

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 113**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 209/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2014 PCT/IN2014/000667**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16027276**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2014 E 14825443 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3180001**

54 Título: **Metabolito activo de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato y sal de dimesilato dihidrato de metabolito activo**

30 Prioridad:

16.08.2014 IN 4011CH2014

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

31.05.2019

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers Road No. 5 Avenue No. 7
Banjara Hills
Hyderabad, Andra Pradesh 500034, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
KAMBHAMPATI, RAMASASTRI;
SHINDE, ANIL KARBHARI y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 715 113 T3

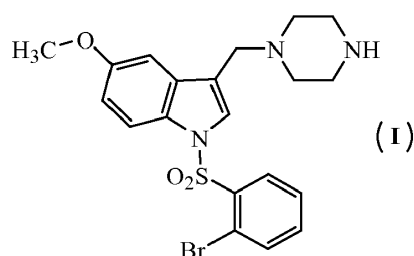
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

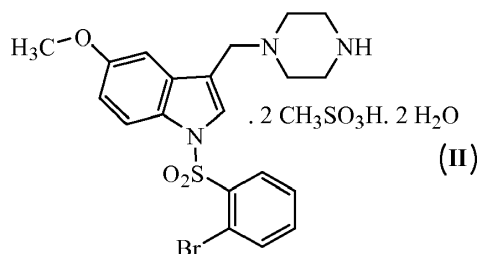
Metabolito activo de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato y sal de dimesilato dihidrato de metabolito activo

Campo de la invención

- 5 La presente invención está dirigida a un metabolito activo de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato que tiene la siguiente estructura



La presente invención también está dirigida a la sal de dimesilato dihidrato de fórmula (I) que tiene la siguiente estructura



- 10 Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) son útiles en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con el antagonista del receptor 5-HT₆.

Antecedentes de la invención

- 15 El receptor 5-HT₆ es uno de los potenciales objetivos terapéuticos para el desarrollo de potenciadores cognitivos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (AD) y la esquizofrenia. El receptor 5-HT₆ se localiza exclusivamente en el sistema nervioso central, en áreas importantes para el aprendizaje y la memoria. En los últimos años, varios estudios (Brain Research, 1997, 746, 207-219; Journal of Neuroscience, 1998, 18(15), 5901-5907; International Review of Neurobiology Volume 96, 2011, 27-47 & Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 2000, 40, 319-334a) han informado que los antagonistas del receptor 5-HT₆ muestran un efecto beneficioso sobre la cognición en modelos animales.

- 20 Suven Life Sciences Ltd está desarrollando 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato, que es un antagonista del receptor 5-HT₆ selectivo destinado al tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de la memoria y la cognición, como la hiperactividad deficiente de la atención, el parkinson y la esquizofrenia. 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, y sus sales farmacéuticamente aceptables fueron divulgadas por Ramakrishna et al. en el documento WO 2004/048330.

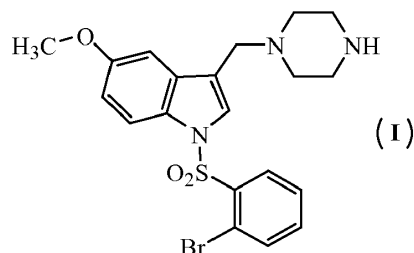
- 25 El 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato ya ha completado los ensayos clínicos de Fase I. Con base en los resultados de los ensayos clínicos de fase I, se confirma que 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol de fórmula (I) como un metabolito activo de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato en voluntarios humanos.

- 30 El desarrollo y la comprensión del metabolismo del 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato es deseable para el progreso de la ciencia y etapa necesaria en la comercialización de este compuesto. Por lo tanto, hay una necesidad de entender con respecto al metabolismo y metabolitos de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato.

- 35 Con el fin de mejorar las propiedades farmacéuticas y la eficacia del metabolito activo, se realizó un programa de selección de sal para 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol. Con base en los resultados obtenidos, se selecciona la sal de dimesilato dihidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol de fórmula (II) para el desarrollo adicional junto con el compuesto de fórmula (I).

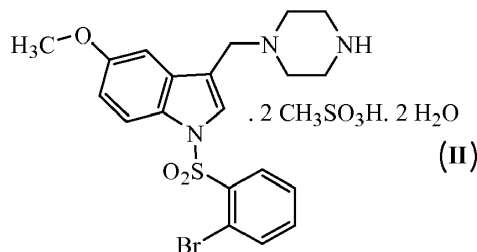
Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención está dirigida a un metabolito activo de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato que tiene la siguiente estructura de acuerdo con la reivindicación 1:



- 5 En un segundo aspecto, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 2.

En un tercer aspecto, la presente invención también está dirigida a la sal de dimesilato dihidrato de fórmula (I) que tiene la siguiente estructura de acuerdo con la reivindicación 3:



- 10 En un cuarto aspecto, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (II) como se reivindica en la reivindicación 4.

La presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), para fabricar un medicamento en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con el antagonista del receptor 5-HT₆.

- 15 Específicamente, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) son útiles en el tratamiento de diversos trastornos tales como AD, hiperactividad con atención deficiente, de Parkinson y esquizofrenia.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) con excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, hiperactividad con atención deficiente, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

Aquí se describe un método de tratamiento del uso de compuestos de fórmula (I) y fórmula (II).

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT₆.

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

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra el espectro de masas y la estructura química fragmentada en MS de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol.

- 30 La Figura 2 ilustra el espectro de masas y la estructura química fragmentada en MS de 1-[(2-bromofenil) sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol (Ejemplo 1).

La Figura 3 ilustra el porcentaje de precisión de selección del Ejemplo 1.

La Figura 4 ilustra el porcentaje de precisión de elección del Ejemplo 2.

Descripción detallada de la invención

El término "antagonista" significa antagonista completo o antagonista parcial.

El término "metabolito" se refiere a la sustancia producida por el metabolismo.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, condición o trastorno particular (ii) elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descrito en este documento.

10 Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente se refiere a 25 - 40 °C. A menos que se establezca otra cosa, todos los espectros de masas se obtuvieron utilizando las condiciones ESI. Los espectros de H-RMN se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se usó cloroformo deuterado, metanol o dimetilsulfóxido como disolvente. TMS fue utilizado como estándar de referencia interna. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de partes por millón (δ). Las siguientes abreviaturas se utilizan para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, bs = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble soblete, dt = doble triplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete. La cromatografía se refiere a la cromatografía de columna realizada usando sílica gel de malla 100 - 200 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea).

15 El bioanálisis de muestras de plasma se llevó a cabo usando el método LC-MS/MS como se menciona a continuación.

Extracción en fase sólida:

El cartucho Oasis HLB 1cc de SPE, 30 mg (número de parte # WAT058951) suministrado por Waters, se utilizó para la extracción en fase sólida.

20 Separación cromatográfica:

Columna analítica: Zorbax Eclipse XDB C8, 4.6 x 150.0 mm, 5.0 μ m.

Fases móviles:

A: acetato de amonio 10 mM pH ajustado a 4.0 \pm 0.3 con ácido fórmico

B: acetonitrilo (100%, v/v).

