

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 902**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/30** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2007** **E 07827524 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015** **EP 2121602**

54 Título: **Compuestos de 4-(heterociclil)alquil-N-(arilsulfonil)indol y su uso como ligandos del 5-HT<sub>6</sub>**

30 Prioridad:

**08.01.2007 IN CH00442007**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.04.2015**

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)  
SERENE CHAMBERS, ROAD NO. 7, BANJARA  
HILLS  
HYDERABAD 500 034 (ANDRA PRADESH), IN**

72 Inventor/es:

**RAMAKRISHNA, NIROGI VENKATA SATYA;  
KAMBHAMPATI, RAMA SASTRI;  
DESHPANDE, AMOL DINKAR y  
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 533 902 T3

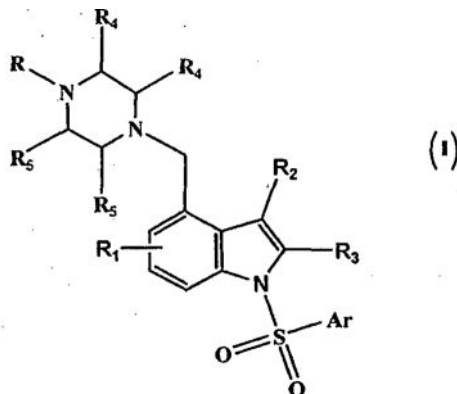
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4-(heterocicli)alquil-N-(arilsulfonil)indol y su uso como ligandos del 5-HT<sub>6</sub>

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 4-(heterocicli)alquil-N-(arilsulfonil)indol de la fórmula (I), a sus estereoisómeros, a sus sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.



La presente solicitud también describe un proceso para la preparación de los anteriormente mencionados nuevos compuestos, de sus estereoisómeros, de sus sales farmacéuticamente aceptables y de composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

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

**Antecedentes y técnica anterior de la invención**

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

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

Los estudios de hibridación *in situ* del receptor 5-HT<sub>6</sub> en cerebro de rata mediante el uso de ARNm indican su localización principal en las áreas de proyección de la 5-HT, incluyendo el cuerpo estriado, el *nucleus accumbens*, el tubérculo olfativo y la formación del hipocampo (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M., *Neuroscience*, 1995, 64, 1105 - 1111). Los mayores niveles del ARNm del receptor 5-HT<sub>6</sub> se han observado en el tubérculo olfativo, el cuerpo estriado, el *nucleus accumbens*, la circunvolución fasciolada así como en las regiones CA<sub>1</sub>, CA<sub>2</sub> y CA<sub>3</sub> del hipocampo. Los menores niveles del ARNm del receptor 5-HT<sub>6</sub> se han observado en la capa granular del cerebelo, en varios núcleos de diencefalo, en la amígdala y en la corteza. Las inmunotransferencias Northern han revelado que el ARNm del receptor 5-HT<sub>6</sub> parece estar presente exclusivamente en el cerebro, con pocas pruebas de su presencia en tejidos periféricos.

La elevada afinidad de diversos agentes antipsicóticos hacia el receptor 5-HT<sub>6</sub>, la localización de su ARNm en el cuerpo estriado, el tubérculo olfativo y el *nucleus accumbens* sugiere que algunas de las acciones clínicas de estos compuestos pueden estar mediadas a través de este receptor. Su capacidad para unirse a una amplia variedad de compuestos terapéuticos usados en psiquiatría, unida a su interesante distribución en el cerebro, ha estimulado un

significativo interés hacia nuevos compuestos que sean capaces de interactuar con dicho receptor (Referencia: Sleight, A. J. et al. (1997) 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors: molecular biology, functional correlates and possible therapeutic indications, *Drug News Perspect.* 10, 214 - 224). Se están realizando unos esfuerzos significativos para comprender el posible papel del receptor 5-HT<sub>6</sub> en psiquiatría, en disfunciones cognitivas, en el funcionamiento y el control motor, en la memoria, en el estado de ánimo y similares. Se buscan seriamente compuestos que muestren una afinidad de unión por el receptor 5-HT<sub>6</sub> como una ayuda en el estudio del receptor 5-HT<sub>6</sub> y como potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, véase Reavill C. y Rogers D. C., *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2 (1): 104 - 109, Pharma Press Ltd.

Monsma F. J. et al. (1993) y Kohen, R. et al. (2001) han demostrado que diversos compuestos antidepresivos tricíclicos, tales como la amitriptilina, y algunos compuestos antidepresivos atípicos, tales como la mianserina, tienen una elevada afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub>. Estos hallazgos han conducido a la hipótesis de que el receptor 5-HT<sub>6</sub> está implicado en la patogenia y/o en el tratamiento de los trastornos afectivos. Los modelos de comportamiento en roedores relacionado con la ansiedad dieron lugar a unos resultados conflictivos sobre el papel del receptor 5-HT<sub>6</sub> en la ansiedad. El tratamiento con antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> aumenta el umbral de convulsiones en una prueba de choque electroconvulsivo máximo en rata [Stean, T. et al. (1999) Anticonvulsant properties of the selective receptor 5-HT<sub>6</sub> antagonist SB-271046 in the rat maximal electroshock seizure threshold test. *Br. J. Pharmacol.* 127, 131P; Routledge, C. et al. (2000) Characterization of SB-271046: a potent, selective and orally active 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 130, 1606 - 1612]. Aunque esto indica que los receptores 5-HT<sub>6</sub> podrían regular el umbral de convulsiones, el efecto no es tan pronunciado como el de los fármacos anticonvulsivantes conocidos.

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

Un potencial uso terapéutico de los moduladores de las funciones del receptor 5-HT<sub>6</sub> está en la mejora de la función intelectual y de la memoria en enfermedades humanas tales como el Alzheimer. Los elevados niveles del receptor encontrados en estructuras tales como el prosencéfalo, incluyendo el caudado / putamen, el hipocampo, el *nucleus accumbens* y la corteza, sugieren un papel para el receptor en la memoria y en la función intelectual, dado que estas áreas son conocidas por jugar un papel vital en la memoria (Gerard, C.; Martres, M.P.; Lefevre, K.; Miquel, M. C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S., *Brain Research*, 1997, 746, 207 - 219). La capacidad de los ligandos conocidos del receptor 5-HT<sub>6</sub> de mejorar la transmisión colinérgica también apoya el potencial uso cognitivo (Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J., *British Journal of Pharmacology*, 1999, 126 (7), 1537 - 1542).

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

Un potencial uso terapéutico relacionado para los ligandos del 5-HT<sub>6</sub> es el tratamiento de los trastornos por déficit de atención (ADD, también conocido como trastorno por déficit de atención e hiperactividad o ADHD) en niños, así como en adultos. Dado que parece que los antagonistas del 5-HT<sub>6</sub> mejoran la actividad de la ruta nigroestriada de la dopamina y el ADHD se ha relacionado con anomalías en el caudado (Ernst, M.; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M., *Journal of Neuroscience*, 1998, 18 (15), 5901 - 5907), los antagonistas del 5-HT<sub>6</sub> pueden atenuar los trastornos por déficit de atención.

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

La Publicación de Patente Internacional WO 03/066056 A1 informa de que el antagonismo del receptor 5-HT<sub>6</sub> podría promover el crecimiento neuronal en el sistema nervioso central de un mamífero. Otra Publicación de Patente Internacional WO 03/065046 A2 divulga una nueva variante del receptor 5-HT<sub>6</sub> humano, y propone que el receptor 5-

HT<sub>6</sub> está asociado con otros numerosos trastornos.

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

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

Tomados en conjunto, los estudios anteriores sugieren con fuerza que los compuestos que son moduladores del receptor 5-HT<sub>6</sub>, es decir, ligandos, pueden ser útiles en indicaciones terapéuticas que incluyen el tratamiento de enfermedades relacionadas con un déficit en la memoria, la función intelectual y el aprendizaje, tales como el Alzheimer y el trastorno por déficit de atención; el tratamiento de trastornos de la personalidad tales como la esquizofrenia; el tratamiento de trastornos del comportamiento, por ejemplo, la ansiedad, la depresión y trastornos obsesivo compulsivos; el tratamiento de trastornos del movimiento o motores tales como la enfermedad de Parkinson y la epilepsia; el tratamiento de enfermedades relacionadas con la neurodegeneración tales como la apoplejía o traumatismos craneales; o la deshabitación de drogadicciones incluyendo la adicción a la nicotina, al alcohol y a otras sustancias de abuso.

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

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

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

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

Las relaciones con la funcionalidad estructural se describen en la sección de estructuras de tipo indol (y en un estudio de modelado del receptor en el que Pullagurla et al. reivindican diferentes sitios de unión para agonistas y antagonistas [Pullagurla, M. R. et al. (2004) Possible differences in modes of agonist and antagonist binding at human 5-HT<sub>6</sub> receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14 4569 - 4573]. La mayoría de los antagonistas que se notifican forman parte de las clases de aril-piperazinas monocíclicas, bicíclicas y tricíclicas [Bromidge, S. M. et al., (1999) 5-Chloro-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)-3-methyl-2-benzothiophenesulfonamide (SB-271046): A potent, selective and orally bioavailable 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist. *J. Med. Chem.* 42, 202 - 205; Bromidge, S. M. et al. (2001) Phenyl benzenesulfonamides are novel and selective 5-HT<sub>6</sub> antagonists: identification of N-(2,5-dibromo-3-fluorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzenesulfonamide (SB-357134). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 55 - 58;

Hirst, W. D. et al., (2003) Characterisation of SB-399885, a potent and selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist. 33rd Annu. Meet. Soc. Neurosci. (8 - 12 de noviembre, Nueva Orleans), Resumen 576.7; Stadler, H. et al., (1999) 5-HT<sub>6</sub> antagonists: a novel approach for the symptomatic treatment of Alzheimer's disease. 37th IUPAC Cong. Berlín, Resumen MM-7; Bonhaus, D. W. et al. (2002) Ro-4368554, a high affinity, selective, CNS penetrating 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist. 32nd Annu. Meet. Soc. Neurosci., Resumen 884.5.; Beard, C. C. et al. (2002) Preparation of new indole derivatives with 5-HT<sub>6</sub> receptor affinity. Documento patente WO 2002098857].

