂/NH₃ gas:MeOH 4:1).

- 15 La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ (3x100 ml). El extracto orgánico, tras ser secado con Na₂SO₄ anhidro y filtrado, se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/NH₃ gas:MeOH, mezclas de polaridad creciente), obteniéndose un sólido que se identificó como la *N*-[3-(2-Dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-inden-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida.

- 20 Los compuestos nº 20, 21 y 22 se obtienen según el mismo método a partir del cloruro de 5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonilo, del cloruro de 4-acetilaminobencenosulfonilo y del cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonilo respectivamente.

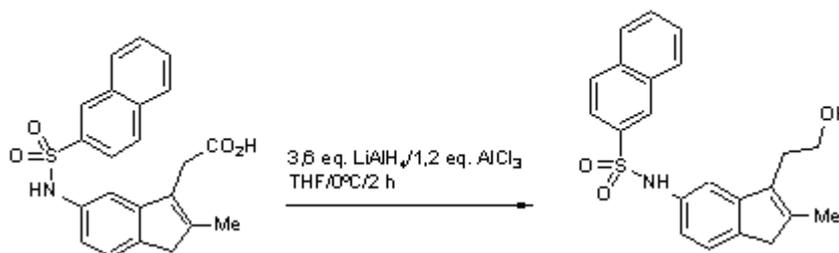
Ejemplo 8*: Síntesis de *N*-etil-*N*-[3-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-inden-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida (compuesto 23) por el método H



- 25 A una solución de 1 equivalente de *N*-[3-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-inden-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida en acetonitrilo seco se añadieron 6 equivalentes de carbonato potásico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 1,05 equivalentes de yoduro de etilo y se mantuvo 17 horas en agitación a temperatura ambiente. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (CH₂Cl₂/NH₃ gas:MeOH 9:1).

- 30 La mezcla de reacción se filtró y la disolución resultante se evaporó a sequedad, proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/NH₃ gas:MeOH, mezclas de polaridad creciente), obteniéndose la *N*-etil-*N*-[3-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-inden-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida.

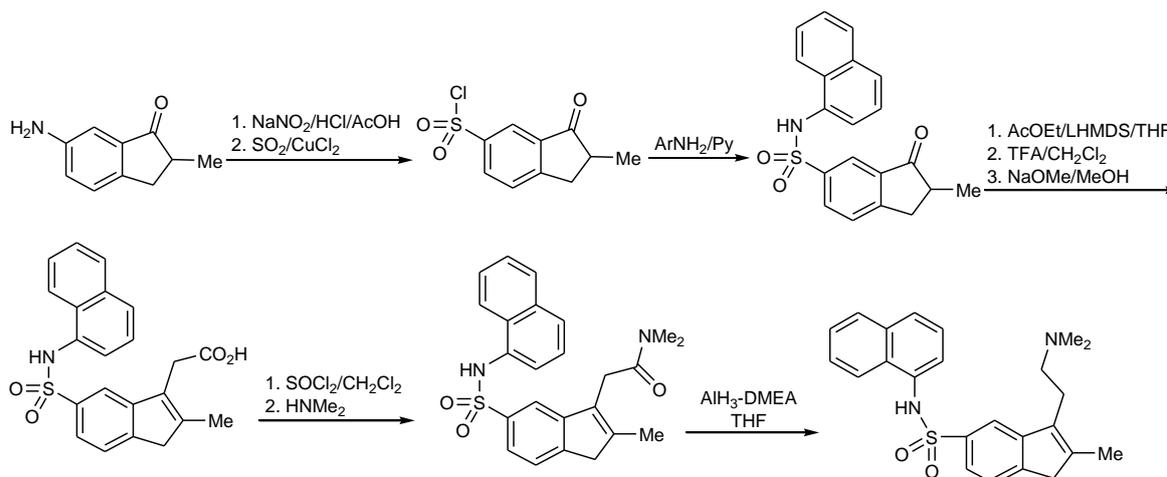
- 35 **Ejemplo 9*: Síntesis de *N*-[3-(2-Hidroxietil)-2-metil-1*H*-inden-5-il]naftaleno-2-sulfonamida (compuesto 40) por el método I**



5 Sobre una suspensión de 3,6 equivalentes de LiAlH_4 en THF anhidro enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadieron 1,2 equivalentes de AlCl_3 . Se dejó subir la temperatura paulatinamente hasta alcanzar los $20\text{ }^\circ\text{C}$ y se mantuvo la agitación en atmósfera de argón durante 1 hora. Posteriormente, la suspensión resultante se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió, gota a gota, una solución de 1 equivalente del ácido [2-metil-6-(naftaleno-2-sulfonilamino)-3*H*-inden-1-il]acético en THF anhidro. Finalizada la adición, se mantuvo la agitación a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 :AcOH 95:5).

10 A la mezcla de reacción se añadió HCl 37% y agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl y, tras ser secados con Na_2SO_4 anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad. Se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 :AcOH 95:5), proporcionando *N*-[3-(2-hidroxiethyl)-2-metil-1*H*-inden-5-il]naftaleno-2-sulfonamida.

Ejemplo 10*: Síntesis de *N*-(naftalen-1-il)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-indeno-5-sulfonamida (compuesto 39) por los métodos B, C y E



15 Sobre una solución de 1 equivalente de 6-aminoindan-1-ona en CH_3CN enfriado a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ se añadieron AcOH glacial, HCl 37% y una solución de 1,2 equivalentes de NaNO_2 en H_2O . La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se borboteó SO_2 en la mezcla de reacción durante unos 20 minutos. A continuación, se añadió una solución de 1,25 equivalentes de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de H_2O , manteniendo la temperatura a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Se dejó subir la temperatura de la mezcla de reacción paulatinamente hasta alcanzar los $20\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 16 horas. A la solución resultante se añadió H_2O , se basificó con Na_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico, tras ser secado con Na_2SO_4 anhidro y filtrado, se evaporó a sequedad; obteniéndose un aceite que se identificó como el cloruro de 2-metil-3-oxoindan-5-sulfonilo

20

25 A una solución de 1,1 equivalentes de 1-naftilamina en CH_2Cl_2 seco y piridina seca se añadió, en atmósfera de argón, una solución de 1 equivalente del cloruro de sulfonilo anterior en CH_2Cl_2 seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (AcOEt:hexano 1:1). A la mezcla de reacción se añadió CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 2,5N. El extracto orgánico, tras ser secado con Na_2SO_4 anhidro y filtrado, se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH, mezclas de polaridad creciente), obteniéndose un compuesto que se identificó por RMN como la *N*-(naftalen-1-il)-2-metil-3-oxoindano-5-sulfonamida.