25 La LC-MS se operó bajo las condiciones listadas en la siguiente Tabla:

Parámetros	Configuración
Ionización	ESI asistida neumática y térmicamente
Polaridad	Positiva
Fuente	Sciex Turbo-V-Source
Voltaje de pulverización	5500 V
Temperatura del gas del calentador	350 °C (API 4000)
Gases	Nebulizador (aire), calentador (aire), cortina (N2), colisión (N2)
modo de escaneo	MRM

Composiciones farmacéuticas

Con el fin de usar los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

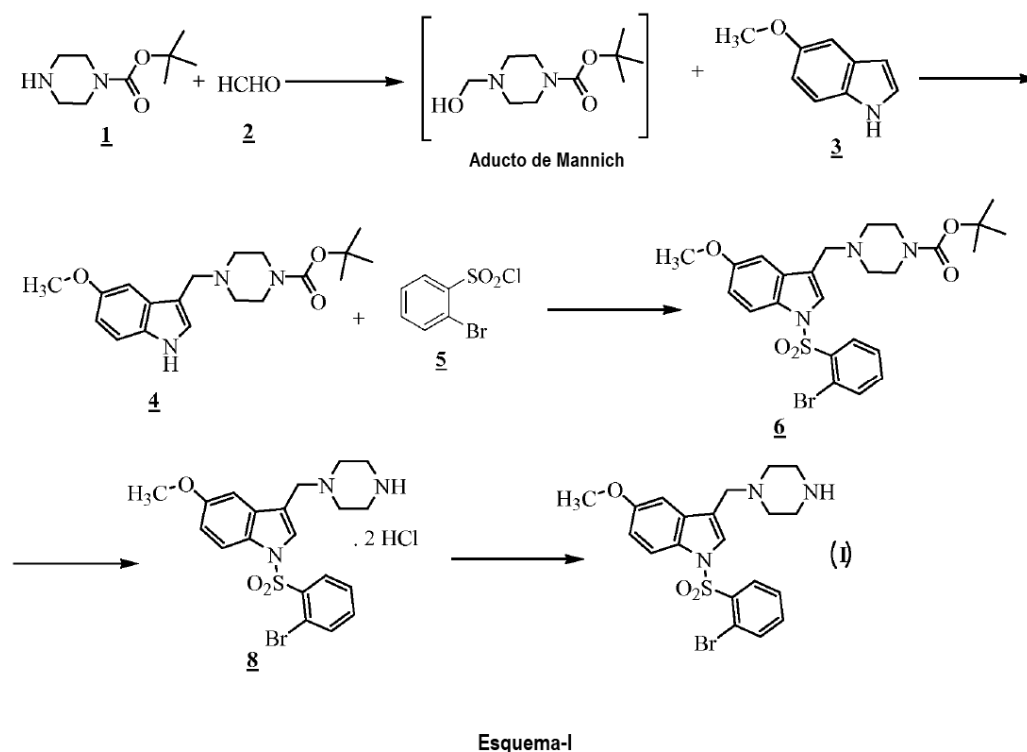
30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse de una manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo o diluyente. Por lo tanto, los compuestos activos de la invención pueden formularse para dosificación oral. Tales

composiciones y procesos farmacéuticos para preparar los mismos son bien conocidos en la técnica (The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, 21ª edición, Williams & Wilkins, 2006).

- 5 La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar y otros factores. Por lo tanto, cualquier referencia con respecto a la cantidad farmacológicamente efectiva de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) se refiere a los factores mencionados anteriormente

Métodos de preparación

El compuesto de fórmula (I) se puede preparar utilizando el Esquema-I como se muestra a continuación:



- 10 Etapa (i): hacer reaccionar N-Boc piperazina de fórmula 1 en presencia de ácido acético y formaldehído acuoso de fórmula 2 para obtener aducto de Mannich. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 35 °C y preferiblemente a un rango de temperatura de 25 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 45 minutos a 1.5 horas, preferiblemente durante un período de 1 hora;
- 15 Etapa (ii): hacer reaccionar el aducto de Mannich (obtenido en la etapa anterior) con 5-metoxiindol de fórmula 3 en presencia de metanol para obtener 3-[(1-t-butiloxycarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol de fórmula 4. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 35 °C y preferiblemente a una temperatura en el rango de 25 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 45 minutos a 1.5 horas, preferiblemente durante un período de 1 hora;
- 20 Etapa (iii): el 3-[(1-t-butiloxycarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol obtenido anteriormente de la fórmula 4 se purifica adicionalmente utilizando n-hexano. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 35 °C y preferiblemente a una temperatura en el rango de 25 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 45 minutos a 1.5 horas, preferiblemente durante un período de 1 hora;
- 25 Etapa (iv): hacer reaccionar el 3-[(1-t-butiloxycarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol obtenido anteriormente de fórmula 4 con cloruro de 2-bromofenilsulfonilo de fórmula 5 en presencia de tetrahidrofurano e hidróxido de potasio para obtener 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxycarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol de fórmula 6. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 35 °C y preferiblemente a una temperatura que oscila entre 25 °C y

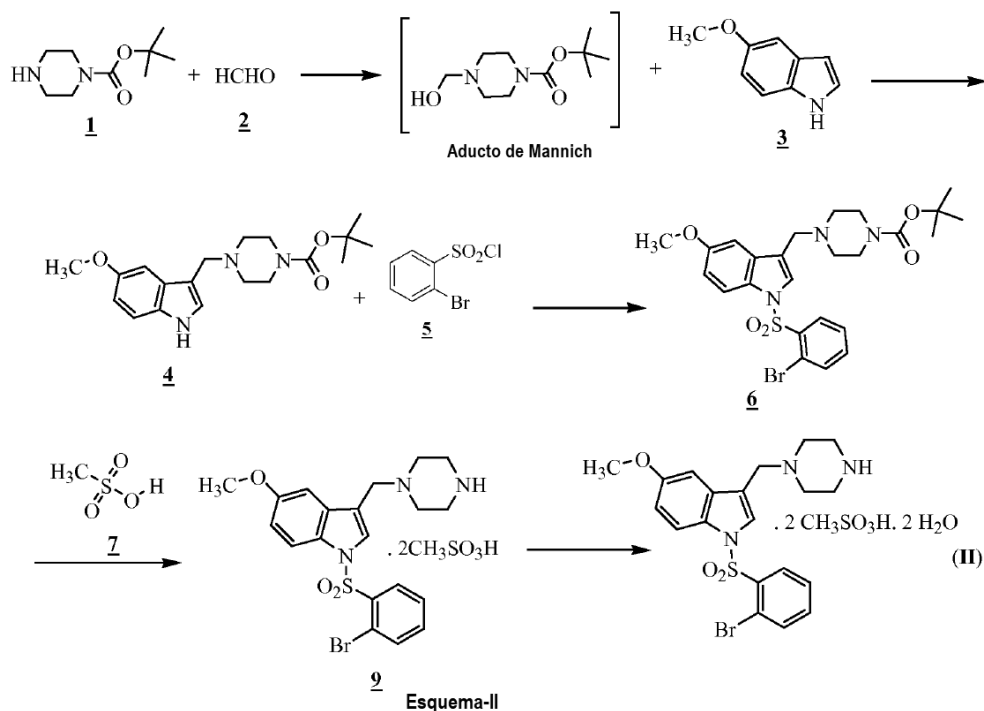
30 °C. La duración de la reacción puede variar de 45 minutos a 1.5 horas, preferiblemente durante un período de 1 hora;

5 Etapa (v): el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol obtenido anteriormente de la fórmula 6 se purifica adicionalmente disolviendo 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonilpiperazin-4-il)metil]-1H-indol de fórmula 6 en isopropanol y metanol calentando la solución hasta una temperatura que varía de 68 °C a 70.5 °C y agitando durante un período de 1.5 horas a 2 horas para obtener una solución transparente, seguido de enfriamiento de la solución hasta 16 °C a 18 °C y agitando durante un período de 45 minutos a 1.5 horas para obtener un producto purificado de fórmula 6;

10 Etapa (vi): convertir el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonilpiperazin-4-il)metil]-1H-indol obtenido anteriormente de la fórmula 6 en presencia de etanol absoluto y ácido clorhídrico acuoso para obtener dihidrocloruro de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol de fórmula 8. La temperatura de reacción puede variar de 30 °C a 48 °C y preferiblemente a una temperatura que oscila entre 32 °C y 42 °C. La duración de la reacción puede variar de 6 a 10 horas, preferiblemente por un período de 6 horas a 8 horas;

15 Etapa (vii): el dihidrocloruro de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol obtenido anteriormente se disuelve en agua y se basifica a pH 10.5 a 11 mediante la adición de una solución de lejía al 40% (p/p) y se extrajo el producto con acetato de etilo para obtener 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (II) se puede preparar utilizando el Esquema II como se muestra a continuación:



20 Etapa (i): hacer reaccionar N-Boc piperazina de fórmula 1 en presencia de ácido acético y formaldehído acuoso de fórmula 2 para obtener aducto de Mannich. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 35 °C y preferiblemente a un rango de temperatura de 25 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 45 minutos a 1.5 horas, preferiblemente durante un período de 1 hora; Etapa (ii): hacer reaccionar el aducto de Mannich (obtenido en la etapa anterior) con 5-metoxiindol de fórmula 3 en presencia de metanol para obtener 3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol de fórmula 4. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 35 °C y preferiblemente a una temperatura en el rango de 25 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 45 minutos a 1.5 horas, preferiblemente durante un período de 1 hora;