Ro 63-0563: Potent and selective antagonists at human and rat 5-HT<sub>6</sub> receptors. Br. J. Pharmacol. 124, (556 - 562). Candidato antagonista en Fase II de GlaxoSmithKline, el SB-742457, para la indicación terapéutica de disfunción cognitiva asociada a la enfermedad de Alzheimer [Ahmed, M. et al., (2003) Novel compounds. Documento patente WO 2003080580], y el compuesto de Lilly LY-483518 [Filla, S. A. et al. (2002) Preparation of benzenesulfonic acid indol-5-yl esters as antagonists of the 5-HT<sub>6</sub> receptor. Documento WO 2002060871]. El SB-271046, el primer antagonista del receptor 5-HT<sub>6</sub> en entrar en un desarrollo clínico en Fase I, ha sido suspendido (probablemente debido a la baja penetración a través de la barrera hematoencefálica). Además, el antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>6</sub> SB-271046 es inactivo en ensayos con animales relacionados con los síntomas positivos o negativos de la esquizofrenia [Pouzet, B. et al. (2002) Effects of the 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist, SB-271046, in animal models for schizophrenia. Pharmacol. Biochem. Behav. 71, 635 - 643].

Las Publicaciones de Patente Internacionales WO 2004/055026 A1, WO 2004/048331 A1, WO 2004/048330 A1 y WO 2004/048328 A2 (todas asignadas a Suven Life Sciences Limited) describen la técnica anterior relacionada. Adicionalmente, el documento WO 98/27081, el documento WO 99/02502, el documento WO 99/37623, el documento WO 99/42465 y el documento WO 01/32646 (todos asignados a Glaxo SmithKline Beecham PLC) divulgan una serie de compuestos de aril sulfonamida y de sulfóxido como antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> y se divulgan como útiles en el tratamiento de diversos trastornos del SNC. Mientras que se han divulgado algunos moduladores del 5-HT<sub>6</sub>, sigue habiendo una necesidad de compuestos que sean útiles para la modulación del 5-HT<sub>6</sub>. Sorprendentemente, se ha averiguado que los compuestos de 4-(heterocicilil)alquil-N1-(arilsulfonil)indol de fórmula (I) muestran una afinidad muy alta por el receptor 5-HT<sub>6</sub>. Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar compuestos que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central o de afecciones afectadas por el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a los siguientes nuevos compuestos de 4-(heterocicilil)alquil-N-(arilsulfonil)indol:

- 1-Bencensulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(2-Bromo-4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-[4-(1-Metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(2-Bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(4-Metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(3-Fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-2,4-Difluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(2-Clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-(2,6-Difluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-2,6-Diclorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-2-Cloro-4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 1-Bencensulfonil-3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;
- 3-Bromo-1-(2-Bromo-4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 H indol;

3-Bromo-1-[4-(1-metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

3-Bromo-1-(4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

5 3-Bromo-1-(4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

3-Bromo-1-(4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

10 3-Bromo-1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

3-Bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

3-Cloro-1-bencensulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

15 3-Cloro-1-[4-(1-metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

3-Cloro-1-(2-bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

20 3-Cloro-1-(4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

3-Cloro-1-(4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

3-Cloro-1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

25 3-Cloro-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-2,4-Diclorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

30 1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

a un estereoisómero de los mismos; y a una sal de los mismos.

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

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

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o estereoisómeros individuales, mezclas de estereoisómeros racémicas o no racémicas, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una mezcla con al menos un portador adecuado.

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

1-Bencensulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

50 1-(4-Bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(2-Bromo-4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 H indol;

55 1-[4-(1-Metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(2-Bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(4-Fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

60 1-(4-Metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(3-Fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

65 1-2,4-Difluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

1-(2-Clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2,6-Difluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 5 1-2,6-Diclorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-2-Cloro-4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-Bencensulfonil-3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 10 3-Bromo-1-[4-(1-Metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Bromo-1-(4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 15 3-Bromo-1-(4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Bromo-1-(4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Bromo-1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 20 3-Bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-bencensulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 25 3-Cloro-1-[4-(1-metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-(4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-(2-bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 30 3-Cloro-1-(4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-(4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 35 3-Cloro-1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-2,4-Diclorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 40 1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 un estereoisómero de los mismos; y una sal de los mismos.

#### 45 Descripción detallada de la invención

Salvo que se indique de otro modo, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados proporcionados a continuación:

- 50 "Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.  
 "Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa radicales alquilo de cadena lineal y ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.  
 "Alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa radicales alquilo de cadena lineal y ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye metoxi, etoxi, propiloxi e isopropiloxi.  
 55 "Haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa radicales alquilo de cadena lineal y ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, difluoroetilo y similares.  
 "Haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa radicales alquilo de cadena lineal y ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi y similares.  
 60 "Cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" significa radicales alquilo cíclicos de cadena cíclica y ramificada que contienen de tres a seis átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.  
 "Cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" significa radicales alquilo cíclicos de cadena cíclica y ramificada que contienen de tres a seis átomos de carbono e incluye ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.  
 "Sistema anular monocíclico o bicíclico" pretende indicar tanto anillos de heteroarilo como heterocíclicos.  
 65 "Heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico de entre 5 y 6 miembros o anillos aromáticos bicíclicos condensados de entre 8 y 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos elegidos de entre oxígeno,

5 nitrógeno y azufre. Algunos ejemplos adecuados de anillos aromáticos monocíclicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y piridilo. Algunos ejemplos adecuados de anillos aromáticos condensados incluyen anillos aromáticos benzocondensados tales como quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo y similares. Los grupos heteroarilo, como se ha descrito anteriormente, pueden estar unidos al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o, cuando esté presente, un átomo de nitrógeno adecuado, excepto cuando anteriormente se indique de otro modo.

10 "Anillo heterocíclico" significa un anillo no aromático de entre 5 y 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Dichos anillos pueden estar parcialmente insaturados. Algunos ejemplos adecuados de anillos heterocíclicos incluyen piperidinilo, tetrahidropiridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azepanilo, diazepanilo y piperazinilo. Un anillo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros, como se ha descrito anteriormente, puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno adecuado.

15 El término "esquizofrenia" significa esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y trastorno psicótico, donde el término "psicótico" se refiere a delirio esquizofrénico, alucinaciones importantes, alteraciones del habla o un comportamiento alterado o catatónico. Véase Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, cuarta edición, American Psychiatric Association, Washington, D.C.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición debe ser químicamente y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero con el que se va a tratar.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se define como 'una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene una enfermedad, afección o trastorno en particular (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, la afección o el trastorno en particular (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, la afección o el trastorno en particular descritos en este documento'.

25 Los términos "tratar" o "tratamiento" engloban todos los significados tales como preventivo, profiláctico y paliativo. El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye los isómeros de imágenes especulares (enantiómeros), los isómeros geométricos (cis-trans) y los isómeros de los compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

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

40 Los estereoisómeros se obtienen generalmente como norma en forma de racematos, que pueden ser separados en los isómeros ópticamente activos de una forma conocida *per se*. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) con un átomo de carbono asimétrico, la presente invención se refiere a la forma D, a la forma L y a las mezclas D,L, y en el caso de varios átomos de carbono asimétricos, a las formas diastereómeras, y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisómeras y a las mezclas de las mismas, incluyendo los racematos. Aquellos compuestos de fórmula general (I) que tengan un carbono asimétrico, y que como norma se obtengan en forma de racematos, pueden ser separados entre sí mediante los métodos habituales, o cualquier isómero dado puede obtenerse mediante una síntesis estereoespecífica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el principio, obteniéndose entonces como compuesto final el correspondiente compuesto ópticamente activo o diastereómero.

50 Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante una o más de las formas presentadas a continuación:

i) uno o más de los reactivos pueden usarse en su forma ópticamente activa.

55 ii) puede emplearse un catalizador ópticamente puro o ligandos quirales junto con un catalizador metálico en el proceso de reducción. En el proceso de reducción pueden emplearse catalizadores metálicos. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio, indio, y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311 - 316).

60 iii) la mezcla de estereoisómeros puede resolverse mediante métodos convencionales tales como la formación de sales diastereómeras con ácidos quirales o con aminas quirales, o con aminoalcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla de diastereómeros resultante puede separarse a continuación mediante métodos tales como una cristalización fraccionada, una cromatografía y similares, que están seguidos por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo mediante la hidrólisis del derivado (Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).

65 iv) la mezcla de estereoisómeros puede resolverse mediante métodos convencionales tales como una resolución microbiana, resolver las sales diastereómeras formadas con ácidos quirales o con bases quirales.

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

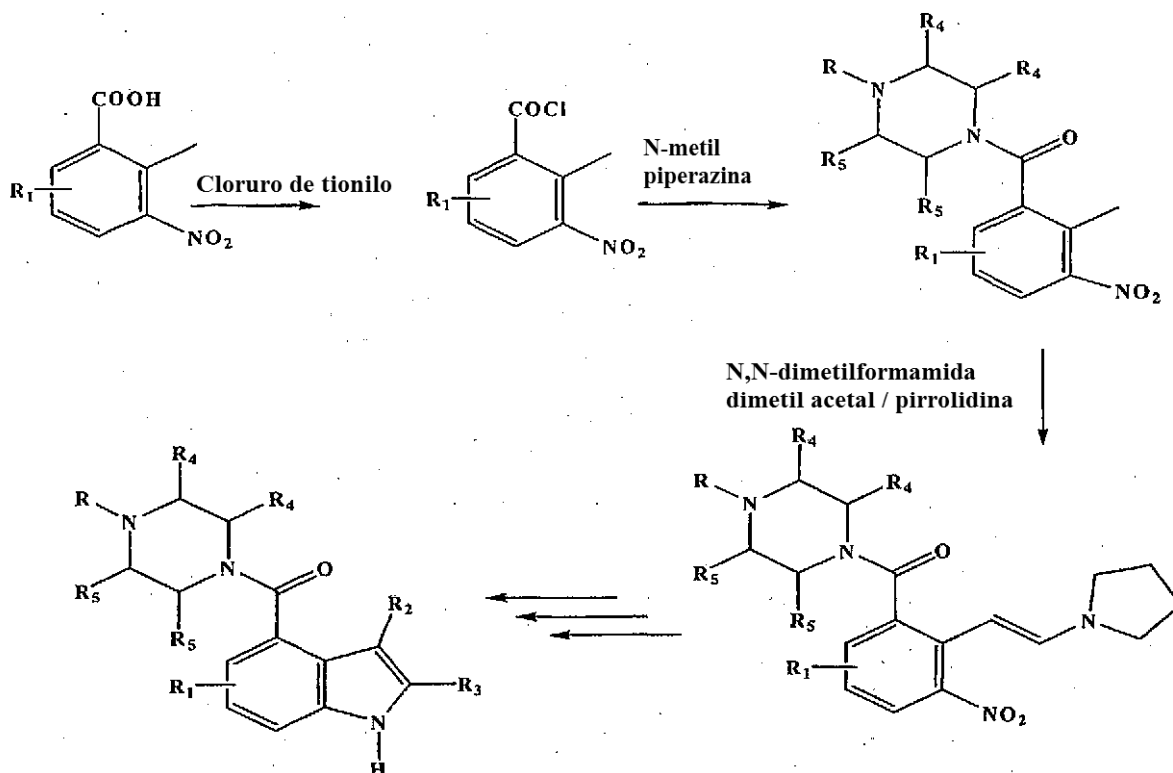
Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la materia e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1 - 19, tales como las sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y con ácidos orgánicos, por ejemplo, con ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluensulfónico, metansulfónico o naftalensulfónico. La presente invención incluye en su ámbito todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.

