



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-34252

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

**TITULO: DERIVADOS DE INDOL SUSTITUIDOS CON 5-SULFONIL-1-
PIPERIDINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT6 PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL CNS.**

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED.

**DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN Inglaterra**

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 4 Abril de 2007

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER LISTA ADJUNTA

Dirección: VER LISTA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER LISTA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2005/003835

Fecha Octubre 5, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/038006

Fecha Abril 13, 2006

6

Título (54) DERIVADOS DE INDOL SUSTITUIDOS CON 5-SULFONIL-1-PIPERIDINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT6 PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL CNS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04, A61P 25/28, A61K 31/404

8

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Octubre 7, 2004

(31) Número de Solicitud

0422263.4

9

Comprobante de pago No. 07- 27.297

Fecha 3 de Abril de 2007

10

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Copia simple ver expediente No. 06-047.825**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. (Modificaciones Realizadas bajo el Art. 34, Solicitamos al Despacho tener en cuenta versión modificada para su estudio)
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

MAHMOOD AHMED
New Frontiers Science Park South
Third Avenue
Harlow, Essex, CM19 5AW
Reino Unido
Nacionalidad: Británica.

CHRISTOPHER NORBERT JOHNSON
New Frontiers Science Park South
Third Avenue
Harlow Essex, CM19 5AW
Reino Unido
Nacionalidad: Británica.

NEIL DEREK MILLER
Biopolis at Qne-North
11 Biopolis Way
The Helios #06-031 04
Singapore
138667
Nationality: Británica

PETER HENRY MILNER
New Frontiers Science Park South
Third Avenue
Harlow Essex, CM19 5AW
Reino Unido
Nacionalidad: Británica.

DEAN ANDREW RIVERS
New Frontiers Science Park South
Third Avenue
Harlow Essex, CM19 5AW
Reino Unido
Nacionalidad: Británica.

DAVID R WITTY
New Frontiers Science Park South
Third Avenue
Harlow Essex, CM19 SAW
Reino Unido
Nacionalidad: Británica.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-034252-00000-0000

Fec: 2007-04-04 16:01:21 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEYS

Eva: 376 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION Folios: 222

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 27.297
FECHA : ABRIL 3 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLANTE RAISDEOR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56562726	03/04/2007	2,638,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

COT: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

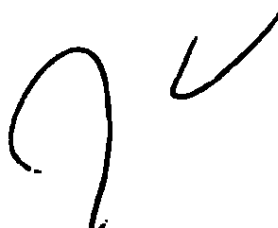
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 14 August 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Garbrah



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Glaxo Group Limited

El suscrito,

domiciliado en

Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 April 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/038006 A2(51) International Patent Classification:
C07D 401/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2005/003835

(22) International Filing Date: 5 October 2005 (05.10.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0422263.4 7 October 2004 (07.10.2004) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AHMED, Mahmood [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). JOHNSON, Christopher, Norbert [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). MILLER, Neil, Derek [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). MILNER, Peter, Henry [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). RIVERS, Dean, Andrew [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). WITTY, David, R. [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

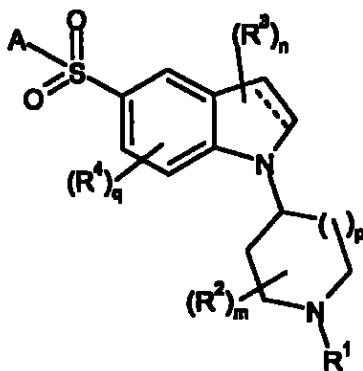
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel indole derivatives such as compounds of the formula (I): which possess antagonist potency at the 5-HT₆ receptor and the use of such compounds or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof in the treatment of Alzheimer's disease and other CNS disorders.

NOVEL COMPOUNDS

This invention relates to novel indole derivatives having pharmacological activity, to processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of CNS and other disorders.

The background to the present invention includes the following publications:

DE19838666 (Mueller, T) describes preparation of indole derivatives by intramolecular reaction of alkynes in the presence of a heterogenous catalyst.

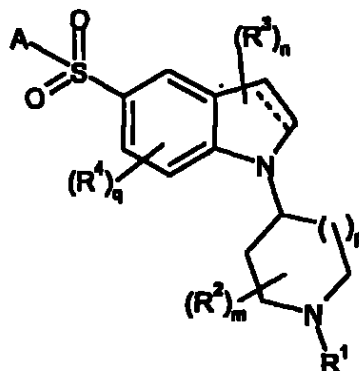
WO 99/33800 (Hoechst) describes a series of indole derivatives as inhibitors of Factor Xa.