Etapa (iii): el 3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol obtenido anteriormente de la fórmula 4 se purifica adicionalmente utilizando n-hexano. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 35 °C y

preferiblemente a una temperatura en el rango de 25 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 45 minutos a 1.5 horas, preferiblemente durante un período de 1 hora;

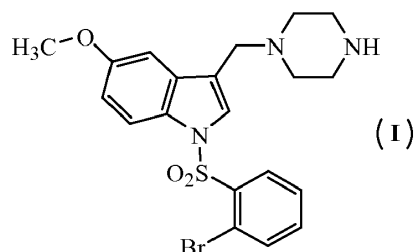
5 Etapa (iv): hacer reaccionar el 3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol obtenido anteriormente de fórmula 4 con cloruro de 2-bromofenilsulfonilo de fórmula 5 en presencia de tetrahidrofurano e hidróxido de potasio para obtener 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol de fórmula 6. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 35 °C y preferiblemente a una temperatura que oscila entre 25 °C y 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 45 minutos a 1.5 horas, preferiblemente durante un período de 1 hora;

10 Etapa (v): el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol obtenido anteriormente de fórmula 6 se purifica adicionalmente disolviendo 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol de fórmula 6 en isopropanol y metanol calentando la solución a una temperatura que oscila entre 68 °C y 70.5 °C y agitación durante un período de 1.5 horas a 2 horas para obtener una solución transparente, seguido de enfriamiento de la solución hasta 16 °C a 18 °C y agitación durante un período de 45 minutos a 1,5 hora para obtener el producto purificado de fórmula 6;

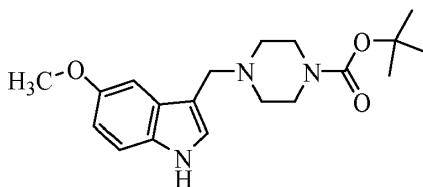
15 Etapa (vi): convertir el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol obtenido anteriormente de fórmula 6 en presencia de acetona y ácido metanosulfónico de fórmula 7 para obtener 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato de fórmula 9. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 35 °C y preferiblemente a una temperatura que oscila entre 25 °C y 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 3.5 a 4 horas, preferiblemente durante un período de 4 horas;

20 Etapa (vii): el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato de fórmula 9 obtenido anteriormente se disuelve en agua y acetona calentando la solución hasta 55 °C a 60 °C, seguido de enfriamiento de la solución hasta 30 °C a 35 °C y enfriamiento adicional hasta 10 °C a 12 °C durante el período de 1.5 horas a 2.5 horas para obtener 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato dihidrato de fórmula (II).

25 Ejemplo 1: Preparación de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol



Etapa (i) & (ii): Preparación de 3-[(1-t-Butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol



30 Etapa (i):
Se cargaron agua desmineralizada (agua DM) (660 ml) y N-Boc piperazina (150.0 gramos, 0.8034 moles) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de dos litros provisto de un agitador mecánico y un bolsillo para termómetro. La masa se agitó durante 10 minutos a 25 °C, hasta obtener una solución transparente. Luego se añadió ácido acético (32.5 ml, 0.5416 moles) a la masa anterior mientras se mantenía la temperatura de la masa a aproximadamente 25 °C en 35 10 minutos. Una vez completada la adición, la solución transparente se agitó a 25°C durante 30 minutos.

A la masa agitada anterior a 25 °C, se añadió lentamente una solución acuosa de formaldehído (81 ml, 30% p/v, 0.81 moles) a través de un embudo de adición durante un período de 30 minutos, manteniendo la temperatura de la masa por debajo de 25 °C. Durante la adición, se formó una masa de suspensión blanca. La masa de suspensión blanca resultante se agitó durante 1 hora más a 25 - 30°C. Se añadió metanol (MeOH) (300 ml) a la masa anterior para obtener una solución transparente. La solución se agitó adicionalmente durante 30 minutos a 25°C para obtener un aducto de Mannich.

Etapa (ii):

5 Se cargaron 5-metoxiindol (106.4 gramos, 0.7238 moles) y metanol (550 ml) en un matraz de fondo redondo de 4 bocas. La masa se agitó durante 10 minutos a 25 °C para obtener una solución transparente y luego se enfrió la masa hasta 18-20 °C. El aducto de Mannich (preparado en la etapa anterior) se añadió al matraz a través de un embudo de adición que mantuvo la temperatura de la masa por debajo de 20 °C, durante un período de 1 hora. La masa se agitó adicionalmente durante un período de 1 hora a 25 - 30°C, mientras se monitorizaba el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC).

10 Una vez completada la reacción (1 hora), se agregaron agua DM (2.2 litros) y acetato de etilo (1 litro) a la masa de reacción y se ajustó el pH a 10.5 (en papel de pH) con solución de lejía (80 ml) manteniendo la temperatura de la masa a 20 - 24 °C. La capa orgánica (producto) se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada (300 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se filtró libre de sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano (300 ml) a la masa residual y se concentró adicionalmente bajo vacío para la eliminación de trazas de acetato de etilo para obtener 272.2 gramos de producto técnico.

15 Pureza: 96.16 %;

¹H - RMN (CDCl₃, δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.44 (4H, bm), 3.41 - 3.43 (4H, bm), 3.69 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.85 - 6.88 (1H, dd, J = 8.75, 2.23 Hz), 7.10 (1H, d, J = 0.96 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.24 Hz), 7.24 - 7.26 (1H, d), 8.04 (1H, bs);

Masa [M+H]⁺: 346.2.

Etapa (iii): Purificación de 3-[(1-t-Butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol

20 Se tomó n-hexano (1,25 litros) en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 2 litros equipado con bolsillo para termómetro y agitador mecánico y se cargó el compuesto técnico obtenido anteriormente (270.9 gramos). La masa se agitó durante 1 hora a 25°C. El producto se filtró a través de un embudo Buckner bajo vacío. El compuesto se lavó con n-hexano (2 x 125 ml), se aspiró bien y se secó al aire a 25°C durante 20 horas para obtener 240.0 gramos del compuesto del título anterior.

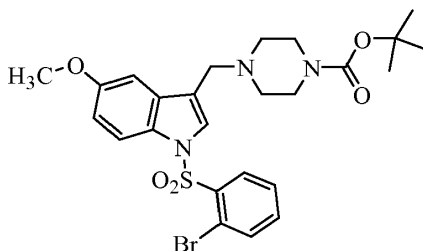
25 Rendimiento: 96%;

Pureza: 97.09 %;

¹H - RMN (CDCl₃, δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.45 (4H, s), 3.43 (4H, s), 3.69 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.85 - 6.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.08 - 7.09 (1H, d, J = 1.57 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.23 - 7.25 (1H, d, J = 8.77 Hz), 8.25 (1H, bs);

Masa [M+H]⁺: 346.2.

30 Etapa (iv): Preparación de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol



35 Se cargó tetrahidrofurano (THF) (4.6 litros) en un reactor a 25 °C, seguido de la adición de hidróxido de potasio en polvo (860.6 gramos, 85%, 13.06 moles) a 25 °C bajo agitación. Se cargó THF (3 litros) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 litros, provisto de un agitador mecánico y un bolsillo para termómetro. 3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol (obtenido en la etapa anterior) (1287.7 gramos, 3.7324 moles) se cargó en el matraz a 25 °C y se agitó Masa bien para su completa disolución. Luego, la solución transparente 3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol, preparada como se indicó anteriormente, se transfirió lentamente al reactor que contenía hidróxido de potasio con agitación, manteniendo la temperatura de la masa. por debajo de 25 °C. Una vez completada la adición, la masa de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. Se añadió una solución de cloruro de 2-bromofenilsulfonilo (1293.04 gramos, 5.062 moles) disuelto en THF (2.0 litros) a la masa de reacción a través de un embudo de adición a una tasa constante en 30 minutos, manteniendo la temperatura de la masa a 20 - 32 °C. La reacción fue de naturaleza exotérmica. La masa se agitó adicionalmente durante 1 hora a 25 - 30°C.