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

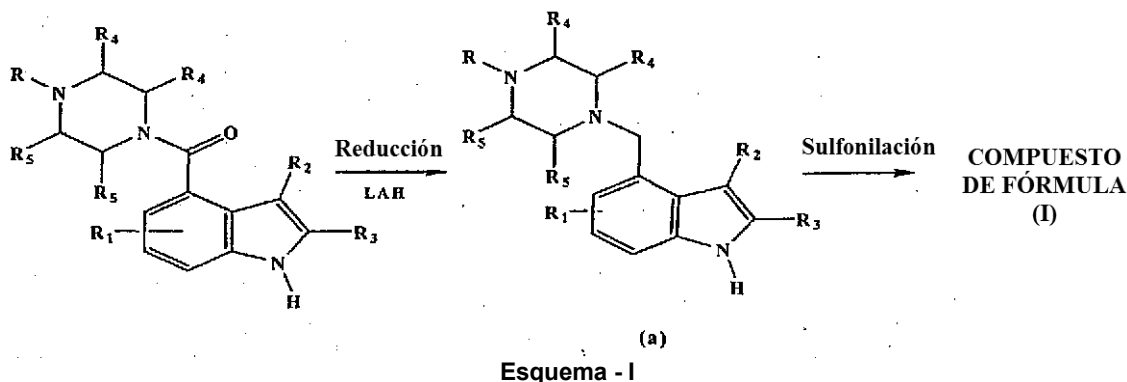
Además de las sales farmacéuticamente aceptables, en la invención están incluidas otras sales. Pueden servir como intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales, o en la identificación y la caracterización de los compuestos o de los intermedios.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y si es cristalina, pueden estar opcionalmente solvatados, por ejemplo, en forma del hidrato. Esta invención incluye en su ámbito los solvatos estequiométricos (por ejemplo, los hidratos) así como los compuestos que contienen cantidades variables del disolvente (por ejemplo, de agua).

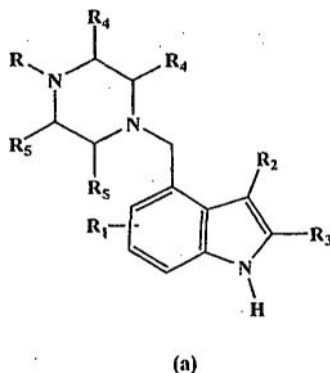
También se divulga un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente ruta, donde el intermedio clave es sintetizado mediante varios métodos conocidos en la bibliografía.



El intermedio se procesa adicionalmente como sigue:



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



donde todos los sustituyentes son según se han descrito anteriormente, con un compuesto de aril sulfonilo de fórmula  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ , donde Ar es como se ha definido para los compuestos de fórmula (I), en presencia de un disolvente inerte y una base apropiada a una temperatura adecuada, para obtener un compuesto de fórmula (I), que puede ser adicionalmente derivatizado si fuera necesario. Nuestra solicitud de patente previa WO 2004/048330 A1 proporciona más detalles sobre las condiciones y los reactivos de la reacción útiles en dichas interconversiones de los compuestos de fórmula (I).

La reacción del derivado indólico con los cloruros de aril sulfonilo ( $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ ) puede tener lugar en presencia de un disolvente orgánico inerte que incluye hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o, m, p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno; éteres tales como éter dietílico, difenil éter, disopropil éter, terc-butil metil éter, dioxano, anisol y tetrahidrofurano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, terc-butanol y también DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (N,N-dimetilsulfóxido) y agua. La lista de disolventes preferidos incluye DMSO, DMF, acetonitrilo y THF. También pueden usarse mezclas de éstos en proporciones variables. Algunas bases adecuadas son generalmente compuestos inorgánicos tales como hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio; óxidos de metales alcalinos y óxidos de metales alcalinotérreos, tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de magnesio y óxido de calcio; hidruros de metales alcalinos e hidruros de metales alcalinotérreos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; amidas de metales alcalinos y amidas de metales alcalinotérreos tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio y amida de calcio; carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio y carbonato de calcio; y también hidrogenocarbonatos de metales alcalinos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinotérreos tales como hidrogenocarbonato de sodio; compuestos organometálicos, particularmente alquilos de metales alcalinos tales como metil-litio, butil-litio, fenil-litio, haluros de alquilmagnesio tales como cloruro de metilmagnesio, y alcóxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinotérreos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butoxido de potasio y dimetoximagnesio, algunas bases orgánicas adicionales más, por ejemplo, trietilamina, triisopropilamina y N-metilpiperadina, piridina. El hidróxido de sodio, el metóxido de sodio, el etóxido de sodio, el hidróxido de potasio, el carbonato de potasio y la trietilamina son especialmente preferidos. Adecuadamente la reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio, y similares. La atmósfera inerte puede mantenerse mediante el uso de gases inertes tales como  $\text{N}_2$ , Ar o He, la duración de la reacción puede mantenerse en el intervalo de entre 1 y 24 horas, preferiblemente entre 2 y 6 horas. Si se desea, el compuesto resultante se continúa a una sal del mismo.

Los compuestos obtenidos mediante el método de preparación anterior pueden ser transformados en otro compuesto de esta invención mediante modificaciones químicas de la reacción adicionales bien conocidas, tales como oxidación, reducción, protección, desprotección, reacción de reordenación, halogenación, hidroxilación, alquilación, alquiltiolación, desmetilación, O-alquilación, O-acilación, N-alquilación, N-alquenilación, N-acilación, N-cianación, N-sulfonilación, una reacción de acoplamiento mediante el uso de metales de transición, y similares.

Si fuera necesario, puede llevarse a cabo una cualquiera o más de una de las siguientes etapas,

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

El proceso (i) puede llevarse a cabo mediante el uso de procedimientos de interconversión convencionales, tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleófila o electrófila, e hidrólisis del éster o formación de enlaces amida.

En el proceso (ii) algunos ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación pueden encontrarse en T W Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J Wiley y Sons, 1991). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que pueden ser eliminados mediante una hidrólisis (por ejemplo, mediante el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético) o una reducción (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o la eliminación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo mediante el uso de cinc en ácido acético), según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo, que puede ser eliminado mediante una hidrólisis catalizada por una base o un grupo bencilo unido a una resina en fase sólida, tal un grupo 2,6-dimetoxibencilo unido a una resina de Merrifield (conector de Ellman), que puede ser eliminado mediante una hidrólisis catalizada por un ácido, por ejemplo, con ácido trifluoroacético.

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

Con objeto de usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica habitual.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse de manera convencional mediante el uso de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos activos de la invención pueden formularse para su administración oral, bucal, intranasal, parental (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o una forma adecuada para su administración mediante inhalación o insuflación.

Para su administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes ligantes (por ejemplo, maíz de almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glucolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos pueden ser recubiertos mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para su administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de un producto seco para su reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes suspensores (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres grasos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo, o ácido sórbico).

Para su administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o de tabletas formulados de una forma convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para su administración parenteral mediante inyección, incluyendo mediante el uso de técnicas de cateterización convencionales o de infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de un polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

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

5 Para su administración intranasal o su administración mediante inhalación, los compuestos activos de la invención se proporcionan convenientemente en forma de un aerosol pulverizado desde un recipiente presurizado o un nebulizador, o desde una cápsula mediante el uso de un inhalador o un insuflador. En el caso de un aerosol presurizado, un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono otro gas adecuado, y la unidad de dosificación, pueden determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. El medicamento para un recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo, mientras que para una cápsula preferiblemente debería estar en forma de un polvo. Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o en un insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla pulverulenta de un compuesto de la invención y una base pulverulenta adecuada tal como lactosa o almidón.

15 Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, de la migraña) en el ser humano adulto medio están dispuestas preferiblemente de forma que cada dosis medida o "descarga" del aerosol contenga entre 20  $\mu\text{g}$  y 1.000  $\mu\text{g}$  del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo de entre 100  $\mu\text{g}$  y 10 mg. La administración puede ser de varias veces al día, por ejemplo, de 2, 3, 4 u 8 veces, administrando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o de sus derivados como se ha definido anteriormente puede usarse para producir un medicamento, junto con auxiliares, portadores y aditivos farmacéuticos convencionales.

25 Dicha terapia incluye múltiples opciones: por ejemplo, la administración simultánea de los compuestos compatibles en una única forma de dosificación, o la administración individual de cada compuesto en una dosis por separado; o si fuera necesario, en el mismo intervalo de tiempo o por separado con objeto de maximizar el efecto beneficioso o minimizar los potenciales efectos secundarios de los fármacos, de acuerdo con los conocidos principios de farmacología.