WO 99/43654 (Genetics Institute Inc.) describes a series of indole derivatives claimed to be useful as phospholipase inhibitors in the treatment of inflammation.

WO 02/085892 (Wyeth) describes a series of aminobenzazole derivatives as 5-HT₆ ligands which are claimed to be useful for central nervous system disorders.

A structurally novel class of compounds has now been found which possess antagonist potency at the 5-HT₆ receptor. Compounds which possess antagonist potency at the 5-HT₆ receptor are capable of interfering with the physiological effects of 5-HT at the 5-HT₆ receptor and may be antagonists or inverse agonists.

The present invention therefore provides, in a first aspect, a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

R^1 represents hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted by one or more (e.g. 1, 2 or 3) halogen or cyano groups;

R^2 represents C_{1-6} alkyl or R^2 may be linked to R^1 to form a $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$ or $(CH_2)_4$ group;

5 m represents an integer from zero to 4, such that when m is greater than 1, two R^2 groups may be linked to form a CH_2 , $(CH_2)_2$, CH_2OCH_2 or $(CH_2)_3$ group;

p represents an integer from zero to 2;

--- represents a single or a double bond;

R^3 represents C_{1-6} alkyl or $=O$;

10 n represents an integer from zero to 2;

R^4 represents halogen, cyano, halo C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl or a group $-CONR^5R^6$;

q represents an integer from zero to 3;

15 R^5 and R^6 independently represent hydrogen or C_{1-6} alkyl or together with the nitrogen atom to which they are attached form a nitrogen containing heterocyclyl or nitrogen containing heteroaryl group;

A represents an -aryl, -heteroaryl, -aryl-aryl, -aryl-heteroaryl, -heteroaryl-aryl or -heteroaryl-heteroaryl group;

20 wherein said aryl and heteroaryl groups of A may be optionally substituted by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-6} alkyl, trifluoromethanesulfonyloxy, pentafluoroethyl, C_{1-6} alkoxy, aryl C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyloxy, C_{1-6} alkylsulfonyl C_{1-6} alkyl, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy, arylsulfonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulfonamido, C_{1-6} alkylamido, C_{1-6} alkylsulfonamido C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamido C_{1-6} alkyl, arylsulfonamido, arylcarboxamido, arylsulfonamido C_{1-6} alkyl, arylcarboxamido C_{1-6} alkyl, aroyl, aroyl C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkanoyl, or a group $CONR^9R^{10}$ or $SO_2NR^9R^{10}$,
25 wherein R^9 and R^{10} independently represent hydrogen or C_{1-6} alkyl or R^9 and R^{10} together
30 with the nitrogen atom to which they are attached may form a nitrogen containing heterocyclyl or nitrogen containing heteroaryl group;
or solvates thereof.

35 As used herein, the term "alkyl" (when used as a group or as part of a group) refers to a straight or branched hydrocarbon chain containing the specified number of carbon

atoms. For example, C₁₋₆ alkyl means a straight or branched hydrocarbon chain containing at least 1 and at most 6 carbon atoms. Examples of alkyl include, but are not limited to; methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl, i-propyl, n-hexyl and i-hexyl.

- 5 As used herein, the term "alkoxy" (when used as a group or as part of a group) refers to an alkyl ether radical, wherein the term "alkyl" is defined above. Examples of alkoxy include, but are not limited to; methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-pentoxy and i-pentoxy.
- 10 The term 'C₃₋₇ cycloalkyl' as used herein refers to a saturated monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 7 carbon atoms. Examples of such groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

- The term 'halogen' is used herein to describe a group selected from fluorine, chlorine,
15 bromine and iodine.

The term 'haloC₁₋₆ alkyl' as used herein refers to a C₁₋₆ alkyl group as defined herein wherein at least one hydrogen atom is replaced with a halogen atom. Examples of such groups include fluoroethyl, trifluoromethyl or trifluoroethyl and the like.

20

The term 'haloC₁₋₆ alkoxy' as used herein refers to a C₁₋₆ alkoxy group as herein defined wherein at least one hydrogen atom is replaced with a halogen atom. Examples of such groups include difluoromethoxy or trifluoromethoxy and the like.