A medida que avanzaba la reacción, la masa se espesaba debido a la formación de cloruro de potasio. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC (Sistema de eluyente: Acetato de etilo) y el producto es relativamente no polar. El material de partida estaba ausente según TLC. Se añadió un segundo lote de cloruro de 2-bromofenilsulfonilo (52.5 gramos, disuelto en 100 ml de THF) a la masa de reacción a 28 °C y se agitó adicionalmente la masa a 28 °C durante otra hora para asegurar la finalización de la reacción. La masa de reacción se descargó en botellones puros.

Se cargó agua helada (40 litros) en un reactor limpio y la masa de reacción descargada en los botellones se inactivó en el reactor bajo agitación y se encontró que el pH de la solución resultante era de 11.5 (papel de pH). El producto se extrajo con acetato de etilo (15 litros + 7.5 litros + 7.5 litros). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (2 x 5 l) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El volumen total de la capa orgánica fue de 30 litros. Una pequeña porción de la capa orgánica se concentró en el laboratorio y el sólido obtenido se analizó para verificar la calidad del producto técnico.

Pureza: 91.46 %;

^1H - RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.42 - 2.43 (4H, bs), 3.42 (4H, bs), 3.62 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.83 - 6.86 (1H, m), 7.18 - 7.19 (1H, m), 7.38 - 7.45 (2H, m), 7.52 - 7.55 (1H, m), 7.64 - 7.66 (2H, m), 8.06 - 8.08 (1H, d, J = 7.76 Hz);

Masa $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564.3, 566.4.

La capa orgánica se tomó para un tratamiento adicional y el producto técnico se purificó sin aislamiento.

Etapas (v): Purificación de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol

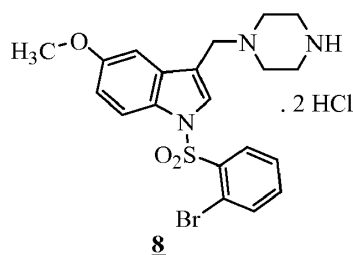
La capa orgánica anterior se filtró (30 litros) y se cargó en un reactor. El disolvente se eliminó por destilación bajo vacío a 40 - 45°C para obtener sólidos. Se cargaron isopropanol (14 litros) y metanol (7 litros) en el reactor que contenía el producto sólido. La masa de reacción se calentó hasta temperatura de reflujo (70.5°C) bajo agitación y se agitó adicionalmente la masa a reflujo durante dos horas para asegurar la formación de una solución transparente.

La masa de reacción se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente (30 minutos) con circulación de agua a temperatura ambiente en la camisa. Se enfrió adicionalmente hasta 18°C y se agitó durante 1 hora. El producto se centrifugó y la torta en la centrífuga se lavó con una mezcla de isopropanol/metanol (1.6 litros + 0.8 litros). Se aspiró bien y se secó al aire a 40 - 45 °C durante 4 horas en bandejas de secado.

Peso del compuesto: 1554.8 gramos, polvo cristalino de color crema, Rendimiento: 77.7% Pureza: 99.42%;

^1H - RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.42 (4H, bs), 3.42 (4H, bs), 3.63 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.83 - 6.86 (1H, dd, J = 8.34, 2.09 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 - 7.40 (1H, t, J = 7.14 Hz), 7.43 - 7.47 (1H, t, J = 7.56 Hz), 7.52 - 7.55 (1H, d, J = 8.95 Hz), 7.64 - 7.66 (2H, m), 8.06 - 8.08 (1H, d, J = 7.87 Hz); Masa: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564.3, 566.3.

Etapas (vi): Preparación de clorhidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol



Se suspendió 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-t-butiloxicarbonil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (20.2 gramos, 0.03578 M, obtenido en la etapa anterior) en 250 ml de etanol absoluto a 25 °C y luego se agregaron 20 ml de ácido clorhídrico acuoso al 30% (p/p) gota a gota bajo agitación durante un período de 30 minutos, con lo que se obtuvo una solución transparente. La reacción fue exotérmica y la temperatura subió hasta 38 °C. La masa se calentó adicionalmente a reflujo durante 4 horas. Durante este período los sólidos se separaron. La masa se agitó durante otras 2 horas a reflujo. El progreso de la reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina. Una vez completada la reacción, la masa se enfrió hasta 25°C y se filtraron los sólidos bajo succión. El sólido sobre el filtro se lavó con 30 ml de etanol absoluto y la masa se secó bajo vacío a 40 - 45°C durante 1 hora para obtener clorhidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol (19.28 gramos).

Pureza: 99.8 %,

Masa: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 464.2, 466.2.

Etapas (vii): Preparación de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol

El compuesto obtenido anteriormente (19.09 gramos) se suspendió en agua desmineralizada (300 ml) y se enfrió hasta 15 - 20°C. La masa se basificó a pH 10.5 a 11.0 mediante la adición de una solución de lejía al 40% (p/p), manteniendo la temperatura de la masa por debajo de 20 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con (100 ml) de solución de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó bajo rotavacío a 40 - 45°C para obtener el compuesto del título (15.91 gramos).

Rendimiento: 96.4 %

Pureza: 99.89 %,

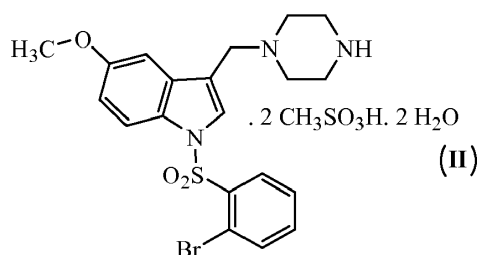
DSC (5 °C/minutos): 99.6 °C;

10 TGA (5 °C/minutos): 0.76 %;

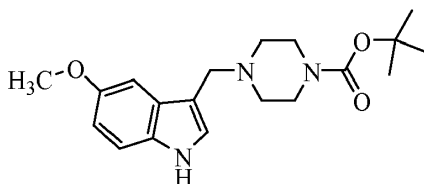
¹H - RMN (CDCl₃, δ ppm): 1.85 (1H, s), 2.44 (4H, bs), 2.86 - 2.88 (4H, t), 3.59 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.82 - 6.84 (1H, dd, J = 9.0, 2.45 Hz), 7.20 - 7.21 (1H, d, J = 2.28 Hz), 7.33 - 7.37 (1H, dt, J = 7.48 Hz), 7.41 - 7.44 (1H, t), 7.52 - 7.54 (1H, d, J = 7.65 Hz), 7.62 - 7.64 (2H, m), 8.01 - 8.03 (1H, dd, J = 7.98, 1.15 Hz);

Masa: [M+H]⁺: 464.2, 466.2.

15 Ejemplo 2: Preparación de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato dihidrato



Etapas (i) & (ii): Preparación de 3-[(1-t-butiloxycarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol



20

Etapas (i):

Se cargaron agua desmineralizada (agua DM) (660 ml) y N-Boc piperazina (150.0 gramos, 0.8034 moles) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de dos litros provisto de un agitador mecánico y un bolsillo para termómetro. La masa se agitó durante 10 minutos a 25°C, para obtener una solución transparente. Luego se añadió ácido acético (32.5 ml, 0.5416 moles) a la masa anterior mientras se mantenía la temperatura de la masa a aproximadamente 25 °C en 10 minutos. Una vez completada la adición, la solución transparente se agitó a 25°C durante 30 minutos.

25

A la masa agitada anterior a 25 °C, se añadió lentamente una solución acuosa de formaldehído (81 ml, 30% p/v, 0.81 moles) a través de un embudo de adición durante un período de 30 minutos, manteniendo la temperatura de la masa por debajo de 25 °C. Durante la adición, se formó una masa de suspensión blanca. La masa de suspensión blanca resultante se agitó durante 1 hora más a 25 - 30°C. Se añadió metanol (MeOH) (300 ml) a la masa anterior para obtener una solución transparente. La solución se agitó adicionalmente durante 30 minutos a 25°C para obtener un aducto de Mannich.

30

Etapas (ii):

Se cargaron 5-metoxi-indol (106.4 gramos, 0.7238 moles) y metanol (550 ml) en un matraz de fondo redondo de 4 bocas. La masa se agitó durante 10 minutos a 25 °C para obtener una solución transparente y luego se enfrió la masa hasta 18-20 °C. El aducto de Mannich (preparado en la etapa anterior) se añadió al matraz a través de un embudo de adición que mantuvo la temperatura de la masa por debajo de 20 °C, durante un período de 1 hora. La masa se agitó

35

adicionalmente durante un período de 1 hora a 25 - 30°C, mientras se monitorizaba el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC).