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

40 Con fines ilustrativos, el esquema de reacción representado en este documento proporciona las potenciales rutas de síntesis de los compuestos de la presente invención, así como de los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos. Los expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque en los esquemas están representados los materiales de partida y los reactivos específicos, y analizados a continuación, fácilmente pueden sustituirse por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar diversos derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación mediante el uso de una química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

50 Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente se refiere a 25 - 30 °C. Los espectros de IR se obtuvieron mediante el uso de KBrand en estado sólido. Salvo que se indique de otro modo, todos los espectros de masas se llevaron a cabo mediante el uso de unas condiciones de ESI. Los espectros de RMN- $^1\text{H}$  se registraron a 400 MHz con un instrumento Bruker. Se usó cloroformo deuterado (99,8 % de D) como disolvente. Se usó TMS como patrón de referencia interno. Los valores de los desplazamientos químicos están expresados en valores de partes por millón ( $\delta$ ). Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, sa = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, qui = quintuplete, h = heptete, dd = doblete doble, dt = triplete doble, tt = triplete de tripletes, m = multiplete. Cromatografía se refiere a una cromatografía en columna realizada mediante el uso de gel de sílice de 60 - 120 de malla y llevada a cabo en unas condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida).

60 Los nuevos compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, mediante el uso de los materiales apropiados, y están adicionalmente ejemplificados mediante los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos más preferidos de la invención son cualquiera o todos de los establecidos específicamente en estos ejemplos. Sin embargo, estos compuestos no deben ser interpretados como formadores del único género que se considera como la invención, y cualquier combinación de los compuestos o de sus fracciones puede formar por sí misma un género. Los siguientes ejemplos ilustran

adicionalmente los detalles de la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y el proceso de los siguientes procedimientos preparativos para la preparación de estos compuestos.

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

##### Etapas (i): preparación de (2-metil-3-nitrofenil)-(4-metilpiperazin-1il) metanona

Se recogió ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (5,525 mmol, 1,0 g) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 25 ml unido a un condensador y provisto con un tubo de guarda. A esto se añadieron cloruro de tionilo (6,07 mmol, 0,735 g) y 1,2- dicloroetano (5 ml) y la solución se calentó a reflujo durante un periodo de 3 horas. Esta mezcla de reacción se añadió a otro matraz de 100 ml que contenía una solución de N-metilpiperazina (16,57 mmol, 1,66 g) en 10 ml de 1,2-dicloroetano, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a 25 °C. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua. La capa de 1,2-dicloroetano se recogió, se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa de jarabe espeso. Este compuesto en forma de una masa de jarabe espeso se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación.

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

Se recogió la (2-metil-3-nitrofenil)-(4-metilpiperazin-1il) metanona (3,8022 mmol, 1,0 g) (obtenida en la etapa (i)) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 25 ml unido a un condensador en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadieron 3 ml de N,N-dimetilformamida, dimetilacetato de N,N-dimetilformamida (5,7033 mmol) y pirrolidina (5,7033 mmol) y se pusieron a reflujo durante un periodo de 6 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 20 g de agua helada, se basificó con una solución de NaOH al 20 % (pH a 10) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron después con agua (2 x 30 ml) y salmuera 30 ml y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa de jarabe espeso. Este compuesto en forma de una masa de jarabe espeso se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación.

##### Etapas (iii): preparación de (1H-indol-4-il)-(4-metilpiperazin-1-il) metanona

Se recogió la (4-metilpiperazin-1-il)-[3-nitro-2-(2-pirrolidin-1-il-vinil)fenil] metanona (2,907 mmol, 1,0 g) (obtenida en la etapa (N)) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 25 ml unido a un condensador en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió THF (7 ml) seguido de níquel-Raney (Ra-Ni) (0,1 g, 10 % p/p), se añadió hidrato de hidracina (14,54 mmol, 0,73 g) a la anterior mezcla de reacción de una forma tal que la mezcla de reacción comenzó a refluir. La mezcla de reacción se puso a reflujo adicionalmente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, el Ra-Ni se eliminó mediante filtración, el THF y el metanol se eliminaron por destilación y el concentrado se diluyó con agua (20 ml), se basificó con una solución de hidróxido de sodio al 20 % a pH 10 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron entonces con agua (2 x 30 ml) y salmuera 30 ml y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa de jarabe espeso. Este compuesto en forma de una masa de jarabe espeso se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo y trietilamina (del 0,2 al 1,0 %) como eluyentes.

##### Etapas (iv): preparación de (4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol

Se recogió hidruro de litio y aluminio (LAH) (2,4691 mmol, 0,0938 g) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 25 ml unido a un condensador en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió la (1H-indol-4-il)-(4-metilpiperazin-1-il) metanona (2,0576 mmol, 0,5 g) (obtenida en la etapa (Ni)) disuelta en 5 ml de THF y se puso a reflujo la masa durante un periodo de 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se inactivó mediante la adición de agua helada lentamente, para descomponer el exceso de LAH. El precipitado resultante de hidróxido de aluminio se eliminó mediante filtración sobre hy-flow. El THF se eliminó por destilación de esta emulsión, y el concentrado se diluyó con agua (20 ml), se basificó con una solución de hidróxido de sodio al 20 % a pH 10 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron después con agua (2 x 20 ml) y salmuera 20 ml y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa de jarabe espeso. El compuesto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo y trietilamina (del 0,2 al 1,0 %) como eluyentes.

#### Ejemplo 2: preparación de 1-bencensulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol

Se disolvió el (4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol (0,8733 mmol, 0,2 g) [obtenido en el Ejemplo 1] en 2 ml de N,N-dimetilformamida. La solución anterior se añadió entonces lentamente a un matraz de 25 ml que contenía una suspensión de hidruro de sodio (1,31 mmol, 31,4 mg) en 1 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante un periodo de 1 hora a 25 °C. A esto se añadió lentamente una solución bien agitada de cloruro de bencensulfonilo (1,31 mmol, 0,2312 g) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante un

periodo de 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 20 g de una mezcla de agua helada con agitación, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron después con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener una masa de jarabe espeso. El compuesto se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo y trietilamina (del 0,2 al 1,0 %) como eluyentes.

Espectro de IR (cm<sup>-1</sup>): 1676, 1447, 1292, 1164, 1371;

Masas (m/z): 370 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN-<sup>1</sup>H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,42 (8H, s a), 3,68 (2H, s), 6,90 - 6,91 (1H, d), 7,16 - 7,18 (1H, d), 7,22 - 7,26 (1H, m), 7,42 - 7,46 (2H, m), 7,51 - 7,53 (1H, m), 7,55 - 7,56 (1H, d), 7,88 - 7,90 (3H, m);

### Ejemplo 3:

Los siguientes compuestos de la invención (2 - 42) se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, con algunas variaciones no críticas

|   |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | 1-(4-Bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol          | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1774, 1163, 745;<br>Masas (m/z): 448,450 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,43 (8H, s a), 3,68 (2H, s), 6,92 - 6,93 (1H, d), 7,18 - 7,20 (1H, d), 7,23 - 7,27 (1H, t), 7,51 - 7,52 (1H, d), 7,56 - 7,58 (2H, m), 7,72 - 7,74 (2H, m), 7,84 - 7,87 (1H, d),                         |
| 3 | 1-(2-Bromo-4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1583, 1480, 1372, 1278;<br>Masas (m/z): 478,480 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,43 (8H, s a), 3,69 (2H, s), 3,89 (3H, s), 6,86 - 6,88 (1H, d), 6,91 - 6,92 (1H, d), 7,17 - 7,19 (1H, d), 7,24 - 7,28 (1H, t), 7,52 - 7,53 (1H, d), 7,82 - 7,87 (2H, m), 8,04 - 8,04 (1H, d),    |
| 4 | 1-[4-(1-Metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol  | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1583, 1480, 1372, 1278;<br>Masas (m/z): 412 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,18 - 1,20 (6H, d), 2,26 (3H, s), 2,43 (8H, s a), 2,88 - 2,91 (1H, m), 3,69 (2H, s), 6,89 - 6,90 (1H, d), 7,16 - 7,18 (1H, d), 7,23 - 7,29 (3H, m), 7,56 - 7,56 (1H, d), 7,79 - 7,82 (2H, m), 7,89 - 7,91 (1H, d), |
| 5 | 1-(4-Metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol          | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1583, 1480, 1372;<br>Masas (m/z): 384 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,28 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,45 (8H, s a), 3,70 (2H, s), 6,90 - 6,91 (1H, d), 7,17 - 7,19 (1H, d), 7,24 - 7,28 (3H, m), 7,57 - 7,58 (1H, d), 7,78 - 7,80 (2H, m), 7,89 - 7,91 (1H, d),                                   |
| 6 | 1-(2-Bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol          | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1373, 1184, 758;<br>Masas (m/z): 448, 450 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,28 (3H, s), 2,45 (8H, s a), 3,73 (2H, s), 6,91 - 6,92 (1H, d), 7,16 - 7,17 (2H, m), 7,40 - 7,66 (4H, m), 7,76 - 7,77 (1H, d), 8,11 - 8,13 (1H, m),                                                                  |
| 7 | 1-(4-Fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol         | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1588, 1371, 1188;<br>Masas (m/z): 388 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,43 (8H, s a), 3,68 (2H, s), 6,91 - 6,92 (1H, d), 7,0 - 7,13 (2H, t), 7,17 - 7,19 (1H, d), 7,23 - 7,26 (1H, t), 7,52 - 7,53 (1H, d), 7,86 - 7,92 (3H, m),                                                  |
| 8 | 1-(4-Metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol         | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1595, 1367, 1264, 1160;<br>Masas (m/z): 400 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,43 (8H, s a), 3,68 (2H, s), 3,79 (3H, s), 6,87 - 6,89 (3H, m), 7,15 - 7,17 (1H, d), 7,22 - 7,26 (1H, t), 7,54 - 7,55 (1H, d), 7,82 - 7,84 (2H, m), 7,86 - 7,88 (1H, d),                             |