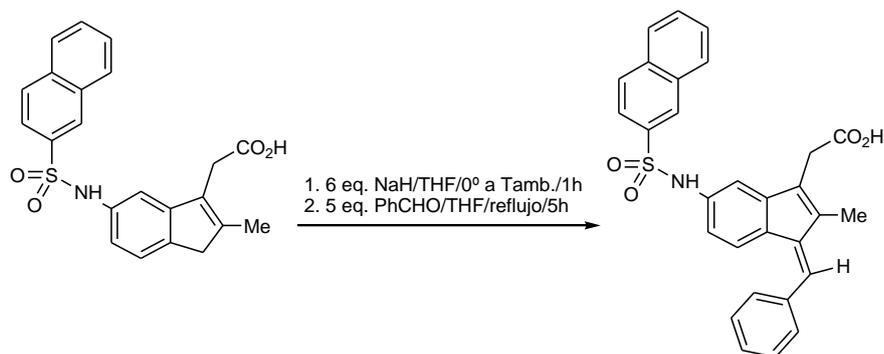
30 A la cantidad suficiente de THF anhidro enfriado a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadieron 2,1 equivalentes de una solución de LHMDS 1M en THF, en atmósfera de argón. Posteriormente, se añadieron 1,05 equivalentes de AcOEt seco y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos. Finalmente, se añadió una solución 1 equivalente de la indanona anterior en THF anhidro y se mantuvo la agitación 1 hora a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se acidificó

con HCl 1N, se dejó subir la temperatura paulatinamente hasta alcanzar los 20 °C y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na₂SO₄ anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad. A una solución del residuo resultante en CH₂Cl₂ seco enfriada a -10°C y en atmósfera de argón se añadieron 7 equivalentes de TFA y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla resultante se evaporó a sequedad. Sobre la cantidad suficiente de metanol seco se añadieron 4 equivalentes de sodio metal. Una vez disuelto todo el sodio, la solución se transfirió a una suspensión del residuo anterior en metanol seco. La mezcla resultante se calentó en atmósfera de argón a temperatura de reflujo durante 18 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (hexano:AcOEt:AcOH 50:45:5). A la mezcla de reacción se añadió EtOH y se evaporó a sequedad. Al residuo resultante se adicionó Na₂CO₃ 5% y se lavó con AcOEt. La solución acuosa se acidificó con HCl 5N y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na₂SO₄ anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad obteniéndose compuesto que se identificó como el ácido [2-metil-6-(naftalen-1-ilsulfamoil)-3*H*-inden-1-il]acético

Sobre una solución de 1 equivalente del ácido anterior en CH₂Cl₂ seco se añadió la cantidad suficiente de SOCl₂. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Una vez enfriada la mezcla de reacción, se evaporó el exceso de SOCl₂ a presión reducida. Sobre una solución enfriada a 0 °C del residuo obtenido en CH₂Cl₂ seco se añadieron 2,5 equivalentes de HNMe₂ y se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, durante 18 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 9:1). A la mezcla de reacción se añadió H₂O, se acidificó con HCl 5N y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na₂SO₄ anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH, mezclas de polaridad creciente), proporcionando un sólido que se identificó como la amida *N,N*-dimetil-2-[2-metil-6-(naftalen-1-ilsulfamoil)-3*H*-inden-1-il]acetamida

Sobre la cantidad suficiente de THF anhidro enfriados a 0 °C se añadieron 2 equivalentes de una solución de AlH₃-DMEA 0,5M en tolueno. A continuación, se añadió una solución, previamente enfriada a 0 °C, de 1 equivalente de la amida anterior en THF anhidro. Se mantuvo la agitación en atmósfera de argón a 0 °C durante 30 minutos. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (CH₂Cl₂/NH₃ gas:MeOH 95:5). A la mezcla de reacción se añadió agua y H₂SO₄ 10% y se dejó subir la temperatura paulatinamente hasta alcanzar los 20 °C. Se alcalinizó con NH₃ 20% y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na₂SO₄ anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/NH₃ gas:MeOH, mezclas de polaridad creciente), proporcionando *N*-(naftalen-1-il)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-indeno-5-sulfonamida.

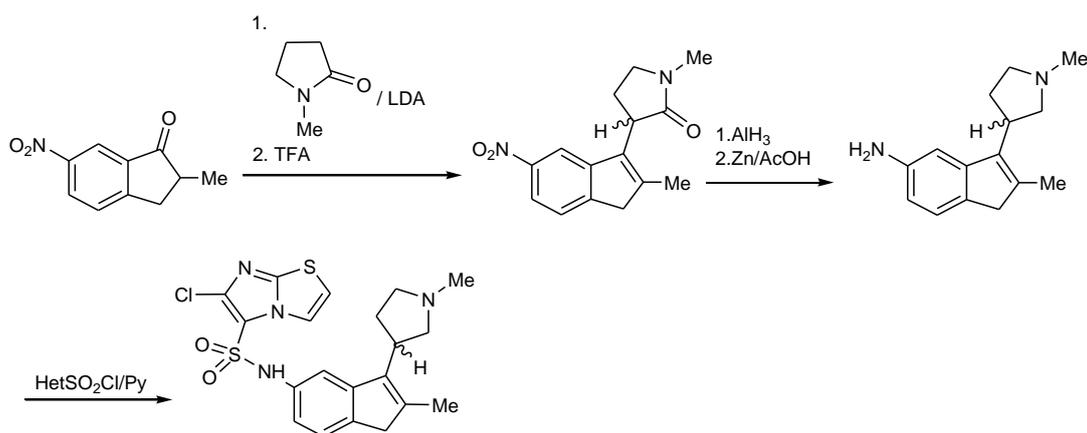
Ejemplo 11*: Síntesis del ácido [3(*Z*)-benciliden-2-metil-6-(naftaleno-2-sulfonilamino)-3*H*-inden-1-il]acético (compuesto 3) por el método J



Sobre una suspensión de 6 equivalentes de NaH en THF anhidro enfriada a 0 °C se añadió, en atmósfera de argón, una solución de 1 equivalente del ácido [2-metil-6-(naftaleno-2-sulfonilamino)-3*H*-inden-1-il]acético en THF anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente, se añadió una solución de 5 equivalentes de benzaldehído en THF anhidro. Finalizada la adición, la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (hexano:AcOEt:AcOH 50:45:5).