5 Una vez completada la reacción (1 hora), se agregaron agua DM (2,2 litros) y acetato de etilo (1 litro) a la masa de reacción y se ajustó el pH a 10.5 (en papel de pH) con solución de lejía (80 ml) manteniendo la temperatura de la masa a 20 - 24 °C. La capa orgánica (producto) se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada (300 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se filtró libre de sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano (300 ml) a la masa residual y se concentró adicionalmente bajo vacío para la eliminación de trazas de acetato de etilo para obtener 272.2 gramos de producto técnico.

10 Pureza: 96.16 %;

^1H - RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.44 (4H, bm), 3.41 - 3.43 (4H, bm), 3.69 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.85 - 6.88 (1H, dd, J = 8.75, 2.23 Hz), 7.10 (1H, d, J = 0.96 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.24 Hz), 7.24 - 7.26 (1H, d), 8.04 (1H, bs);

Masa $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.2.

Etapa (iii): Purificación de 3-[(1-t-Butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol

15 Se tomó n-hexano (1.25 litros) en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 2 litros equipado con bolsillo para termómetro y agitador mecánico y se cargó el compuesto técnico obtenido anteriormente (270.9 gramos). La masa se agitó durante 1 hora a 25°C. El producto se filtró a través de un embudo Buckner bajo vacío. El compuesto se lavó con n-hexano (2 x 125 ml), se aspiró bien y se secó al aire a 25°C durante 20 horas para obtener 240.0 gramos del compuesto del título anterior.

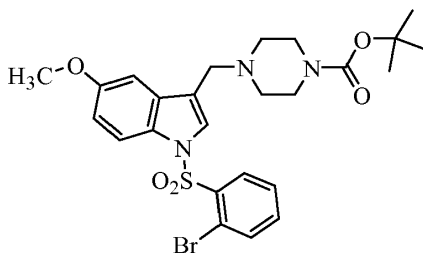
20 Rendimiento: 96%;

Pureza: 97.09 %;

^1H - RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.45 (4H, s), 3.43 (4H, s), 3.69 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.85 - 6.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.08 - 7.09 (1H, d, J = 1.57 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.23 - 7.25 (1H, d, J = 8.77 Hz), 8.25 (1H, bs);

Masa $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.2.

25 Etapa (iv): Preparación de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol



30 Se cargó tetrahidrofurano (THF) (4.6 litros) en un reactor a 25 °C, seguido de la adición de hidróxido de potasio en polvo (860.6 gramos, 85%, 13.06 moles) a 25 °C bajo agitación. Se cargó THF (3 litros) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 litros, provisto de un agitador mecánico y un bolsillo para termómetro. Se cargó 3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol (obtenido en la etapa anterior) (1287.7 gramos, 3.7324 moles) en el matraz a 25 °C y la masa se agitó bien para su completa disolución. Luego, la solución transparente 3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol, preparada como se indicó anteriormente, se transfirió lentamente al reactor que contenía hidróxido de potasio bajo agitación, manteniendo la temperatura de la masa por debajo de 25 °C. Una vez completada la adición, la masa de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. Se añadió una solución de cloruro de 2-bromofenilsulfonilo (1293.04 gramos, 5.062 moles) disuelto en THF (2.0 litros) a la masa de reacción a través de un embudo de adición a una tasa constante en 30 minutos, manteniendo la temperatura de la masa a 20 - 32 °C. La reacción fue de naturaleza exotérmica. La masa se agitó adicionalmente durante 1 hora a 25 - 30°C.

40 A medida que avanzaba la reacción, la masa se espesaba debido a la formación de cloruro de potasio. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC (Sistema de eluyente: Acetato de etilo) y el producto es relativamente no polar. El material de partida estaba ausente según TLC. Se añadió un segundo lote de cloruro de 2-bromofenilsulfonilo (52,5 gramos, disuelto en 100 ml de THF) a la masa de reacción a 28 °C y se agitó más la masa a 28 °C durante otra hora para asegurar la finalización de la reacción. La masa de reacción se descargó en botellones puros.

Se cargó agua helada (40 litros) en un reactor limpio y la masa de reacción descargada en los botellones se inactivó en el reactor bajo agitación y el pH de la solución resultante fue de 11.5 (papel de pH). El producto se extrajo con acetato de etilo (15 litros + 7.5 litros + 7.5 litros). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (2 x 5 l) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El volumen total de la capa orgánica fue de 30 litros. Una pequeña porción de la capa orgánica se concentró en el laboratorio y el sólido obtenido se analizó para verificar la calidad del producto técnico.

Pureza: 91.46 %;

^1H - RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.42 - 2.43 (4H, bs), 3.42 (4H, bs), 3.62 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.83 - 6.86 (1H, m), 7.18 - 7.19 (1H, m), 7.38 - 7.45 (2H, m), 7.52 - 7.55 (1H, m), 7.64 - 7.66 (2H, m), 8.06 - 8.08 (1H, d, J = 7.76 Hz);

10 Masa $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564.3, 566.4.

La capa orgánica se tomó para un tratamiento adicional y el producto técnico se purificó sin aislamiento.

Etapa (v): Purificación de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol

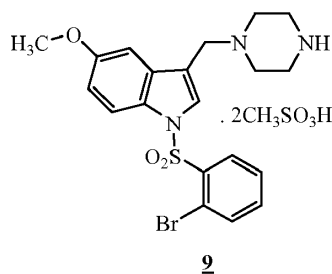
15 La capa orgánica anterior se filtró (30 litros) y se cargó en un reactor. El disolvente se eliminó por destilación bajo vacío a 40 - 45°C para obtener sólidos. Se cargaron isopropanol (14 litros) y metanol (7 litros) en el reactor que contenía el producto sólido. La masa de reacción se calentó hasta temperatura de reflujo (70.5°C) bajo agitación y se agitó adicionalmente la masa a reflujo durante dos horas para asegurar la formación de una solución transparente.

20 La masa de reacción se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente (30 minutos) con circulación de agua a temperatura ambiente en la camisa. Se enfrió adicionalmente hasta 18°C y se agitó durante 1 hora. El producto se centrifugó y la torta en la centrífuga se lavó con una mezcla de isopropanol/metanol (1.6 litros + 0.8 litros). Se aspiró bien y se secó al aire a 40 - 45 °C durante 4 horas en bandejas de secado.

Peso del compuesto: 1554.8 gramos, Polvo cristalino color crema, Rendimiento: 77.7 % Pureza: 99.42 %;

^1H - RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.42 (4H, bs), 3.42 (4H, bs), 3.63 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.83 - 6.86 (1H, dd, J = 8.34, 2.09 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 - 7.40 (1H, t, J = 7.14 Hz), 7.43 - 7.47 (1H, t, J = 7.56 Hz), 7.52 - 7.55 (1H, d, J = 8.95 Hz), 7.64 - 7.66 (2H, m), 8.06 - 8.08 (1H, d, J = 7.87 Hz); Masa: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564.3, 566.3.

25 Etapa (vi): Preparación de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato



30 1-[(2-Bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il) metil]-1H-indol (obtenido en la etapa anterior, 1540 gramos, 2.73 mol) fue disuelto en acetona (30.8 litros) y cargado en un reactor revestido de vidrio. La temperatura de la masa de reacción se elevó hasta temperatura de reflujo (56°C). Se añadió ácido metanosulfónico (920 gramos, 9.57 moles) diluido con acetona (6 litros) a la masa anterior a temperatura de reflujo, lentamente durante un período de 30 minutos, a través de un embudo de adición. Durante la adición se observó un reflujo vigoroso. La masa de reacción era una solución transparente antes y después de la adición de una solución de ácido metanosulfónico.

35 Después de agitar durante aproximadamente 90 minutos a reflujo, se separó una masa espesa de sólidos. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. La reacción se completó en 4 horas. Luego, la masa se enfrió hasta 25°C y se agitó adicionalmente durante dos horas a 25°C. El producto se filtró a través de un filtro de Nutsche bajo vacío. El producto en el filtro Nutsche se lavó con acetona (8 litros). El material se descargó en bandejas y se secó al aire a 30-35 °C durante 4 horas en un secador de bandejas. Peso del producto: 1.61 Kg (blancuzco con tinte rosa).