- 25 The term 'aryl' as used herein refers to a C₆₋₁₂ monocyclic or bicyclic hydrocarbon ring wherein at least one ring is aromatic. Examples of such groups include phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthalenyl and the like.

- The term 'heteroaryl' as used herein refers to a 5-6 membered monocyclic aromatic or a
30 fused 8-10 membered bicyclic aromatic ring containing 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Examples of such monocyclic aromatic rings include thienyl, furyl, furazanyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyranlyl, pyrazolyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, triazinyl, tetrazinyl and the like. Examples of such fused aromatic rings
35 include quinollinyl, isoquinollinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, pteridinyl, cinnoilnlyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, indoliznlyl, indazolyl, purinyl,

pyrrolopyridinyl, furopyridinyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothieryl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl and the like.

Heteroaryl groups, as described above, may be linked to the remainder of the molecule via a carbon atom or, when present, a suitable nitrogen atom except where indicated otherwise.

The term "nitrogen containing heteroaryl" is intended to represent any heteroaryl group as defined above which contains a nitrogen atom.

10

It will be appreciated that wherein the above mentioned aryl or heteroaryl groups have more than one substituent, said substituents may be linked to form a ring.

The term 'heterocyclyl' refers to a 4-7 membered monocyclic saturated or partially unsaturated ring containing 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulphur; or a fused 8-12 membered bicyclic saturated or partially unsaturated ring system containing 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulphur. Examples of such monocyclic rings include pyrrolidinyl, azetidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, dioxolanyl, dioxanyl, oxathiolanyl, oxathianyl, dithianyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, diazepanyl, azepanyl and the like. Examples of such bicyclic rings include indolinyl, isoindolinyl, benzopyranyl, quinolidinyl, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, tetrahydroisoquinolinyl and the like.

25

The term 'nitrogen containing heterocyclyl' is intended to represent any heterocyclyl group as defined above which contains a nitrogen atom.

In one embodiment there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

30 R^1 represents hydrogen or C_{1-6} alkyl;

m represents 0 or 1;

R^2 represents C_{1-3} alkyl or R^2 may be linked to R^1 to form a $(CH_2)_3$ group;

n represents 0, 1 or 2;

35 R^3 represents C_{1-3} alkyl;

p represents 0, 1, or 2;

q represents 0 or 1;

R⁴ represents halogen; and

A represents an optionally substituted phenyl, thiazolyl or pyrazolyl, wherein the optional
5 substituents are selected from the group consisting of halogen, CN, C₁₋₃ alkyl and C₁₋₃
alkoxy;
or solvates thereof.

In certain embodiments, R¹ represents hydrogen or C₁₋₃ alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl,
10 i-propyl or 2,2-dimethylpropyl). In one embodiment, R¹ represents hydrogen or methyl.

In one embodiment, m represents 0 or 1, more particularly 0.

In one embodiment, R² represents C₁₋₃ alkyl (e.g. methyl) or R² may be linked to R¹ to
form a (CH₂)₃ group.

In one embodiment, n represents 0 or 1, more particularly 0.

15 In one embodiment, R³ represents C₁₋₃ alkyl (e.g. methyl).

In one embodiment, n represents 2 and R³ represents methyl.

In one embodiment, p represents 0, 1, or 2, more particularly 1.

In one embodiment, q represents 0 or 1, more particularly 0.

In one embodiment, R⁴ represents halogen, more particularly F or Cl.

20 In one embodiment, A represents an optionally substituted phenyl, thiazolyl or pyrazolyl,
more particularly phenyl, wherein the optional substituents are selected from the group
consisting of halogen (e.g. F or Cl), CN, C₁₋₃ alkyl (e.g. methyl) and C₁₋₃ alkoxy (e.g.
methoxy).

25 Preferred compounds according to the invention include examples E1-E65 as shown
below, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The compounds of formula (I) can form acid addition salts thereof. It will be appreciated
that for use in medicine the salts of the compounds of formula (I) should be
30 pharmaceutically acceptable. Pharmaceutically acceptable salts include those described
by Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. The term
"pharmaceutically acceptable salts" includes salts prepared from pharmaceutically
acceptable non-toxic bases including inorganic bases and organic bases. Salts derived
from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous,
35 lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like.

Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-
5 diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, trishydroxymethyl amino methane, tripropyl amine, tromethamine, and the like. When a compound of the
10 present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamolic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric,
15 tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like.

Examples of pharmaceutically acceptable salts include the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts, and those formed from maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, pamolic, succinic, hydrochloric, sulfuric, bismethylenesalicylic,
20 methanesulfonic, ethanedithionate, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, cyclohexylsulfamic, phosphoric and nitric acids.

The compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and,
25 if crystalline, may optionally be solvated, e.g. as the hydrate. This invention includes within its scope stoichiometric solvates (e.g. hydrates) as well as compounds containing variable amounts of solvent (e.g. water).

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms (e.g. diastereoisomers and enantiomers) and the invention extends to each of these
30 stereoisomeric forms and to mixtures thereof including racemates. The different stereoisomeric forms may be separated one from the other by the usual methods, or any given isomer may be obtained by stereospecific or asymmetric syntheses. The invention also extends to any tautomeric forms and mixtures thereof.

35

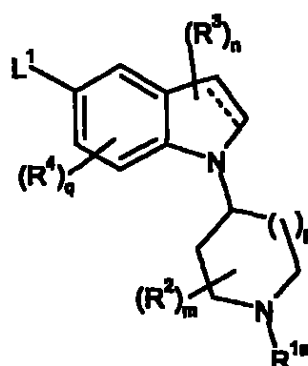
The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in formula (I) and following, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually predominating. Examples of isotopes that can be
5 incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as 3H , 11C , 14C , 18F , 123I and 125I .

Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said
10 compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as 3H , 14C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., 3H , and carbon-14, i.e., 14C , isotopes are particularly preferred for their ease of
15 preparation and detectability. 11C and 18F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and 125I isotopes are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., 2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased
20 in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of formula (I) and following of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

25

The present invention also provides a process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises:

(a) reacting a compound of formula (II),



(II)

wherein R^{1a} is as defined for R^1 or an *N*-protecting group, R^2 , R^3 , R^4 , m , n , p , q and

- 5 --- are as defined above and L^1 represents a suitable leaving group such as a halogen atom (e.g. bromo or iodo) or trifluoromethylsulfonyloxy, with a compound of formula $A\text{-SO}_2\text{-H}$ (or $A\text{-SH}$ followed by a subsequent oxidation step), wherein A is as defined above and thereafter as necessary removing an R^{1a} *N*-protecting group;

- 10 (b) deprotecting a protected derivative of a compound of formula (I); and thereafter optionally;

(c) interconversion to other compounds of formula (I) and/or forming a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate.

- 15 (d) metallation of a compound of formula (II) followed by reaction with an appropriate arylsulfonylating electrophile to form a compound of formula (I), followed by process (b) or (c) as necessary.

20 Process (a) wherein a compound of formula (II) is treated with a compound of formula $A\text{-SO}_2\text{H}$ typically comprises use of basic conditions and may be most conveniently carried out by using a suitable salt of the compound $A\text{-SO}_2\text{H}$ (e.g. the sodium salt) in an appropriate solvent such as dimethyl sulfoxide, in the presence of a transition metal salt such as copper (I) iodide and a suitable additive such as *N,N'*-dimethylethylenediamine.

25 Process (b) wherein a compound of formula (II) is treated with a compound of formula $A\text{-SH}$ typically comprises use of basic conditions e.g. by using a suitable salt of the compound $A\text{-SH}$ (e.g. the sodium salt) in an appropriate solvent such as *N,N*-dimethylformamide, in the presence of a suitable metal salt such as copper (I) iodide, followed by use of a suitable oxidant such as 3-chloroperbenzoic acid, peracetic acid,

17

magnesium monoperoxyphthalate or potassium monopersulfate. Alternatively, the compound of formula (II) can be advantageously treated with a compound of formula A-SH in the presence of a base such as potassium *tert*-butoxide in an appropriate solvent such as toluene in the presence of a suitable metal catalyst, e.g. a mixture of an
5 appropriate palladium source such as *tris*(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and an appropriate ligand such as (oxydi-2,1-phenylene)-*bis*(diphenylphosphine), followed by oxidation as described above.