A la mezcla de reacción se añadió EtOH y se evaporó a sequedad. Al residuo resultante se añadió una solución saturada de NaCl y se lavó con CH₂Cl₂. La solución acuosa se acidificó con HCl 5N y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos, tras ser secados con Na₂SO₄ anhidro y filtrados, se evaporaron a sequedad; obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 1:1 y AcOEt). Se obtuvo un sólido que se identificó como el ácido [3(*Z*)-bencilideno-2-metil-6-(naftaleno-2-sulfonilamino)-3*H*-inden-1-il]acético.

Ejemplo 12*: Síntesis de 6-cloro-*N*-[2-metil-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-inden-5-il]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-5-sulfonamida (compuesto 45) por los métodos E, F y G.



5 A una solución de LDA (3,84 ml, 5,76 mmol) en THF (20 ml) se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (0,53 ml, 5,5 mmol) y la mezcla se agitó a una temperatura inferior a 0°C durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de 2-metil-6-nitroindan-1-ona (1 g, 5,23 mmol) en 40 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura y se trasvasó a una solución acuosa de HCl (50 ml). La fase acuosa se extrajo con AcOEt y los extractos se combinaron y concentraron a vacío para obtener el alcohol intermediario como un aceite. A una solución del alcohol anterior en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió TFA (3,0 ml, 40,38 mmol) y la mezcla se agitó en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla resultante se evaporó a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de EtOAc/MeOH, obteniéndose la lactama correspondiente como un aceite.

15 A una solución de la lactama anterior (322 mg, 1,18 mmol) en 20 ml de THF se añadió AlH₃ (3,8 ml, 1,9 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min en un baño de hielo-agua. Al crudo de reacción se añadió una mezcla de THF-H₂O (1:1, 20 ml) y a continuación 50 ml de AcOEt. La suspensión resultante se filtró. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporaron, obteniéndose la amina intermediaria como un aceite. A una solución de la amina anterior en AcOH glacial (5 ml) se añadió Zn en polvo (464 mg, 7,1 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurridas 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y los líquidos filtrados se evaporaron a sequedad, obteniéndose la correspondiente 1H-indenamina como un sólido.

20 A una solución de la 1H-indenamina anterior (80 mg, 0,35 mmol) en 3 ml de piridina se añadió una solución de cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonilo en 1 ml de piridina. La mezcla de reacción se monitorizó por cromatografía en capa fina y una vez finalizada se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/amoníaco) proporcionando 6-cloro-N-[2-metil-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-inden-5-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida como un sólido.

El punto de fusión, así como los datos de espectroscopia obtenidos de alguno de los compuestos de fórmula general I preparados de acuerdo a los ejemplos se muestran en la siguiente tabla:

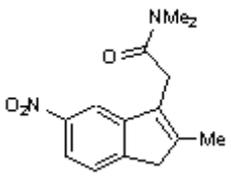
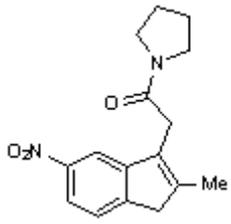
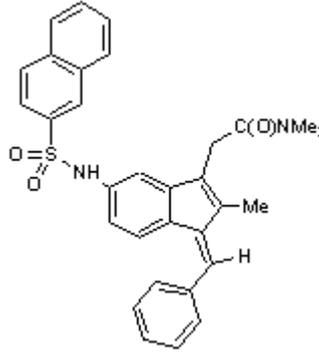
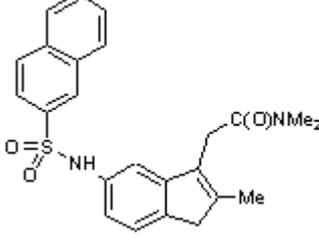
25

Ej.	COMPUESTO	p.f.°C	IRcm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)
1*		208-10	KBr: 3090, 1703, 1515, 1332	200 MHz (DMSO-d ₆): 2.09 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H)
2*		176-8	KBr: 3242, 1705, 1329, 1155	200 MHz (CDCl ₃): 2.07 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.40-7.95 (m, 7H), 8.31 (s, 1H)

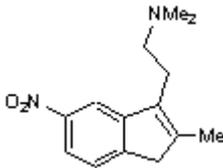
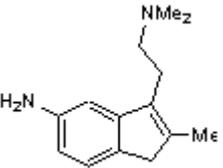
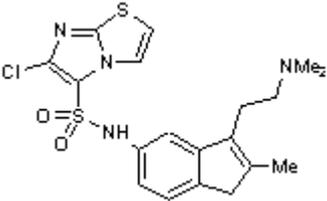
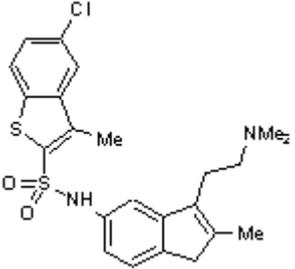
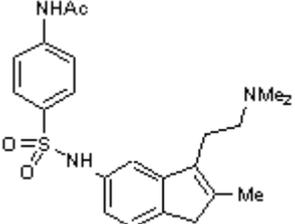
(continuación)

Ej.	COMPUESTO	p.f.°C	IRcm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)
3*		110-2	KBr: 3245, 1705, 1330, 1154	200 MHz (CDCl ₃): 2.18 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.33-7.80 (m, 12H), 8.32 (s, 1H)
4*		90-2	KBr: 3251, 1703, 1328, 1158	200 MHz (CDCl ₃): 2.04 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 6.82-7.80 (m, 10H), 8.31 (s, 1H)
5*		134-6	KBr: 3276, 1702, 1325, 1156	200 MHz (CDCl ₃): 3.15 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.90-7.96 (m, 10H), 8.32 (s, 1H)
6*		196-8	KBr: 3266, 1710, 1342, 1155	200 MHz (CDCl ₃): 2.10 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 6.86-6.95 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.19-7.33 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H)
7		118-20	KBr: 3251, 1710, 1311, 1151	300 MHz (CDCl ₃): 2.05 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 7.15-7.32 (m, 4H), 7.38 (dd, J = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H)