Rendimiento: 90 %;

40 Contenido de sal (dimesilato): 32.1 % p/p;

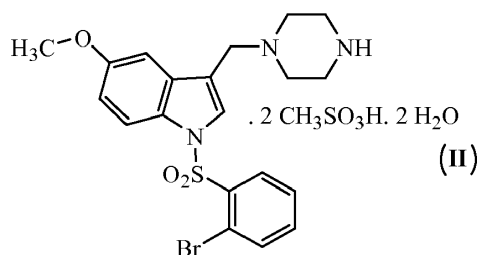
Pureza: 99.97 %;

ES 2 715 113 T3

¹H - RMN (D₂O, δ ppm): 2.64 (6H, s), 3.48 (4H, bs), 3.53 (4H, bs), 3.70 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.75 - 6.78 (1H, dd, J = 8.97, 1.92 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.78 Hz), 7.32 - 7.34 (1H, t, J = 9.28 Hz), 7.34 - 7.38 (1H, t, J = 7.63 Hz), 7.44 - 7.48 (1H, d, J = 7.76 Hz), 7.54 - 7.56 (2H, d, J = 7.85 Hz), 8.06 (1H, s), 8.15 - 8.17 (2H, d, J = 7.87 Hz);

Masa: [M+H]⁺: 464.2, 466.2.

- 5 Etapa (vii): Preparación de 1-[(2-Bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato dihidrato



10 Se tomó acetona (24.15 L) en un reactor revestido de vidrio a 25-30 °C, seguido de 1-[(2-Bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3- [(1-piperazinil)metil]- 1H-indol dimesilato (obtenido en la etapa anterior) (1.61 kg) y la masa resultante se agitó para obtener una suspensión. Se añadió agua DM (4.0 L) al reactor y luego la temperatura de la masa se elevó hasta temperatura de reflujo (56.0-57.5 °C). Se obtuvo una solución transparente a reflujo. Se mantuvo durante 15 minutos. La masa se enfrió hasta 45-50 °C y se añadió carbón activado (161 gramos) a la masa y se agitó la masa durante 45 minutos a temperatura de reflujo. Se filtró en caliente en otro reactor, que se mantuvo a 50°C. El filtrado transparente se dejó enfriar solo, bajo una manta de nitrógeno. Los sólidos se separaron cuando la temperatura de la masa era de ~ 44 °C. La masa se dejó enfriar hasta temperatura ambiente (30-35 °C) y luego se enfrió más a 10-12 °C durante 2 horas. El producto se centrifugó, se lavó con acetona (5 l) y se aspiró bien. El producto húmedo (peso: 1.5 kg) se extendió en bandejas y se secó en un secador de bandeja a 40-45 °C durante 7.5 horas, hasta que las impurezas volátiles orgánicas estuvieran por debajo de los límites permitidos. Peso del producto seco obtenido: 1.3 Kg. Rendimiento: ~ 76.5%

20 Pureza: 99.98 %;

Rango de fusión (°C): 203.8 - 205.3;

Contenido de sal (Dimesilato): 28.26 %;

Contenido de humedad: 5.2 %;

TGA: 4.9 %;

25 ¹H - RMN (D₂O, δ ppm): 2.65 (6H, s), 3.48 (8H, bm), 3.71 (3H, s), 4.48 (2H, s), 6.77 - 6.80 (1H, dd, J = 9.18, 2.24 Hz), 7.12 - 7.13 (1H, d, J = 2.12 Hz), 7.35 - 7.37 (1H, d, J = 9.06 Hz), 7.37 - 7.41 (1H, t, J = 7.98 Hz), 7.46 - 7.50 (1H, t, J = 7.66 Hz), 7.57 - 7.58 (1H, d, J = 7.86 Hz), 8.06 (1H, s), 8.17 - 8.20 (1H, dd, J = 7.95, 0.87 Hz),

Masa [M+H]⁺: 464.2, 466.1;

Ensayos biológicos

- 30 Ejemplo 3: ensayo funcional para el receptor 5-HT₆ humano

Los datos farmacológicos de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) se pueden probar de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

Materiales y métodos:

- 35 Fuente del receptor: recombinante humano expresado en células CHOK1

Agonista de referencia: Serotonina (5-HT)

Concentración final del ligando - [10 μM]

Condiciones de incubación:

- 40 El ensayo funcional del gen informador basado en células se realiza utilizando una línea celular validada. Sembrar las células e incubar durante la noche en medio completo. Al día siguiente, incubar las células en medio libre de suero

(F12 de Ham sin suero) durante 18 a 24 horas. Realizar el ensayo en medio OptiMEM incubando las células con serotonina 10 μ M y compuestos (1 nM a 10 μ M) durante 4 horas. Recolectar las células, lisarlas con regulador de lisis y medir la actividad de la luciferasa usando el luminómetro Perkin Elmer Victor Light. Determinar el valor de afinidad de unión (K_b) utilizando la actividad del informador medida como unidades de luz (Luminiscencia), analizar utilizando análisis de regresión no lineal con el programa de análisis Prism 4 (software GraphPad).

5

Número de Ejemplo	K_b (nM)
1.	10.9 nM
2.	9.8 nM

Referencias de literatura: Molecular Brain Research, 2001, 90, 110-117; British Journal of Pharmacology, 2006, 148, 1133-1143.

10 Ejemplo 4: Laberinto de brazo radial

Las propiedades de mejora de la cognición de la fórmula (I) y la fórmula (II) de esta invención se estimaron utilizando este modelo.

15

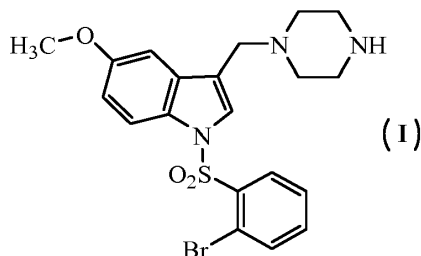
El laberinto del brazo radial consiste en un eje central de 45 centímetros de diámetro. Cada brazo tenía una dimensión de 42.5 x 15 x 24 centímetros. El laberinto se elevó a una altura de 1 metro sobre el suelo. Los animales se sometieron a una dieta restringida hasta que alcanzaron aproximadamente el 85% de su peso de alimentación libre. Durante este período de restricción de la dieta, los animales se habituaron al nuevo alimento (pellas). Una vez que las ratas alcanzaron aproximadamente el 85% de su peso de alimentación libre, las ratas se habituaron al laberinto el primer y segundo día. Los animales que no comieron las pellas fueron rechazados del estudio. Los animales se asignaron al azar el día 2. En los días subsiguientes, el tratamiento se administró según la asignación. Cada animal se introdujo en el laberinto individualmente durante un período de 10 minutos. Los brazos se cebaron solo una vez y el animal tuvo que aprender la regla de que las entradas repetidas no serían recompensadas. El ensayo finalizó una vez que la rata visitó 16 brazos o habían transcurrido 10 minutos o se comieron todas las pellas. Las entradas del brazo se registraron utilizando el software.

20

Número de Ejemplo	Reversión de la amnesia inducida por escopolamina - Rango de dosis efectivo
1.	10 - 20 mg/kg, p.o.
2.	5 - 20 mg/kg, p.o.