|    |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | 1-(3-Fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol         | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1594, 1376, 1132;<br>Masas (m/z): 388 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,30 (3H, s), 2,49 (8H, s a), 3,70 (2H, s), 6,93 - 6,94 (1H, d), 7,18 - 7,29 (3H, m), 7,43 - 7,44 (1H, m), 7,53 - 7,54 (1H, d), 7,56 - 7,59 (1H, m), 7,67 - 7,69 (1H, m), 7,86 - 7,89 (1H, d),                     |
| 10 | 1-(2,4-Difluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol     | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1382, 1134;<br>Masas (m/z): 406 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,34 (3H, s), 2,54 (8H, s a), 3,72 (2H, s), 6,81 - 6,88 (1H, m), 6,91 - 6,91 (1H, d), 6,99 - 7,05 (1H, m), 7,17 - 7,25 (2H, m), 7,61 - 7,64 (1H, m), 7,70 - 7,73 (1H, d), 8,08 - 8,15 (1H, m)                            |
| 11 | 1-(2,5-Dicloro-3-tiofensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol   | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1383, 1130, 765, 664;<br>Masas (m/z): 444, 446 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,30 (3H, s), 2,51 (8H, s a), 3,73 (2H, s), 6,94 - 6,94 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,22 - 7,29 (2H, m), 7,58 - 7,59 (1H, d), 7,78 - 7,80 (1H, d),                                                             |
| 12 | 1-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1480, 1371, 1280, 1138, 1010, 559, 528;<br>Masas (m/z): 478, 480 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,17 (3H, s), 2,53 (8H, s a), 3,68 (3H, s), 3,72 (2H, s), 6,75 - 6,77 (1H, d), 6,84 - 6,85 (1H, d), 7,15 - 7,23 (2H, m), 7,58 - 7,61 (2H, m), 7,66 - 7,68 (1H, d), 8,22 - 8,23 (1H, d), |
| 13 | 1-(2-Clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol          | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1373, 1281, 1184;<br>Masas (m/z): 404,5 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,56 (8H, s a), 3,74 (2H, s), 6,89 - 6,89 (1H, d), 7,16 - 7,17 (2H, m), 7,43 - 7,58 (4H, m), 7,73 - 7,74 (1H, d), 8,18 - 8,20 (1H, m),                                                             |
| 14 | 1-(2,6-Difluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol     | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1389, 1189, 1007;<br>Masas (m/z): 406 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,29 (3H, s), 2,49 (8H, s a), 3,72 (2H, s), 6,91 - 6,92 (1H, d), 6,95 - 7,00 (2H, m), 7,19 - 7,26 (2H, m), 7,47 - 7,52 (1H, m), 7,63 - 7,64 (1H, m), 7,81 - 7,83 (1H, d),                                          |
| 15 | 1-(2,6-Diclorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol      | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1380, 1184, 1134, 822;<br>Masas (m/z): 438, 440 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,32 (3H, s), 2,61 (8H, s a), 3,73 (2H, s), 6,90 - 6,91 (1H, d), 7,17 - 7,19 (2H, m), 7,40 - 7,45 (2H, m), 7,53 - 7,55 (1H, m), 7,69 - 7,70 (1H, d), 8,12 - 8,14 (1H, d),                                |
| 16 | 1-(3-Cloro-2-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol  | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1454, 1365, 1287, 1178, 1084;<br>Masas (m/z): 418, 420 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,31 (3H, s), 2,52 (8H, s a), 2,60 (3H, s), 3,74 (2H, s), 6,95 - 6,96 (1H, d), 7,16 - 7,26 (3H, m), 7,56 - 7,57 (2H, m), 7,62 - 7,63 (1H, d), 7,65 - 7,67 (1H, d),                                |
| 17 | 1-(2-Cloro-4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1586, 1458, 1392, 1293, 1184;<br>Masas (m/z): 422, 424 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,31 (3H, s), 2,51 (8H, s a), 3,73 (2H, s), 6,90 - 6,91 (1H, d), 7,12 - 7,18 (4H, m), 7,53 - 7,55 (1H, m), 7,70 - 7,71 (1H, d), 8,23 - 8,27 (1H, m),                                              |

|    |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 | 1-Bencensulfonil-3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                           | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1373, 1185, 1092, 773, 594;<br>Masas (m/z): 448, 450 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,61 (8H, s a), 3,95 (2H, s), 7,23 - 7,27 (2H, m), 7,45 - 7,49 (2H, m), 7,55 - 7,57 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,89 - 7,94 (3H, m),                                                               |
| 19 | 3-Bromo-1-(2-Bromo-4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol         | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1593, 1372, 1169, 1093, 773, 576;<br>Masas (m/z): 556, 558, 560 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,54 (8H, s a), 3,91 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,88 - 6,90 (1H, d), 7,23 - 7,31 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,82 - 7,84 (1H, m), 7,89 - 7,92 (1H, m), 8,06 - 8,06 (1H, d débil),           |
| 20 | 3-Bromo-1-[4-(1-Metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol          | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1372, 1182, 1089, 775, 586;<br>Masas (m/z): 490, 492 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,19 - 1,21 (6H, d), 2,26 (3H, s), 2,53 (8H, s a), 2,89 - 2,93 (1H, m), 3,95 (2H, s), 7,21 - 7,31 (4H, m), 7,64 (1H, s), 7,80 - 7,82 (2H, m), 7,94 - 7,96 (1H, d),                                          |
| 21 | 3-Bromo-1-(4-metilbencensulfonil)-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                    | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1373, 1177, 1092, 773, 575;<br>Masas (m/z): 462, 464 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,51 (8H, s a), 3,95 (2H, s), 7,27 - 7,28 (4H, m), 7,63 (1H, s), 7,76 - 7,78 (2H, m), 7,91 - 7,93 (1H, m),                                                                      |
| 22 | 3-Bromo-1-(4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                 | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1590, 377, 1183, 1092, 773, 575;<br>Masas (m/z): 466, 468 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,61 (8H, s a), 3,95 (2H, s), 7,12 - 7,16 (2H, t), 7,23 - 7,30 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,90 - 7,93 (3H, m),                                                                               |
| 23 | 3-Bromo-1-(4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                 | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1580, 1380, 1279, 1178, 1097, 593;<br>Masas (m/z): 478, 480 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,43 (8H, s a), 3,81 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,89 - 6,92 (2H, m), 7,21 - 7,28 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,82 - 7,84 (2H, m), 7,90 - 7,93 (1H, m),                                          |
| 24 | 3-Bromo-1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                  | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1458, 1376, 1183, 774, 681, 588;<br>Masas (m/z): 482, 484, 486 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,61 (8H, s a), 3,96 (2H, s), 7,26 - 7,30 (2H, m), 7,39 - 7,43 (1H, t), 7,53 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,76 - 7,76 (1H, m), 7,87 - 7,88 (1H, t débil), 7,90 - 7,92 (1H, m),            |
| 25 | 3-Bromo-1-(1-naftilsulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                       | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1372, 1284, 1136, 1010, 767, 594;<br>Masas (m/z): 498, 500 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,52 (8H, s a), 3,93 (2H, s), 7,19 - 7,20 (2H, m), 7,53 - 7,59 (2H, m), 7,69 - 7,74 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,08 - 8,10 (1H, d), 8,21 - 8,23 (1H, m), 8,65 - 8,68 (1H, d), |
| 26 | 3-Bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1595, 1478, 1383, 1179, 1092;<br>Masas (m/z): 526, 528, 530 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,27 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,61 (8H, s a), 3,69 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,73 (1H, s), 7,20 - 7,24 (2H, m), 7,68 - 7,72 (2H, m), 8,07 (1H, s),                                                        |

|    |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 | 3-Cloro-1-bencensulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                           | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 2963, 1450, 1381, 1220; Masas (m/z): 404, 406 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,52 (8H, s a), 3,92 (2H, s), 7,22 - 7,30 (2H, m), 7,45 - 7,49 (2H, m), 7,55 - 7,59 (2H, m), 7,88 - 7,93 (3H, m),                                                                                                                |
| 28 | 3-Cloro-1-[4-(1-metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol          | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1457, 1374, 1179, 1091; Masas (m/z): 446, 448 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 1,19 - 1,21 (6H, d), 2,28 (3H, s), 2,61 (8H, s a), 2,87 - 2,93 (1H, m), 3,93 (2H, s), 7,21 - 7,23 (1H, d), 7,26 - 7,31 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,79 - 7,82 (2H, m), 7,93 - 7,95 (1H, dd),                                                       |
| 30 | 3-Cloro-1-(2-bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                  | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1374, 1185, 748, 580; Masas (m/z): 482, 484, 486 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,27 (3H, s), 2,55 (8H, s a), 3,97 (2H, s), 7,11 - 7,24 (2H, m), 7,43 - 7,43 (1H, m), 7,51 - 7,51 (1H, m), 7,55 - 7,57 (1H, m), 7,68 - 7,70 (1H, m), 7,77 (1H, s), 8,17 - 8,19 (1H, m),                                                     |
| 31 | 3-Cloro-1-(4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                 | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 3133, 2935, 1587, 1491, 1369; Masas (m/z): 422, 424 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,29 (3H, s), 2,54 (8H, s a), 3,93 (2H, s), 7,11 - 7,17 (2H, m), 7,23 - 7,31 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,89 - 7,94 (3H, m),                                                                                                                 |
| 32 | 3-Cloro-1-(4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                 | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 2932, 1596, 1269, 1166; Masas (m/z): 434, 436 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,26 (3H, s), 2,53 (8H, s a), 3,81 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,88 - 6,92 (2H, m), 7,21 - 7,29 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,81 - 7,84 (2H, m), 7,89 - 7,91 (1H, d),                                                                                    |
| 33 | 3-Cloro-1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                  | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1379, 1183, 752, 674; Masas (m/z): 438 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,27 (3H, s), 2,54 (8H, s a), 3,93 (2H, s), 7,27 - 7,33 (2H, m), 7,39 - 7,43 (1H, t), 7,53 - 7,54 (2H, m), 7,75 - 7,77 (1H, m), 7,87 - 7,88 (1H, t débil), 7,89 - 7,91 (1H, d),                                                                       |
| 34 | 3-Cloro-1-(1-naftilsulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                       | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1373, 1285, 1136, 1078; Masas (m/z): 454, 456 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,25 (3H, s), 2,51 (8H, s a), 3,92 (2H, s), 7,19 - 7,21 (2H, m), 7,52 - 7,58 (2H, m), 7,68 - 7,73 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,89 (1H, d), 8,07 - 8,09 (1H, d), 8,20 - 8,22 (1H, dd), 8,65 - 8,68 (1H, d),                                         |
| 35 | 3-Cloro-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1595, 1477, 1378, 1179; Masas (m/z): 482, 484 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,34 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,60 (8H, s a), 3,70 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,19 - 7,25 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,68 - 7,71 (1H, m), 8,07 (1H, s),                                                                                    |
| 36 | Diclorhidrato de 1-(2-bromobencensulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol                | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1371, 1141, 758; Masas (m/z): 434,2, 436,2 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 3,46 (8H, s a), 4,57 (2H, s), 7,11 (1H, d), 7,35 - 7,37 (1H, m), 7,45 - 7,46 (1H, m), 7,55 - 7,57 (1H, dt), 7,62 - 7,65 (1H, t), 7,76 - 7,8 (2H, m), 7,99 - 8,00 (1H, d), 8,33 - 8,35 (1H, dd),                                                   |
| 37 | Diclorhidrato de 1-bencensulfonil-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol                         | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1365, 1186, 731; Masas (m/z): 356,2 (M + H) <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 3,21 (8H, s a), 4,32 (2H, s), 6,89 - 6,90 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,25 - 7,27 (1H, d), 7,32 - 7,34 (1H, t), 7,38 - 7,42 (2H, m), 7,51 - 7,54 (1H, t), 7,74 - 7,75 (1H, d, J = 3,55 Hz), 7,83 - 7,85 (2H, d, J = 7,88 Hz), 7,96 - 7,98 (1H, d, J = 8,18 Hz), |