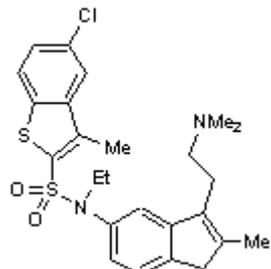
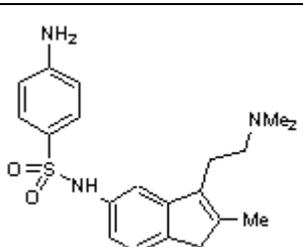
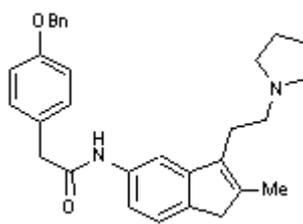
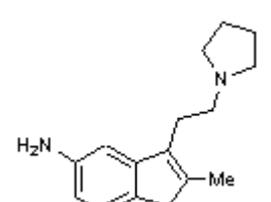
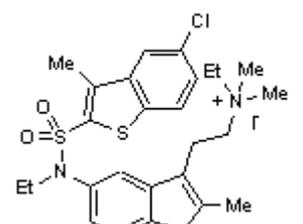
(continuación)

8*		110-2	KBr: 1641, 1515, 1342	200 MHz (CDCl ₃): 2.13 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H)
9*		128-30	KBr: 1624, 1513, 1336	200 MHz (CDCl ₃): 1.86-2.07 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.47-3.61 (m, 6H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.97-8.06 (m, 2H)
10*		a	NaCl: 3247, 1606, 1334, 1159	200 MHz (CDCl ₃): 2.14-2.18 (m, 3H), 2.85-2.98 (m, 6H), 3.49-3.57 (m, 2H), 6.61-6.73 (m, 1H), 7.04-7.83 (m, 14H), 8.32-8.36 (m, 1H)
11*		114-6	NaCl: 3250, 1610, 1333, 1159	200 MHz (CDCl ₃): 2.05 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 6.78-7.18 (m, 4H), 7.54-7.94 (m, 5H), 8.38 (s, 1H)

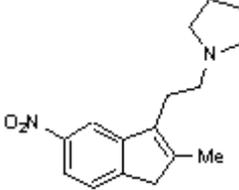
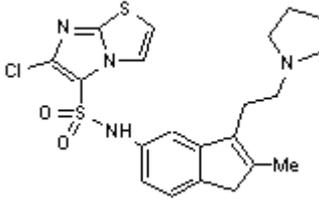
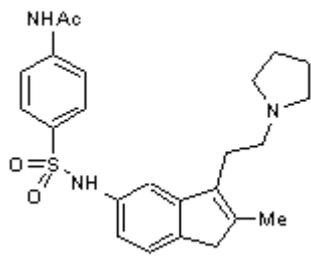
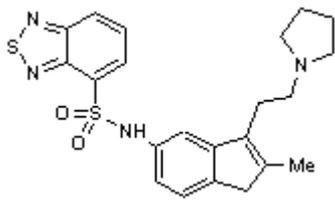
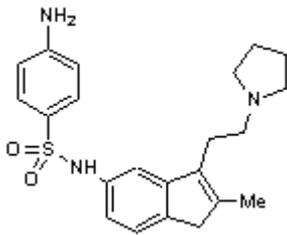
(continuación)

Ej.	COMPUESTO	p.f.°C	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)
17*		a	NaCl: 1520, 1338	200 MHz (CDCl ₃): 2.13 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.42-2.50 (m, 2H), 2.71-2.79 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.99-8.04 (m, 3H)
18*		68-70	NaCl: 3343, 3209, 1614, 853, 804	200 MHz (CDCl ₃): 2.05 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 6.46 (dd, <i>J</i> =2.2, 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H)
19*		200-2	KBr: 3149, 1343, 1171	200 MHz (CDCl ₃): 2.03 (s, 3H), 2.26-2.33 (m, 8H), 2.54-2.62 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H)
20*		158-60	KBr: 3070, 1337, 1157	200 MHz (CDCl ₃): 2.01 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 11H), 2.56-2.64 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 8.64 (ba, 1H)
21*		116-8	NaCl: 3263, 1680, 1316, 1157	200MHz (CDCl ₃): 2.01 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.29-2.40 (m, 8H), 2.54-2.64 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.52-7.64 (m, 4H), 8.39 (s, 1H)

(continuación)

Ej.	COMPUESTO	p.f.°C	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)
23*		a	NaCl: 1351, 1169	200MHz (CDCl ₃): 1.14 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.17-2.23 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.79 (c, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.29 (dd, <i>J</i> =0.9, 9.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =1.8, 9.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =0.6, 3.0 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H)
24*		68-70	KBr: 3458, 3374, 3236, 1596, 1315, 1149, 829, 676	200MHz (CDCl ₃): 2.04 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 8H), 2.57-2.66 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 4.08 (ba, 2H), 6.52-6.59 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> =2.2, 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H)
25*		a	NaCl: 3293, 1661	200MHz (CDCl ₃): 1.82 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.74 (m, 8H), 3.16 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 7.19-7.38 (m, 9H), 7.48 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H)
26*		74-76	KBr: 3440, 3306, 1612, 845, 799	200 MHz (CDCl ₃): 1.80-1.87 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.52-2.78 (m, 8H), 3.17 (s, 2H), 3.68 (ba, 2H), 6.45 (dd, <i>J</i> =2.2, 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H)
27*		108-10	KBr: 1343, 1166	200MHz (CDCl ₃): 1.12-1.17 (m, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.97-3.02 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.42 (s, 6H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 4H), 6.69 (dd, <i>J</i> =1.6, 6.0 Hz, 1H), 7.1 (dd, <i>J</i> =1.9, 6.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> =1.8, 6.0 Hz, 1H), 7.73-7.81 (m, 1H)

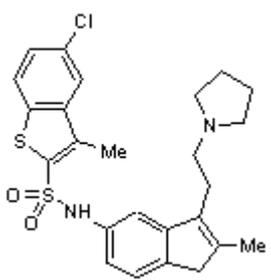
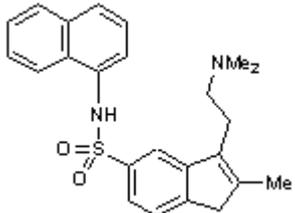
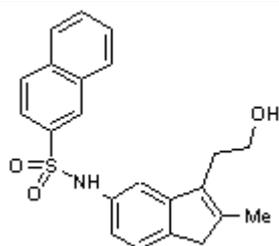
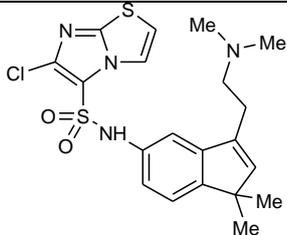
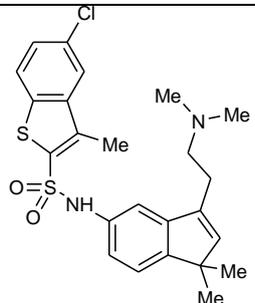
(continuación)