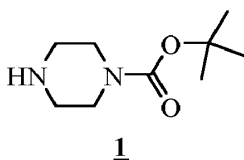
REIVINDICACIONES

1. Un metabolito activo de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato es 1-[(2-Bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol que tiene la fórmula (I),



5 2. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

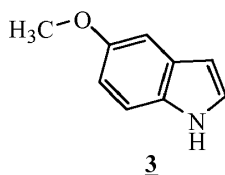
Etapa (i): hacer reaccionar N-Boc piperazina de fórmula 1



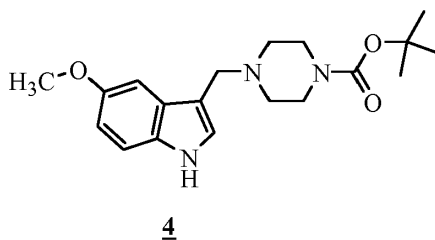
en presencia de ácido acético y formaldehído acuoso de fórmula 2 para obtener aducto de Mannich;



10 Etapa (ii): hacer reaccionar aducto de Mannich con 5-metoxiindol de fórmula 3

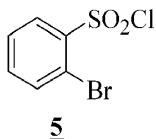


en presencia de metanol para obtener 3-[(1-t-Butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol de fórmula 4;

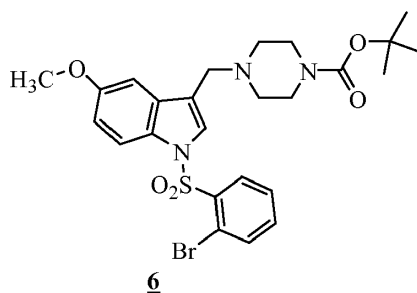


Etapa (iii): purificar 3-[(1-t-Butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol de fórmula 4 utilizando n-hexano;

15 Etapa (iv): hacer reaccionar el 3-[(1-t-Butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol obtenido anteriormente de fórmula 4 con cloruro de 2-bromofenilsulfonyl de fórmula 5;

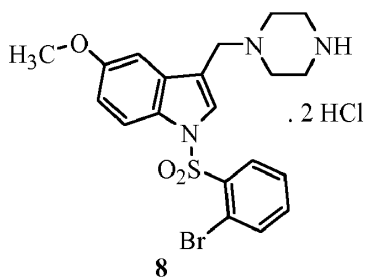


en tetrahidrofurano en presencia de hidróxido de potasio para obtener 1-[(2-Bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol de fórmula 6;



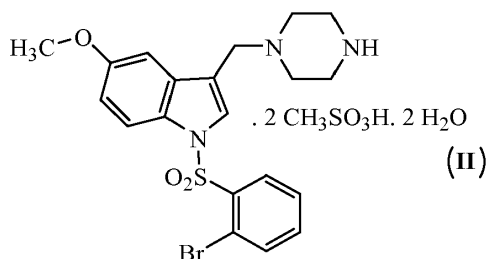
Etapa (v): purificar 1-[(2-Bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxycarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol de fórmula 6 utilizando isopropanol y metanol;

- 5 Etapa (vi): convertir el 1-[(2-Bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxycarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol obtenido anteriormente de fórmula 6 en presencia de etanol absoluto y ácido clorhídrico acuoso para obtener dihidrocloruro de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol de fórmula 8;



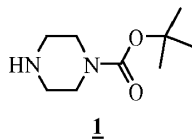
- 10 Etapa (vii): el dihidrocloruro de 1-[(2-Bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(piperazin-1-il)metil]-1H-indol obtenido anteriormente de fórmula 8 se disuelve en agua y se basicifica a pH 10.5 a 11 agregando solución de lejía al 40% (p/p) para obtener 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol de fórmula (I).

3. Un compuesto de fórmula general (II),



4. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende:

Etapa (i): hacer reaccionar N-Boc piperazina de fórmula 1

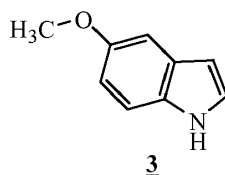


15

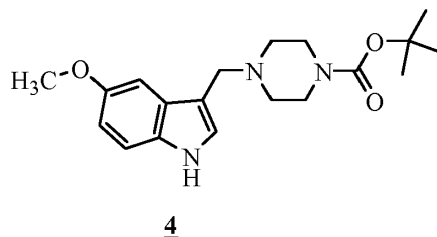
en presencia de ácido acético y formaldehído acuoso de fórmula 2 para obtener aducto de Mannich;



Etapa (ii): hacer reaccionar el aducto de Mannich con 5-metoxiindol de fórmula 3

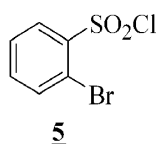


en presencia de metanol para obtener 3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol de fórmula 4;

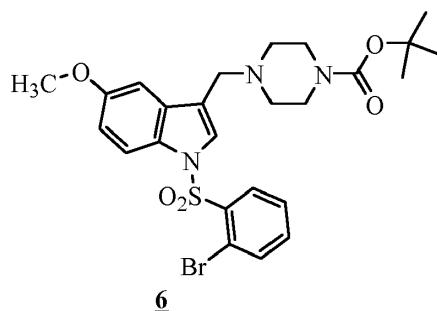


Etapa (iii): purificar 3-[(1-t-Butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol de fórmula 4 utilizando n-hexano;

- 5 Etapa (iv): hacer reaccionar el 3-[(1-t-Butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-5-metoxi-1H-indol obtenido anteriormente de fórmula 4 con cloruro de 2-bromofenilsulfonilo de fórmula 5;

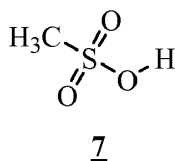


en tetrahidrofurano en presencia de hidróxido de potasio para obtener 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol de fórmula 6;

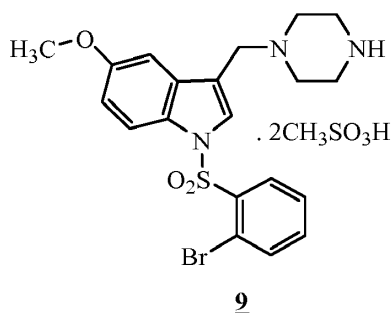


- 10 Etapa (v): purificar 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol de fórmula 6 utilizando isopropanol y metanol;

Etapa (vi): convertir el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-t-butiloxicarbonil piperazin-4-il)metil]-1H-indol obtenido anteriormente de fórmula 6 en presencia de acetona y ácido metanosulfónico de fórmula 7



- 15 para obtener el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato de fórmula 9;



Etapa (vii): el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato obtenido anteriormente de fórmula 9 se disuelve en agua y acetona calentando hasta 55-60 °C para obtener 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato dihidrato de fórmula (II).

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, hiperactividad con atención deficiente, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT₆.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 para uso, en donde las enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT₆ se seleccionan de la enfermedad de Alzheimer, hiperactividad con atención deficiente, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.
- 10 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, hiperactividad con atención deficiente, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT₆.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 para uso, en donde las enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT₆ se seleccionan de enfermedad de Alzheimer, hiperactividad con atención deficiente, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.
- 20 13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por los receptores 5-HT₆.
14. Un compuesto de fórmula (II) como se reivindica en la reivindicación 3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por los receptores 5-HT₆.