|    |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38 | Diclorhidrato de 1-(4-metilbencensulfonil-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1363, 1165, 578;<br>Masas (m/z): 370,2 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,11 (3H, s), 3,23 (8H, s a), 4,31 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 3,59 Hz), 7,12 - 7,14 (2H, d, J = 8,13), 7,19 - 7,28 (2H, m), 7,63 - 7,67 (3H, m), 7,88 - 7,90 (1H, d, J = 8,16),                                                                                                  |
| 39 | 1-Naftilsulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol                   | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1361, 1171, 1129, 765;<br>Masas (m/z): 420,5 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,27 (3H, s), 2,45 (8H, s a), 3,68 (2H, s), 6,92 - 6,93 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,15 7,17 (2H, m), 7,50 - 7,56 (2H, m), 7,62 - 7,72 (2H, m), 7,78 - 7,79 (1H, d, J = 3,76), 7,88 - 7,91 (1H, d, J = 7,48), 8,04 - 8,06 (1H, d, J = 8,28), 8,14 - 8,16 (1H, dd, J = 8,72 Hz), |
| 40 | 1-(2,4-Diclorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol      | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1380, 1184, 1134, 822;<br>Masas (m/z): 438,4, 440,4, 442,4 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,32 (3H, s), 2,45 - 2,55 (8H, s a), 3,73 (2H, s), 6,90 - 6,91 (1H, d, J = 3,84), 7,17 - 7,19 (2H, m), 7,40 - 7,45 (2H, m), 7,54 - 7,55 (1H, m), 7,69 - 7,70 (1H, d, J = 3,76 Hz), 8,12 - 8,14 (1H, d, J = 8,48),                                           |
| 41 | 1-(3-Clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol          | Espectro de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1377, 1184, 1134, 759;<br>Masas (m/z): 404 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,30 (3H, s), 2,48 (8H, s a), 3,69 (2H, s), 6,93 - 6,94 (1H, d, J = 3,92), 7,18 - 7,20 (1H, d, J = 7,08), 7,25 - 7,29 (1H, m), 7,36 - 7,4 (1H, t, J = 7,96), 7,49 - 7,52 (1H, m), 7,53 - 7,54 (1H, d, J = 3,68), 7,75 - 7,78 (1H, m), 7,85 - 7,88 (2H, m),                  |
| 42 | 1-Bencensulfonil-5-hidroxi-3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol | Masas (m/z): 400,2 (M + H) <sup>+</sup> ;<br>RMN- <sup>1</sup> H (ppm): 2,29 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,40 - 2,70 (8H, s a), 4,04 (2H, s), 6,80 - 6,82 (1H, d, J = 8,92), 7,22 (1H, s), 7,40 - 7,44 (2H, m), 7,49 - 7,51 (1H, m), 7,78 - 7,80 (1H, d, J = 8,92), 7,82 - 7,84 (2H, m),                                                                                                                             |

## Ejemplo 4:

Los siguientes compuestos de la invención (43 - 52) puede prepararlos un experto en la materia siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

5

|    |                                                                                        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 43 | 1-(4-Clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-6-hidroxi-1H-indol;           |
| 44 | 1-(4-hidroxibencensulfonil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;           |
| 45 | 1-(4-Clorobencensulfonil)-6-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;            |
| 46 | 6-Cloro-1-(4-clorobencensulfonil)-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-3-metil-1H-indol; |
| 47 | 6-Cloro-1-(4-hidroxibencensulfonil)-3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;   |
| 48 | 4-(3,4-Dimetilpiperazin-1-ilmetil)-1-(4-metoxibencensulfonil)-1H-indol;                |
| 49 | 1-(4-Fluorobencensulfonil)-4-(3-metoxi-4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;           |
| 50 | 4-(3-Cloro-4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(4-metilbencensulfonil)-1H-indol;             |
| 51 | 4-(4-Metil-3-trifluorometilpiperazin-1-ilmetil)-1-(4-metilbencensulfonil)-1H-indol;    |
| 52 | 1-Bencensulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-2-trifluorometil-1H-indol;             |

## Ejemplo 5: medición de la ingesta de alimentos (modelo de comportamiento)

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

- 15 Las ratas fueron alojadas en jaulas individuales durante 28 días. Durante este periodo, a las ratas se les administró por vía oral o ip una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una composición correspondiente (vehículo) sin dicho compuesto (grupo de control), una vez al día. A la rata se le proporciona agua y alimentos *ad libitum*.

- 20 Los días 0, 1°, 7°, 14°, 21° y 28° las ratas se dejaron con unas cantidades de alimento pesadas previamente. Rutinariamente se midió la ingesta de alimentos y la ganancia de peso. También se divulga un método de ingestión

de alimentos en la bibliografía (Kask y col, European Journal of Pharmacology, 414, 2001, 215 - 224, y Turnball y col, Diabetes, vol 51, agosto de 2002, y algunas modificaciones propias).

- 5 Algunos compuestos representativos han demostrado disminuir estadísticamente significativamente la ingesta de alimentos cuando se lleva a cabo de la forma anterior a las dosis de 10 mg/Kg o de 30 mg/Kg o de ambas.

**Ejemplo 6: comprimido que comprende un compuesto de fórmula**

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| Compuesto de acuerdo con el Ejemplo 2 | 5 mg   |
| Lactosa                               | 60 mg  |
| Celulosa cristalina                   | 25 mg  |
| Povidona K 90                         | 5 mg   |
| Almidón pregelatinizado               | 3 mg   |
| Dióxido de silicio coloidal           | 1 mg   |
| Estearato de magnesio                 | 1 mg   |
| Peso total por comprimido             | 100 mg |

- 10 Los ingredientes se combinaron y se granularon mediante el uso de un disolvente tal como metanol. La formulación se secó después y se formó en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimir adecuada.

**Ejemplo 7: composición para administración oral**

15

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

Los ingredientes se mezclaron y se dispensaron en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a la dosis diaria total.

20 **Ejemplo 8: formulación líquida oral**

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

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

25 **Ejemplo 9: formulación parenteral**

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

- 30 El principio activo se disolvió en una porción del agua para inyección. Después se añadió una cantidad suficiente de cloruro de sodio con agitación para hacer isotónica la solución. La solución se completó hasta el peso con el resto del agua para inyección, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se envasó en condiciones estériles.

**Ejemplo 10: formulación de supositorio**

| Ingredientes     | % p/p |
|------------------|-------|
| Principio activo | 1,0 % |

| Ingredientes          | % p/p  |
|-----------------------|--------|
| Polietilenglicol 1000 | 74,5 % |
| Polietilenglicol 4000 | 24,5 % |

Los ingredientes se fusionaron entre sí y se mezclaron en un baño de vapor y se vertieron en moldes que contenían 2,5 g de peso total.

#### 5 Ejemplo 11: formulación tópica

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

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

#### Ejemplo 12: modelo de tarea de reconocimiento de objetos

Las propiedades de mejora de la función intelectual de los compuestos de esta invención fueron estimadas mediante el uso de un modelo de intelecto animal: el modelo de tarea de reconocimiento de objetos.

Se usaron ratas Wister macho (de 230 - 280 g) obtenidas en el N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animales de experimentación. Se alojaron cuatro animales en cada jaula. Los animales se mantuvieron con una privación de alimentos del 20 % un día antes y se les proporcionó agua *ad libitum* a lo largo del experimento, y se mantuvieron en un ciclo de luz / oscuridad de 12 horas. También, las ratas fueron habituadas a las arenas individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

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

El experimento se realizó en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm hecho de acrílico. En la fase de familiarización, la (T1), las ratas se colocaron individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, en el que se colocaron dos objetos idénticos solos (botellas de plástico de 12,5 cm de alto x 5,5 cm de diámetro) cubiertas con una cinta de ocultación amarilla (a1 y a2) en dos esquinas adyacentes a 10 cm de las paredes. Después de 24 horas del ensayo (T1) para la prueba de memoria a largo plazo, las mismas ratas se colocaron en la misma arena en la que fueron colocadas en el ensayo T1. En la fase de elección (T2) se dejó que las ratas exploraran el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y de un objeto nuevo (b) (botella de vidrio de color ámbar, de 12 cm de altura y 5 cm de diámetro. Los objetos familiares presentaban unas texturas, colores y tamaños similares. Durante el ensayo T1 y T2, se registraron las exploraciones de cada objeto (definidas como oler, lamer, masticar o mover los bigotes dirigiendo la nariz hacia el objeto a una distancia menor de 1 cm) por separado con un cronómetro. Sentarse sobre un objeto no se consideró actividad exploradora, sin embargo, raramente fue observada.

T1 es el tiempo total invertido en la exploración de los objetos familiares (a1 + a2).

T2 es el tiempo total invertido en la exploración del objeto familiar y del objeto nuevo (a3 + b).

La prueba de reconocimiento de objetos se realizó según describen Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioral data, Behav. Brain Res., 31, 47 - 59.

Algunos compuestos representativos han mostrado unos efectos positivos, que indican un aumento en el reconocimiento del objeto nuevo, a saber, un aumento en el tiempo de exploración del nuevo objeto y un mayor índice de discriminación.