Ej.	COMPUESTO	p.f.°C	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)
28*				200MHz (CDCl ₃): 1.81-1.88 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.56-2.70 (m, 6H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> =0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 2H).
29*		98-100	KBr: 3112, 1328, 1141	200 MHz (CDCl ₃): 1.88-1.91 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.59-2.72 (m, 8H), 3.18 (s, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H)
30*		94-6	KBr: 3256, 1679, 1317, 1155	200MHz (CDCl ₃): 1.80-1.81 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.45-2.66 (m, 8H), 3.19 (s, 2H), 6.82 (dd, <i>J</i> =2.1, 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.52-7.68 (m, 4H)
31*		70-2	KBr: 3257, 1336, 1157	200MHz (CDCl ₃): 1.83-1.89 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 6H), 3.09 (s, 2H), 6.75 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> =7.0, 8.0 Hz, 1H), 8.12-8.20 (m, 2H)
32*		80-2	KBr: 3452, 3376, 3245, 1596, 1315, 1150, 829, 679	200MHz (CDCl ₃): 1.80-1.87 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.17-2.71 (m, 8H), 3.19 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 6.52-6.59 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> =2.2, 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	COMPUESTO	p.f.°C	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)
33*		a	1348	200 MHz (CDCl ₃): 2.10 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.60-2.72 (m, 2H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.32-7.86 (m, 13H), 8.38 (s, 1H)
34*		a	NaCl: 3252, 1329, 1158	200 MHz (CDCl ₃): 1.99 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.23-2.30 (m, 2H), 2.48-2.59 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.76-7.86 (m, 4H), 8.35 (s, 1H)
35*		a	NaCl: 3250, 1330, 1158	200 MHz (CDCl ₃): 1.70-1.80 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.35-2.64 (m, 8H), 3.13 (s, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 4H), 8.36 (s, 1H)
36*		a	NaCl: 3261, 1335, 1160	400 MHz (CDCl ₃): 1.90 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 2.64-2.76 (m, 8H), 3.08 (s, 2H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 3H), 8.35 (d, J=1.6 Hz, 1H)
37*			NaCl: 3056, 1327, 1157	200 MHz (CDCl ₃): 1.70-1.80 (m, 4H), 2.46-2.76 (m, 8H), 3.16 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.20-7.52 (m, 3H), 7.69-7.78 (m, 5H), 8.35 (s, 1H)

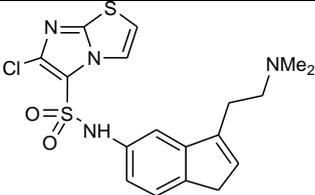
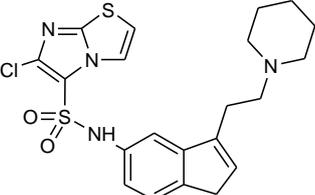
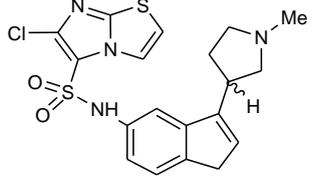
(continuación)

Ej.	COMPUESTO	p.f.°C	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)
38*		186-8	NaCl: 1333, 1157	200 MHz (CDCl ₃): 1.80-1.86 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.39-2.62 (m, 6H), 3.18 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H)
39		a	NaCl: 3021, 1316, 1151	200 MHz (CDCl ₃): 2.05 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 8H), 2.59-2.67 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 7.29-7.46 (m, 5H), 7.55-7.93 (m, 5H)
40*		a	1348	200 MHz (CDCl ₃): 2.01 (s, 3H), 2.62-2.68 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.60-3.66 (m, 2H), 6.80-6.88 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 2H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 4H), 8.36 (s, 1H)
41*		Aceite	NaCl: 3008 2935 1335 1156	200 MHz (CDCl ₃): 1.22 (s, 6H), 2.77 s, 6H), 2.80-2.85 (m, 2H), 3.03-3.11(m, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.96 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.77 (d, J=4.8Hz, 1H)
42*		Aceite	NaCl: 3011 2423 1332 1159	200 MHz (CDCl ₃): 1.23 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 2.74-2.82 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.97 (dd, J=2.0, 7.8Hz, 1H), 7.09 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.42 (dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	COMPUESTO	p.f.°C	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)
43*		200-1	KBr: 2986 1320 1158	300MHz (CDCl ₃): 1.98 (s, 3H), 2.18-2.23 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.45-2.52 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 6.70 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.0, 9.9Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.21 (dd, J=1.4, 7.2Hz, 1H), 8.75-8.87 (m, 1H)
44*		196-7	KBr: 3117 1325 1151	400MHz (CDCl ₃): 2.00 (s, 3H), 2.20-2.24 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.49-2.53 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 6.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.0, 7.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H), 8.12(s, 1H); 8.22 (dd, J=0.8, 7.2Hz, 1H)
45*		Aceite	NaCl: 3118 3009 2938 1334 1142	300 MHz (CDCl ₃): 2.02 -2.04 (s, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.63-3.00 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.57 (t, J=8.7Hz, 1H), 6.85 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.03 (dd, J=1.9,7.5Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=6.0Hz, 1H)
46*		Aceite	NaCl: 3118 3009 2938 1334 1142	300 MHz (CDCl ₃): 1.62-1.78 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.74-2.78 (m, 1H), 2.96-3.00 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 6.88 (d, J=4.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=2.1,7.8Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.72 (d, J=4.5Hz, 1H)
47*		Aceite	NaCl: 2961 2421 1467	300 MHz (CDCl ₃): 2.08 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.38-2.43 (m, 2H), 2.63-2.68 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 7.06 (dd, J=1.9, 7.9Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H)

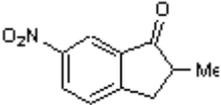
(continuación)

Ej.	COMPUESTO	p.f. °C	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)
48*		193-4	KBr: 3127 1324 1118	300 MHz (CDCl ₃): 2.35 (s, 6H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.98 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.10 (dd, J=2.1, 8.1Hz, 1H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.82 (d, J=4.5Hz, 1H)
49*		222-3	KBr: 3124 1319 1112	300 MHz (CDCl ₃): 1.50 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 5H), 2.50-2.55 (m, 5H), 2.64 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.95 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.81 (d, J=4.5Hz, 1H)
50*		193-4	KBr: 3128 3057 1319 1116	300 MHz (CDCl ₃): 1.81-1.90 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.57-2.74 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 5.33 (bs, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.86 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.73 (d, J=4.5Hz, 1H)

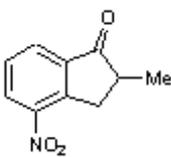
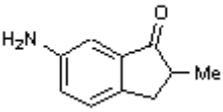
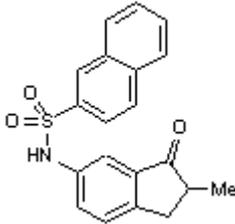
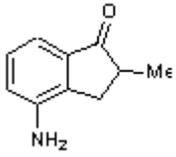
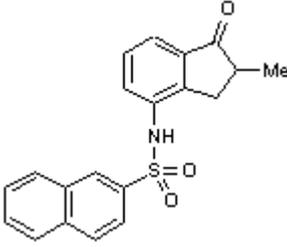
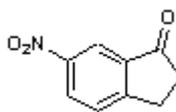
^a Aceite.