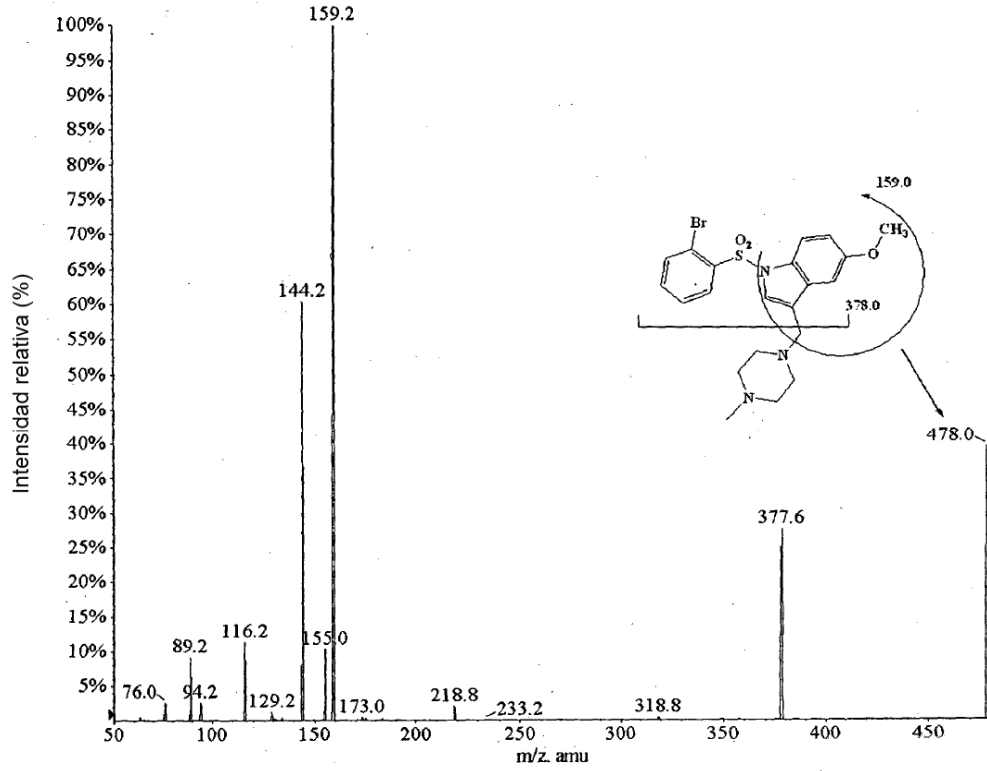


Figura 1

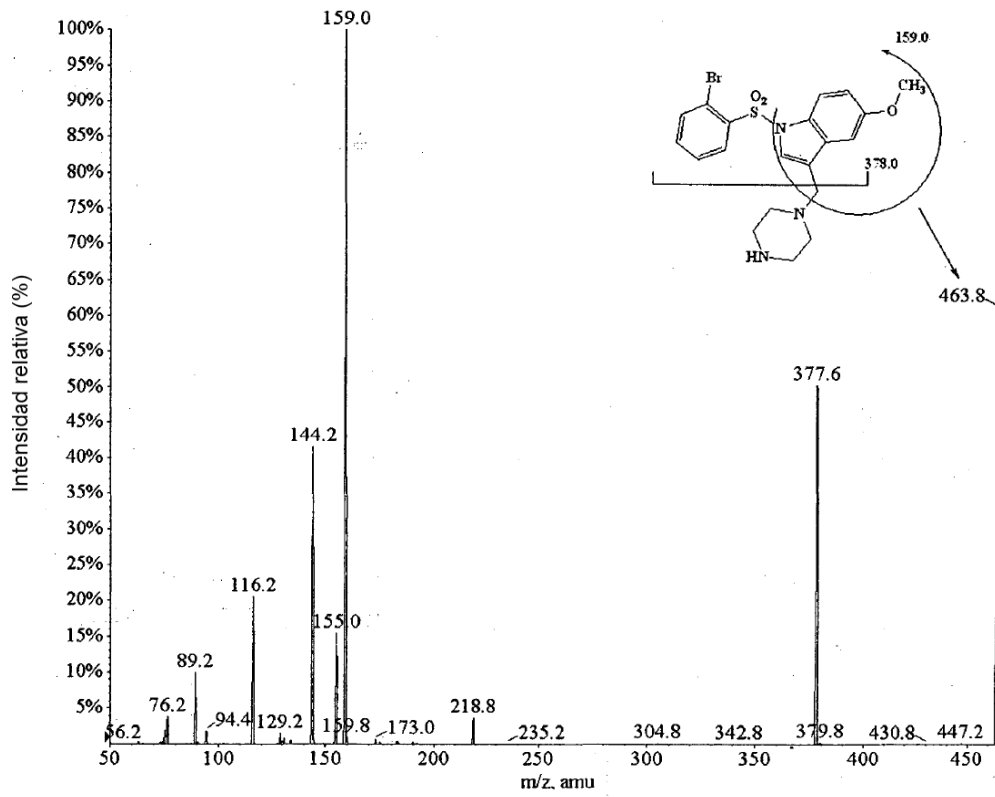


Figura 2

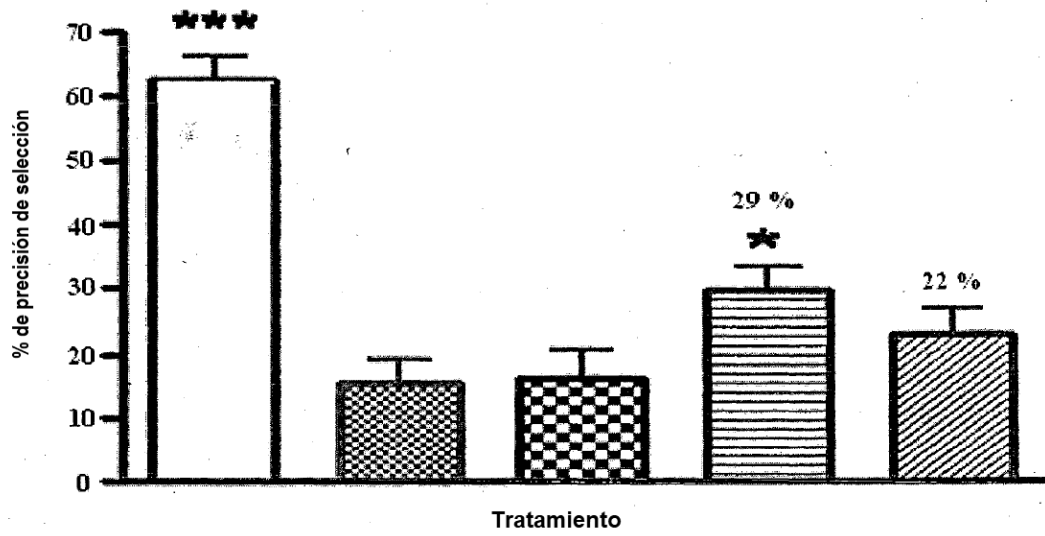


Figura 3

- Vehículo, 2 mL/kg, p.o. + Vehículo 1 mL/kg, i.p.
- ▨ Vehículo, 2 mL/kg, p.o. + Escopolamina 0.8 mg/kg, i.p.
- ▩ Ejemplo 1, 5 mg/kg, p.o. + Escopolamina 0.8 mg/kg, i.p.
- ▧ Ejemplo 1, 10 mg/kg, p.o. + Escopolamina 0.8 mg/kg, i.p.
- ▦ Ejemplo 1, 20 mg/kg, p.o. + Escopolamina 0.8 mg/kg, i.p.

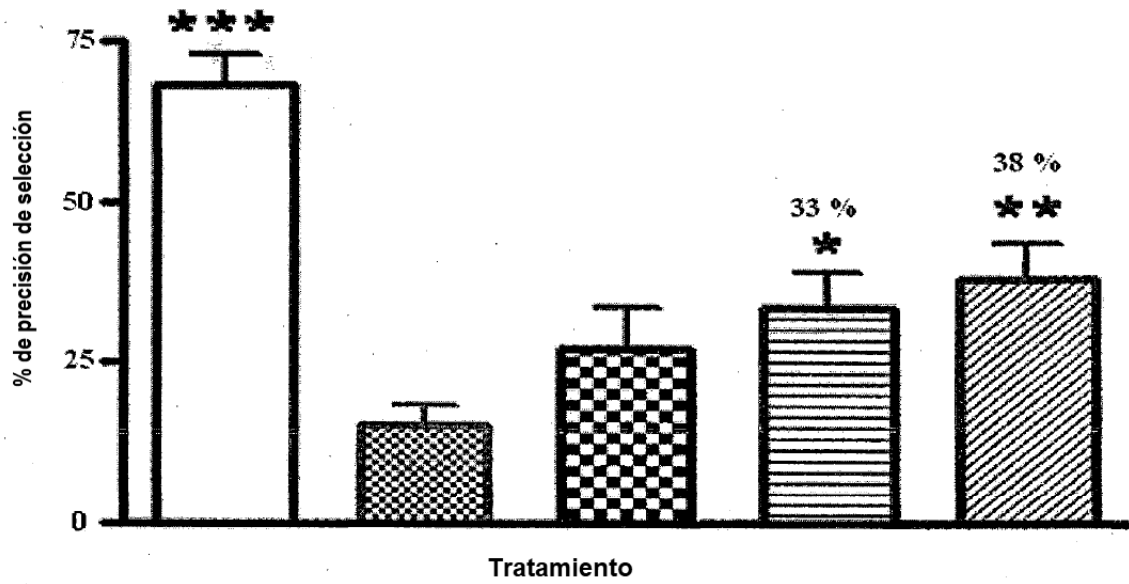







Figura 4

-  Vehículo, 2 mL/kg, p.o. + Vehículo 1 mL/kg, i.p.
-  Vehículo, 2 mL/kg, p.o. + Escopolamina 0.8 mg/kg, i.p.
-  Ejemplo 2, 5 mg/kg, p.o. + Escopolamina 0.8 mg/kg, i.p.
-  Ejemplo 2, 10 mg/kg, p.o. + Escopolamina 0.8 mg/kg, i.p.
-  Ejemplo 2, 20 mg/kg, p.o. + Escopolamina 0.8 mg/kg, i.p.