#### Ejemplo 13: inducción de masticado / bostezo / estiramiento por parte de antagonistas del R 5-HT<sub>6</sub>

Se usaron ratas Wister macho con un peso de 200 - 250 g. A las ratas se les administraron inyecciones de vehículo y se colocaron en cámaras individuales transparentes durante 1 hora cada día durante 2 días antes del día del ensayo, para habituarlas a las cámaras de observación y al procedimiento del ensayo. El día del ensayo, las ratas se

colocaron en las cámaras de observación inmediatamente después de la administración del fármaco y se observaron de forma continua para evaluar el comportamiento de bostezo, de estiramiento y de masticado durante entre 60 y 90 minutos después de las inyecciones de fármaco o de vehículo. 60 minutos antes de la administración del fármaco se administraron 0,1 mg/kg i.p. de fisostigmina a todos los animales. Se registró el número medio de bostezos, estiramientos y movimientos de masticación en vacío durante el periodo de observación de 30 minutos.

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

#### **Ejemplo 14: laberinto de agua**

El aparato del laberinto de agua consistía en una piscina circular (de 1,8 m de diámetro, 0,6 m de altura) construida con Perspex negro (TSE systems, Alemania) llenada con agua ( $24 \pm 2^\circ\text{C}$ ) y colocada por debajo de una cámara de vídeo de gran angular para el seguimiento del animal. La plataforma de  $10\text{ cm}^2$  de perspex, que estaba a 1 cm por debajo de la superficie de agua, se puso en el centro de uno de los cuatro cuadrantes imaginarios, que permanecieron constantes para todas las ratas. El Perspex negro usado en la construcción del laberinto y de la plataforma no tenía señales interiores en el laberinto para guiar un comportamiento de escape. Por el contrario, la sala de entrenamiento ofrecía varias pistas visuales importantes fuera del laberinto para ayudar a la formación del mapa espacial necesario para el aprendizaje de escape. Se empleó un sistema de seguimiento automatizado [Videomot2 (5.51), TSE systems, Alemania]. Este programa analiza las imágenes de video adquiridas a través de una cámara digital y una tarjeta de adquisición de imágenes que determinaba a la longitud del camino, la velocidad de nado y el número de entradas y la duración del tiempo de nado invertido en cada cuadrante del laberinto de agua.

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

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

Los animales fueron entrenados en un paradigma de evitación pasiva de ensayo individual por etapas de luz-oscuridad. El aparato de entrenamiento consistía en una cámara de 300 mm de longitud, 260 mm de ancho y 270 mm de alto, construida según unos diseños establecidos. La parte frontal y superior eran transparentes, permitiendo al experimentador observar el comportamiento del animal dentro del aparato. La cámara estaba dividida en dos compartimentos separados por un obturador central que contenía una pequeña abertura de 50 mm de ancho y 75 mm de alto colocada cerca de la parte frontal de la cámara. El compartimento más pequeño medía 9 mm de ancho y contenía una fuente de iluminación de baja potencia (6 V). El compartimento más grande medía 210 mm de ancho y no estaba iluminado. El suelo de este compartimento oscuro consistía en una rejilla de 16 barras horizontales de acero inoxidable de 5 mm de diámetro y separadas 12,5 mm entre sí. Un generador de corriente suministraba 0,75 mA al suelo de rejilla, que se aplicaba una vez cada 0,5 segundos en las 16 barras. Se calculó un intervalo de resistencia 40 - 60 microohmios para un grupo de ratas de control, y el aparato se calibró consecuentemente. Un circuito electrónico que detectaba la resistencia del animal aseguraba una administración precisa de la corriente mediante la variación automática del voltaje con un cambio en la resistencia.

#### **Procedimiento experimental:**

Esto se realizó como se ha descrito previamente (Fox et al., 1995). Se usaron ratas Wister macho adultas que pesaban 200 - 230 g. Los animales fueron llevados al laboratorio 1 hora antes del experimento. El día del entrenamiento los animales se colocaron frente a la parte trasera del compartimento iluminado del aparato. El cronómetro se puso en marcha una vez que el animal se había girado completamente hacia la parte frontal de la cámara. Se registró la latencia para entrar en la cámara oscura (habitualmente < 20 segundos) y habiendo entrado completamente en el compartimento oscuro se administró al animal un inevitable choque en los pies de 0,75 mA durante 3 segundos. Después los animales fueron devueltos a sus jaulas. Entre cada sesión de entrenamiento ambos compartimentos de la cámara se limpiaban para eliminar cualquier pista olfativa inductora de confusión. El recuerdo de este estímulo inhibitor fue evaluado 24 horas, 72 horas y 7 días después del entrenamiento de volviendo al animal a la cámara iluminada y registrando su latencia para entrar en la cámara oscura, se empleó un tiempo de criterio de 300 segundos.

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

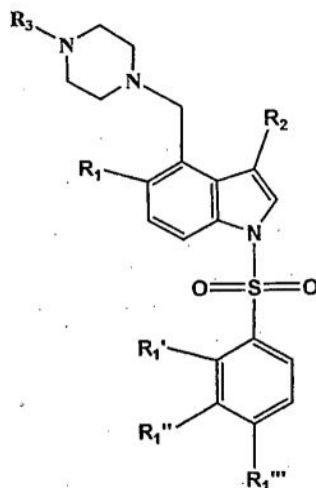
**Ejemplo 16: ensayo de unión del receptor 5-HT<sub>6</sub> humano**

Materiales y métodos:

- 5 Fuente del receptor: recombinante humano expresado en células HEK293  
 Radioligando: [<sup>3</sup>H]LSD (60 - 80 Ci/mmol)  
 Concentración final de ligando - [1,5 nM]  
 Determinante no específico: mesilato de metiotepina - [0,1 μM]  
 Compuesto de referencia: mesilato de metiotepina  
 10 Control positivo: mesilato de metiotepina

Condiciones de incubación:

- 15 Las reacciones se llevaron a cabo en TRIS-HCl 50 μM (pH 7,4) que contenía MgCl<sub>2</sub> 10 μM, EDTA 0,5 mM durante 60 minutos a 37 °C. La reacción se terminó mediante una rápida filtración a vacío a través de filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radioactividad atrapada en los filtros y se comparó con los valores de control, con objeto de establecer cualquier interacción entre el (los) compuesto(s) de prueba y el sitio de unión clonado de la serotonina 5-HT<sub>6</sub>.



20

| Ej. N° | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | R <sub>1'</sub> | R <sub>1''</sub> | R <sub>1'''</sub> | Datos de unión del radioligando al R 5-HT <sub>6</sub> (h) |
|--------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------------------------------------------------|
|        |                |                |                 |                 |                  |                   | Ki (nM)                                                    |
| 1      | H              | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H                | H                 | 6,51                                                       |
| 2      | H              | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H                | Br                | 23,40                                                      |
| 3      | H              | H              | CH <sub>3</sub> | Br              | H                | OCH <sub>3</sub>  | 8,58                                                       |
| 4      | H              | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H                | i-Pr              | 11,10                                                      |
| 5      | H              | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H                | CH <sub>3</sub>   | 7,92                                                       |
| 6      | H              | H              | CH <sub>3</sub> | Br              | H                | H                 | 1,43                                                       |
| 7      | H              | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H                | F                 | 9,89                                                       |
| 8      | H              | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H                | OCH <sub>3</sub>  | 29,10                                                      |
| 18     | H              | Br             | CH <sub>3</sub> | H               | H                | H                 | 30,20                                                      |
| 20     | H              | Br             | CH <sub>3</sub> | H               | H                | i-Pr              | 278                                                        |
| 22     | H              | Br             | CH <sub>3</sub> | H               | H                | F                 | 122,00                                                     |
| 24     | H              | Br             | CH <sub>3</sub> | H               | Cl               | H                 | 75,30                                                      |
| 25     | H              | Br             | CH <sub>3</sub> | Fenilo          |                  | H                 | 97,60                                                      |
| 27     | H              | Cl             | CH <sub>3</sub> | H               | H                | H                 | 53,60                                                      |
| 28     | H              | Cl             | CH <sub>3</sub> | H               | H                | i-Pr              | 99,70                                                      |
| 29     | H              | Cl             | CH <sub>3</sub> | H               | H                | CH <sub>3</sub>   | 222,00                                                     |
| 30     | H              | Cl             | CH <sub>3</sub> | Br              | H                | H                 | 90,70                                                      |
| 33     | H              | Cl             | CH <sub>3</sub> | H               | Cl               | H                 | 27,10                                                      |

| Ej. Nº | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | R <sub>1'</sub> | R <sub>1''</sub> | R <sub>1'''</sub> | Datos de unión del radioligando al R 5-HT <sub>6</sub> (h) |
|--------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------------------------------------------------|
|        |                |                |                 |                 |                  | Ki (nM)           |                                                            |
| 34     | H              | Cl             | CH <sub>3</sub> | Fenilo          |                  | H                 | 165,00                                                     |
| 36     | H              | H              | H               | Br              | H                | H                 | 0,94                                                       |
| 37     | H              | H              | H               | H               | H                | H                 | 7,84                                                       |
| 38     | H              | H              | H               | H               | H                | CH <sub>3</sub>   | 10,7                                                       |
| 39     | H              | H              | CH <sub>3</sub> | Fenilo          |                  | H                 | 4,82                                                       |
| 41     | H              | H              | CH <sub>3</sub> | H Cl            |                  | H                 | 13,10                                                      |

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

##### 5 Ejemplo 17: ensayo funcional del 5-HT<sub>6</sub> con AMP cíclico

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

Se clonaron receptores 5-HT<sub>6</sub> humanos y se expresaron de forma estable en células HEK293. Estas células se colocaron en placas de 6 pocillos en medio DMEM/F12 con un 10 % de suero bovino fetal (FCS) y 500 µg/ml de G418 y se incubaron a 37 °C en una estufa de incubación de CO<sub>2</sub>. Las células se dejaron crecer hasta una confluencia de aproximadamente el 70 % antes de iniciar el experimento. El día del experimento se retiró el medio de cultivo y las células se lavaron una vez con medio exento de suero (SFM). Se añadieron dos ml de medio SFM + IBMX y se incubaron a 37 °C durante 10 minutos. Se retiraron los medios y se añadió medio SFM + IBMX reciente que contenía diversos compuestos y serotonina 1 µM (como antagonista) en los pocillos apropiados, y se incubaron durante 30 minutos. Después de la incubación los medios se retiraron y las células se lavaron una vez con 1 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato). Cada pocillo se trató con 1 ml de etanol frío al 95 % y EDTA 5 µM (2:1) a 4 °C durante 1 hora. Después se rasparon las células y se transfirieron a tubos de Eppendorf. Los tubos se centrifugaron durante 5 minutos a 4 °C, y los sobrenadantes se almacenaron a 4 °C hasta su ensayo.