Asimismo, en la siguiente tabla se muestran algunos de los intermedios de fórmula general (II) utilizados de acuerdo con los procedimientos aquí descritos para la obtención de los compuestos de fórmula general (I), junto con sus datos físico-químicos (las estructuras no comprendidas en la fórmula general (II) o que no constituyen un precursor que conduce a los compuestos de la fórmula general (I) están marcados con *):

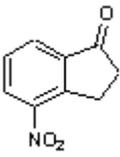
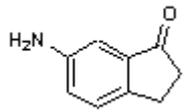
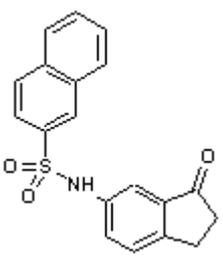
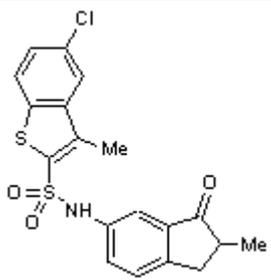
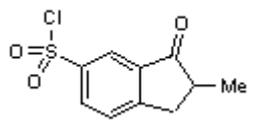
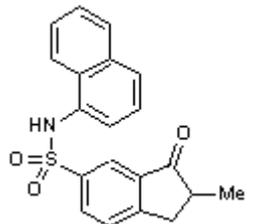
5

Ej.	COMPUESTO	p.f. °C	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)
51*		70-2	NaCl: 1716 1529 1348 1348	400 MHz (CDCl ₃): 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H); 2.84-2.88 (m, 2H); 3.53 (dd, J = 8.8, 16.0 Hz, 1H); 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.45 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H); 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H)

(continuación)

Ej.	COMPUESTO	p.f. °C	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)	
52*		74-6	KBr: 1720 1523 1353	400 MHz (CDCl ₃): 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); 2.78-2.86 (m, 1H); 3.21 (dd, <i>J</i> = 4.4, 20.0 Hz, 1H); 3.93 (dd, <i>J</i> = 8.0, 16.0 Hz, 1H); 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.2, 8.0 Hz, 1H); 8.09 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H); 8.47 (dd, <i>J</i> = 0.8, 8.0 Hz, 1H)	
53*		144-6	KBr: 3461 3358 1688	200 MHz (DMSO-d ₆): 1.14 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 5.28 (ba, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 2.6, 10.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz 1H)	
54*		174-6	KBr: 3177, 1693, 1341, 1158	200 MHz (CDCl ₃): 1.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.50-2.80 (m, 2H), 3.20-3.39 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 4H), 7.79-7.90 (m, 4H), 8.39 (s, 1H)	
55*		a	NaCl: 3367, 1694	200 MHz (CDCl ₃): 1.33 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 1H), 3.78 (ba, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H)	
56*		84-6	KBr: 3241, 1697, 1338, 1159	200 MHz, CDCl ₃ -d: 1.06 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.42-2.62 (m, 1H), 3.00-3.13 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.54-7.95 (m, 8H), 8.33 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	
57*		b	70-2	KBr: 1716, 1541, 1351	400 MHz (CDCl ₃): 2.84 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H)

(continuación)

Ej.	COMPUESTO	p.f. °C	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H, δ (disolvente)	
58*		b	82-4	KBr: 1714, 1520, 1352	400 MHz (CDCl ₃): 2.81 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Hz, 1H)
59*		b	170-2	KBr: 3446, 3356, 1677	200 MHz (CDCl ₃): 2.67 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.78 (ba, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.26 (m, 1H)
60*		210-2	KBr: 3200, 1693, 1334, 1154	200 MHz (CDCl ₃): 2.60-2.67 (m, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.45-7.78 (m, 4H), 7.82-7.92 (m, 3H), 8.3 (s, 1H)	
61*		244-6	KBr: 3120, 1691, 1342, 1158	300 MHz (DMSO-d ₆): 1.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.62-2.90 (m, 2H), 3.36-3.52 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H)	
62		a		200 MHz (CDCl ₃): 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.78-2.98 (m, 2H), 3.46-3.62 (m, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H)	
63		132-4	KBr: 3274, 1703, 1350, 1159	200 MHz (CDCl ₃): 1.29 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 2.66-2.77 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 1H), 6.96 (ba, 1H), 7.37-7.47 (m, 5H), 7.71-7.86 (m, 4H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H)	

Ensayo de unión a receptores 5-HT₆

5 Membranas de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT₆ fueron suministradas por Receptor Biology. En dichas membranas la concentración de receptor es de 2,18 pmol/mg proteína y la concentración de proteína es de 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el método de B. L. Roth y col [B. L. Roth, S. C. Craig, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994, 268, 1403] con ligeras modificaciones. La membrana comercial se diluye (dilución 1:40) con el tampón de binding: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0,5 mM EDTA (pH 7,4). El radioligando utilizado es [³H]-LSD a una concentración de 2,7 nM siendo el volumen final de 200 µl. La incubación se inicia por la adición de 100 µl de la suspensión de membrana, (≈ 22,9 µg proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. La incubación se termina por la filtración rápida en un Harvester Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polyethylenimina al 0,5 %. Los filtros se lavan tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Los filtros son transferidos a viales y se añade a cada vial 5 ml de cocktail de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas antes de proceder a su conteo en un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se determina en presencia de 100 µM de serotonina. Los ensayos se realizan por triplicado. Las constantes de inhibición (K_i, nM) se calculan por análisis de regresión no lineal utilizando el programa EBDA/LIGAND [Munson and Rodbard, *Analytical Biochemistry*, 1980, 107, 220]. En la tabla siguiente se indican resultados de binding para el compuesto 39 como se comprende en la presente invención y otros indenos fuera de la invención (marcados con *).

Ejemplo	% Inhibición 10 ⁻⁶ M	% Inhibición 10 ⁻⁷ M	% Inhibición 10 ⁻⁸ M	K _i (nM)
19*	97	--	--	4,8
20*	--	42	13	--
29*		82	53	
32*		63	26	
33*		--	--	216,5
34*	100	71	18	50,6
35*	92	--	--	62,9
36*	72	--	--	157,5
37*	92	--	--	46,3
38*	100	--	--	20,2
39	--	51	25	--
40*	45	16	8	--
41*	--	24,5	9,4	--
42*	--	2,3	-7,5	--
43*	--	78,4	32,0	--
44*	--	88,3	53,0	--
45*	--	5,4	7,4	--
46*	--	85,8	77,6	--
47*	--	8,9	16,2	--

Formulación farmacéutica

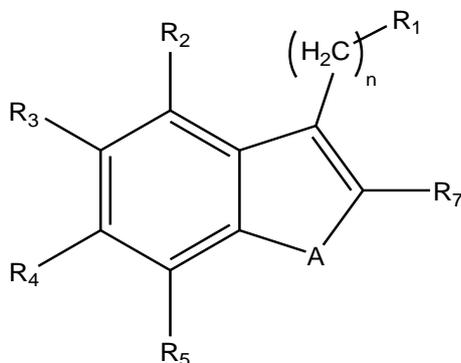
La posología diaria en medicina humana está comprendida entre 1 miligramo y 500 miligramos de producto que puede ser administrada en una o varias tomas. Las composiciones son preparadas bajo formas compatibles con la vía de administración utilizada, como por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones. Estas composiciones son preparadas mediante procedimientos conocidos y comprenden de 1 a 60% en peso del principio activo (compuesto de fórmula general I) y 40 a 99% en peso de vehículo farmacéutico apropiado y compatible con el principio activo y la forma física de la composición utilizada. A título de ejemplo se presenta la fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención.

Ejemplo de fórmula por comprimido:

10	Ejemplo 19	5 mg
	Lactosa	60 mg
	Celulosa cristalina	25 mg
	Povidona K 90	5 mg
	Almidón pregelatinizado	3 mg
15	Dióxido de sílice coloidal	1 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
	Peso total por comprimido	100 mg

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de indeno de formula general I:



(I)

en la que

5 **n** es 0, 1, 2, 3 o 4

R¹ representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente al menos con un heteroatomo seleccionado entre N, O y S como miembro del anillo que puede estar condensado con un sistema anular mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un radical -NR⁸R⁹; un radical -CONR⁸R⁹; -COOH; o -OH

10 en la que

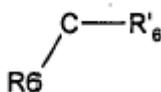
R⁸ y R⁹ representan, independientemente entre si, un átomo de hidrogeno; o un radical alifático C₁₋₅ linear o ramificado, saturado o insaturado, que puede estar sustituido con 1, 2, 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -CN, -NH-CH₃ y -S-CH₃;

o

15 R⁸ y R⁹ conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 9 miembros saturado, insaturado o aromático, que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre C₁₋₅-alquil, -O-C₁₋₅-alquil, -S-C₁₋₅-alquil, oxo (=O), thioxo (=S), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-alquil, -O-C(=O)-C₁₋₅-alquil, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C₁₋₅-alquil), -N(C₁₋₅-alquil)₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₅-alquil), -C(=O)-N(C₁₋₅-alquil)₂, -S(=O)₂-C₁₋₅-alquil, -S(=O)₂-fenil y que pueden
20 contener 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo

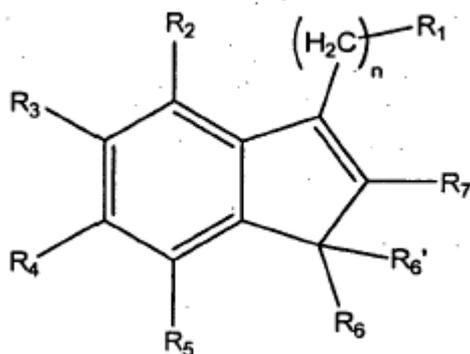
R², R³, R⁴ y R⁵ representan, un átomo de hidrógeno, - F, Cl, Br o I; con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R², R³, R⁴ y R⁵ represente un radical -S(=O)₂-N(R¹⁴)R¹⁵;

A representa:



25

lo que significa, compuestos tipo (Iy):



(Iy)

R⁶ y **R^{6'}**, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático C₁-C₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, que puede estar sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, -OH, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -CN y -S-CH₃;

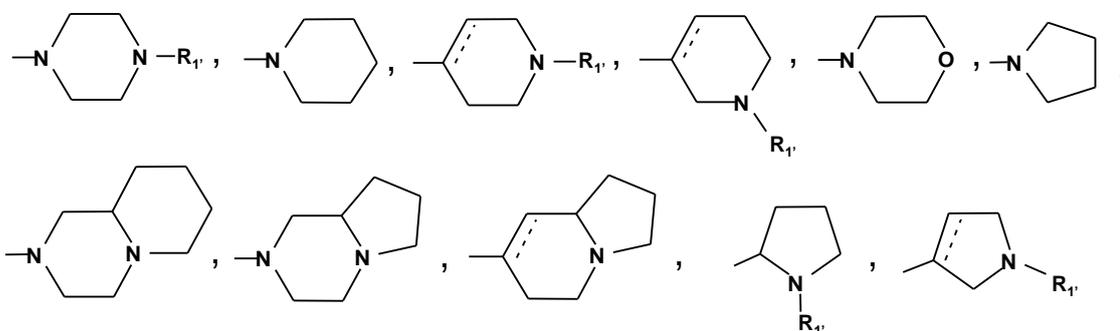
R⁷ representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático C₁-C₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, -OH, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -CN y -S-CH₃;

R¹⁴ y **R¹⁵** representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno; o un radical arilo o heteroarilo con de 5 a 14 miembros que pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre -CF₃, C₁₋₅-alquil, -O-C₁₋₅-alquil, -S-C₁₋₅-alquil, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-alquil, -O-C(=O)-C₁₋₅-alquil, F, Cl, Br, I, -CN, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C₁₋₅-alquil), -N(C₁₋₅-alquil)₂, -NH-C(=O)-C₁₋₅-alquil, -N(C₁₋₅-alquil)-C(=O)-C₁₋₅-alquil, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₅-alquil), -C(=O)-N(C₁₋₅-alquil)₂, -S(=O)₂-C₁₋₅-alquil, -S(=O)₂-fenil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, fenil, fenoxi, benciloxi y bencil y que pueden estar unidos a través de un grupo C₁-C₆ alquilenilo, C₂-C₆ alquilenilo o C₂-C₆ alquilileno lineales o ramificados y donde el radical heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero, un profármaco o un solvato del mismo,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos o el correspondiente solvato de los mismos.