El contenido en AMPc se determinó mediante un EIA (enzimoinmunoensayo) mediante el uso del kit Amersham Biotrak AMPc EIA (Amersham RPN 225). El procedimiento usado es según se describe en el kit. En resumen, el AMPc se determina mediante la competición entre el AMPc no marcado y una cantidad fija de AMPc marcado con peroxidasa por los sitios de unión de un anticuerpo anti-AMPc. El anticuerpo está inmovilizado sobre pocillos de microtitulación de poliestireno recubiertos previamente con un segundo anticuerpo. La reacción comienza mediante la adición de 50 µl de AMPc marcado con peroxidasa a la muestra (100 µl) incubada previamente con el antisuero (100 ml) durante 2 horas a 4 °C. Después de 1 hora de incubación a 4 °C, el ligando no unido se separa mediante un simple procedimiento de lavado. Después se añade un sustrato de la enzima, trimetilbencidina (I), y se incuba a la temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se detiene mediante la adición de 100 ml de ácido sulfúrico 1,0 M y el color resultante se lee con un espectrofotómetro de placas de microtitulación a 450 nm a los 30 minutos.

En el ensayo funcional de la ciclasa de adenililo, se encontró que parte del compuesto de esta invención era un antagonista competitivo con una buena selectividad sobre otros diversos receptores, incluyendo otros receptores de la serotonina tales como 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>7</sub>.

##### 40 Ejemplo 18: estudio farmacocinético con roedores

Se usaron ratas wistar macho (de 230 - 280 g) obtenidas en el N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animales de experimentación.

Se alojaron entre tres y cinco animales en cada jaula. Los animales se mantuvieron con una privación de alimentos del 20 % un día antes y se les proporcionó agua *ad libitum* a lo largo del experimento, y se mantuvieron en un ciclo de luz / oscuridad de 12 horas. Un grupo de ratas recibió el compuesto NCE (3 - 30 mg/Kg) por vía oral y otro grupo de animales recibió el mismo compuesto por vía intravenosa.

En cada punto temporal se recogió sangre de la vena yugular. El plasma se almacenó congelado a -20 °C hasta su análisis. Las concentraciones plasmáticas del compuesto NCE se determinaron mediante el uso de un método de CL-EM/EM.

Puntos temporales programados: previo a la dosis 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosis (n = 3). Los compuestos NCE fueron cuantificados en plasma mediante un método validado de CL-EM/EM

mediante el uso de una técnica de extracción en fase sólida. Los compuestos NCE fueron cuantificados en el intervalo de calibración de 2 - 2.000 ng/ml en plasma y en homogeneizado cerebral. Las muestras del estudio se analizaron mediante el uso de muestras de calibración en el lote y de muestras de control de calidad diseminadas por todo el lote.

5 Parámetros farmacocinéticos: se calcularon los  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{\text{máx}}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{\text{inf}}$ , semivida, volumen de distribución, aclaramiento, tiempo de residencia medio y por lo tanto, la biodisponibilidad oral mediante un modelo no compartimental mediante el uso del programa informático WinNonlin versión 4.1.

#### 10 **Ejemplo 19: estudio de penetración en el cerebro de roedor**

Se usaron ratas Wister macho (de 230 - 280 g) obtenidas en el N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animales de experimentación.

15 Se alojaron entre tres y cinco animales en cada jaula. Los animales se mantuvieron con una privación de alimentos del 20 % un día antes y se les proporcionó agua *ad libitum* a lo largo del experimento, y se mantuvieron en un ciclo de luz / oscuridad de 12 horas. Cada grupo de animales recibió el compuesto NCE (3 - 30 mg/Kg) por vía oral o ip.

20 En cada punto temporal se recogió sangre de la vena yugular. Los animales serán sacrificados para recoger el tejido cerebral y se homogeneizó. El plasma y el cerebro se almacenaron congelados a -20 °C hasta su análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en plasma y cerebro se determinaron mediante el uso de un método de CL-EM/EM.

25 Puntos temporales programados: previo a la dosis 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 después de la dosis (n = 3). Los compuestos NCE fueron cuantificados en plasma y en el homogeneizado cerebral mediante un método validado de CL-EM/EM mediante el uso de una técnica de extracción en fase sólida. Los compuestos NCE fueron cuantificados en el intervalo de calibración de 2 - 2.000 ng/ml en plasma y en el homogeneizado cerebral. Las muestras del estudio se analizaron mediante el uso de muestras de calibración en el lote y de muestras de control de calidad diseminadas por todo el lote.

30 Parámetros farmacocinéticos: se calcularon los  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{\text{máx}}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{\text{inf}}$ , semivida, volumen de distribución, aclaramiento, tiempo de residencia medio y por lo tanto, la  $C_b/C_p$ , la proporción de NCE en el cerebro frente al plasma, mediante un modelo no compartimental mediante el uso del programa informático WinNonlin versión 4.1.

#### 35 **Ejemplo 20: estudio de microdialisis en cerebro de roedor para evaluar la posible modulación de neurotransmisores.**

Se usaron ratas Wister macho (de 230 - 280 g) obtenidas en el N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animales de experimentación.

40 Asignación de los grupos: Grupo 1: vehículo (agua; 5 ml/kg; p.o.), Grupo 2: NCE (3 mg/kg; p.o.), Grupo 3: NCE (10 mg/kg; p.o.)

45 Procedimiento quirúrgico: las ratas se anestesiaron con hidrato de cloral y se colocaron en un armazón estereotáxico. Se colocó una cánula de guía (CMA/12) en AP: -5,2 mm, ML: +5,0 mm con respecto al sincipio y a DV: -3,8 mm de la superficie cerebral, de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (1986). Mientras el animal seguía anestesiado se insertó una sonda de microdialisis (CMA/12, 4 mm, PC) a través de la cánula de guía y se aseguró en su sitio. Después se mantuvo un periodo de recuperación de la cirugía de 48 - 72 horas antes de someter el animal al estudio.

50 Un día antes del estudio los animales fueron transferidos a las jaulas para su aclimatación y la sonda implantada se perfundió durante una noche con una solución de Ringer modificada que consistía en:  $\text{CaCl}_2$  1,3  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{MgCl}_2$  1,0  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{KCl}$  3,0  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{NaCl}$  147,0  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  1,0  $\mu\text{M}$  y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  0,2  $\mu\text{M}$  y bromuro de neostigmina 0,3  $\mu\text{M}$  (Sigma) (pH a 7,2) a una velocidad de 0,2  $\mu\text{l}/\text{minuto}$  establecida por una bomba de microinfusión (PicoPlus, Harvard). El día del experimento, la velocidad de perfusión se modificó a 1,2  $\mu\text{l}/\text{minuto}$  y se dejó estabilizar durante 3 horas. Después del periodo de estabilización se recogieron cuatro basales a intervalos de 20 minutos antes de la dosis. Se recogieron muestras de dializado en viales de vidrio mediante el uso de un colector de fracciones refrigerado CMA/170.

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

65 Se midieron las concentraciones de acetilcolina en las muestras de dializado mediante un método de CL-EM/EM (API 4000, MDS SCIEX). La acetilcolina se cuantifica en el intervalo de calibración de entre 0,250 y 8,004 ng/ml en los dializados.

Una vez completados los experimentos de microdiálisis, los animales se sacrificaron y se extrajeron sus cerebros y se almacenaron en una solución de formalina al 10 %. Cada cerebro se cortó en láminas de 50  $\mu$  con un criostato (Leica), se tiñó y se examinó al microscopio para confirmar la colocación de la sonda. Los datos de los animales con una colocación incorrecta de la sonda fueron descartados.

- 5 Los datos de la microdiálisis se expresaron en forma de cambios porcentuales (media  $\pm$  E.E.M.) de la línea basal, que se definió como el valor absoluto promedio (en fM/10  $\mu$ l) de las cuatro muestras antes de la administración del fármaco.
- 10 Los efectos de los tratamientos con NCE (3 & 10 mg/kg) y con vehículo fueron evaluados estadísticamente mediante un ANOVA monofactorial, seguido de pruebas de comparación múltiple de Dunnett. En todas las mediciones estadísticas, un  $p < 0,05$  se consideró significativo. El programa Graph Pad Prism evaluó estadísticamente los datos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se elige de entre el grupo que consiste en:

- 5 1-Bencensulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(4-Bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2-Bromo-4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-[4-(1-Metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2-Bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 10 1-(4-Fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(4-Metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(3-Fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2,4-Difluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 15 1-(2-Clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2,6-Difluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2,6-Diclorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(2-Cloro-4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-Bencensulfonil-3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 20 3-Bromo-1-(2-bromo-4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Bromo-1-[4-(1-metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Bromo-1-(4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Bromo-1-(4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Bromo-1-(4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 25 3-Bromo-1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-bencensulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-[4-(1-metiletil)bencensulfonil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-(4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 30 3-Cloro-1-(2-bromobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-(4-fluorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-(4-metoxibencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 3-Cloro-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilbencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 35 1-(2,4-Diclorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
 1-(3-clorobencensulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol;

y una sal del mismo.

40 2. Un compuesto de la reivindicación 1 para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con, o afectado por, el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicho trastorno es un trastorno motor, un trastorno de ansiedad, un trastorno cognitivo o un trastorno neurodegenerativo.

45 4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 y/o 3, donde dicho trastorno se elige de entre un grupo que consiste en trastorno por déficit de atención; trastorno obsesivo compulsivo; deshabituación de drogadicciones, de la adicción al alcohol o a la nicotina; esquizofrenia y depresión, enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; apoplejía o traumatismo craneal; trastornos alimentarios u obesidad.

50 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.