2. Un indeno derivado de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 donde **R¹** representa:



en las que la línea de puntos representa un enlace químico opcional y **R¹** representa un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₅.

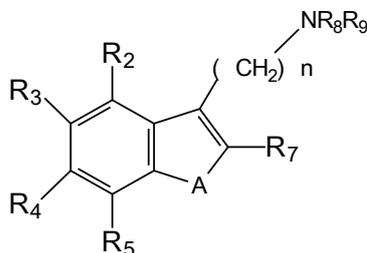
3. Un indeno derivado de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

[7] Ácido [2-metil-6-(naftalen-1-ilsulfamoil)-3*H*-inden-1-il] acético

[16] *N,N*-Dimetil-2-[2-metil-6-(naftalen-1-ilsulfamoil)-3*H*-inden-1-il]acetamida

[39] *N*-(Naftalen-1-il)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-1*H*-indeno-5-sulfonamida

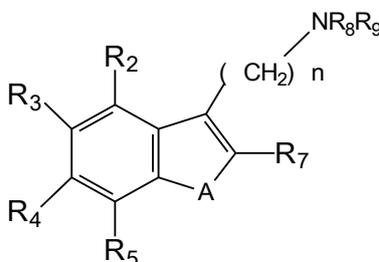
4. Un indeno derivado de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la formula (Ic):



(Ic)

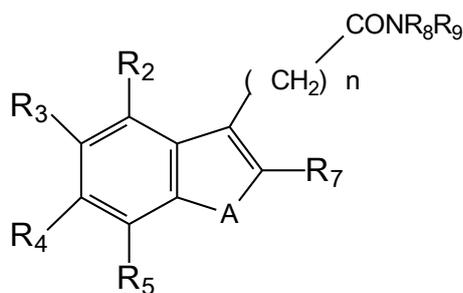
- 5 en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , A tienen los significados de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y $n=0, 1, 2, 3$ o 4.

5. Procedimiento para la preparación de un indeno derivado de fórmula general (Ic):



(Ic)

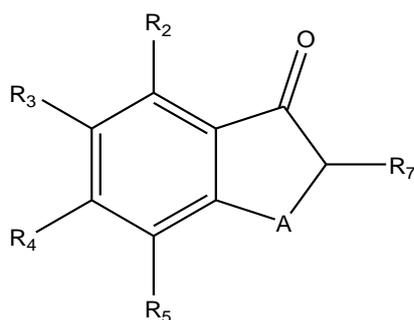
- 10 que comprende poner en contacto en un medio de reacción adecuado una indenilamida de formula general (Ib):



(Ib)

- 15 con una solución de AlH_3 -DMEA donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y A tienen el significado de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y $n=0, 1, 2, 3$ o 4.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el medio de reacción comprende THF.
7. Una indanona de fórmula general (II):



(II)

en las que R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, F, Cl, Br o I;

5 con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^2 , R^3 , R^4 y R^5 represente un radical $-S(=O)_2-N(R^{14})R^{15}$;

R^{14} y R^{15} representan, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno; o un radical arilo o heteroarilo con
 de 5 a 14 miembros que pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados
 entre $-CF_3$, C_{1-5} -alquil, $-O-C_{1-5}$ -alquil, $-S-C_{1-5}$ -alquil, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -alquil, $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -alquil, F,
 10 Cl, Br, I, $-CN$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ -alquil), $-N(C_{1-5}$ -alquil) $_2$, $-NH-C(=O)-C_{1-5}$ -alquil, $-N(C_{1-5}$ -
 alquil)- $C(=O)-C_{1-5}$ -alquil, $-NO_2$, $-CHO$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-5}$ -alquil), $-C(=O)-N(C_{1-5}$ -alquil) $_2$,
 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -alquil, $-S(=O)_2$ -fenil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, fenil, fenoxi, benciloxi y bencil y
 que pueden estar unidos a través de un grupo C_1-C_6 alquilenos, C_2-C_6 alquilenos o C_2-C_6 alquilenos lineales o
 15 ramificados y donde el radical heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados
 entre N, O y S como miembros del anillo;

y R_7 y A tienen los significados de cualquiera de las reivindicaciones 1-2.

8. Una indanona de fórmula general (II) de acuerdo con la reivindicación 7 seleccionada entre:

[63] *N*-(Naftalen-1-il)-2-metil-3-oxoindano-5-sulfonamida

9. Un indeno derivado de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como medicamento.

20 10. Un indeno derivado de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de los trastornos o enfermedades mediadas por receptores 5HT₆.

11. Un indeno derivado de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de los
 trastornos o enfermedades relacionadas con la ingesta alimenticia, preferiblemente para la regulación del
 25 apetito, para el mantenimiento, el incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento
 de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, o para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome
 del intestino irritable; trastornos del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión;
 desórdenes bipolares; trastornos cognitivos; trastornos de memoria; demencia senil; psicosis; esquizofrenia;
 desórdenes neurodegenerativos preferiblemente seleccionados entre la enfermedad de Alzheimer, la
 enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis múltiple; o trastornos de hiperactividad
 30 preferiblemente el déficit de atención/desorden de hiperactividad, o para la mejora de la capacidad cognitiva.

12. Uso de un indeno derivado de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 en la elaboración de un
 medicamento para el tratamiento de los trastornos o enfermedades mediadas por receptores 5HT₆.

13. Uso de un indeno derivado de acuerdo con la reivindicación 12 en la elaboración de un medicamento para la
 35 profilaxis y/o tratamiento de los trastornos o enfermedades relacionadas con la ingesta alimenticia,
 preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, el incremento o reducción del peso
 corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, o
 para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome del intestino irritable; desórdenes del sistema nervioso central;
 ansiedad; ataques de pánico; depresión; desórdenes bipolares; trastornos cognitivos; trastornos de memoria;
 demencia senil; psicosis; esquizofrenia; desórdenes neurodegenerativos preferiblemente seleccionados entre
 40 la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis múltiple;
 o trastornos de hiperactividad preferiblemente el déficit de atención/desorden de hiperactividad, o para la
 mejora de la capacidad cognitiva.

14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación
 1 y al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.