In processes (a) and (b), examples of protecting groups and the means for their removal
10 can be found in T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991). Suitable amine protecting groups include sulphonyl (e.g. tosyl), acyl (e.g. acetyl, 2',2',2'-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl) and arylalkyl (e.g. benzyl), which may be removed by hydrolysis (e.g. using an acid such as hydrochloric acid) or reductively (e.g. hydrogenolysis of a benzyl group or reductive
15 removal of a 2',2',2'-trichloroethoxycarbonyl group using zinc in acetic acid) as appropriate. Other suitable amine protecting groups include trifluoroacetyl (-COCF₃) which may be removed by base catalysed hydrolysis or a solid phase resin bound benzyl group, such as a Merrifield resin bound 2,6-dimethoxybenzyl group (Ellman linker), which may be removed by acid catalysed hydrolysis, for example with trifluoroacetic acid. A
20 further amine protecting group includes methyl which may be removed using standard methods for *N*-dealkylation (e.g. 1-chloroethyl chloroformate under basic conditions followed by treatment with methanol).

Process (c) may be performed using conventional interconversion procedures such as
25 epimerisation, oxidation, reduction, reductive alkylation, alkylation, nucleophilic or electrophilic aromatic substitution, ester hydrolysis or amide bond formation. For example, *N*-dealkylation of a compound of formula (I) wherein R¹ represents an alkyl group to give a compound of formula (I) wherein R¹ represents hydrogen. It will be appreciated that such interconversion may be interconversion of protected derivatives of
30 formula (I) which may subsequently be deprotected following interconversion.

In addition, process (c) may comprise, for example, reacting a compound of formula (I), wherein R¹ represents hydrogen, with an aldehyde or ketone in the presence of a
reducing agent in order to generate a compound of formula (I) where R¹ represents C₁₋₆
35 alkyl. This may be performed using a hydride donor agent such as sodium

cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride or a resin bound form of cyanoborohydride in an alcoholic solvent such as ethanol and in the presence of an acid such as acetic acid, or under conditions of catalytic hydrogenation. Alternatively, such a transformation may be carried out by reacting a compound of formula (I), wherein R^1 represents hydrogen, with a compound of formula R^1-L , wherein R^1 is as defined above and L represents a leaving group such as a halogen atom (e.g. bromine or iodine) or methylsulfonyloxy group, optionally in the presence of a suitable base such as potassium carbonate or triethylamine using an appropriate solvent such as *N,N*-dimethylformamide or a C_{1-4} alcohol.

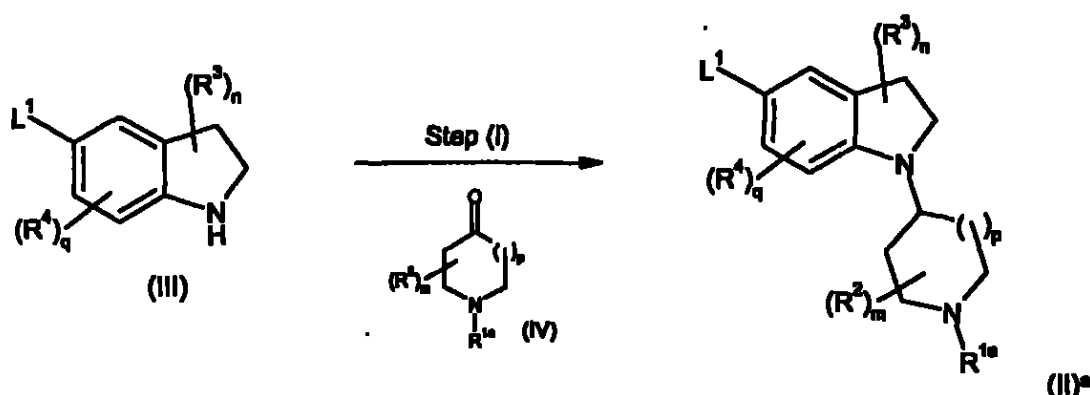
10

Process (d) may comprise, for example, reacting a compound of formula (II) with a metallating agent such as *sec*- or *tert*-butyl lithium in a suitable solvent such as tetrahydrofuran to form an anion which can be reacted with an appropriate electrophile such as an arylsulfonyl fluoride to form a compound of formula (I). Arylsulfonyl fluorides may be conveniently prepared by the reaction of the corresponding arylsulfonyl chloride with a source of fluoride such as calcium and/or potassium fluoride in a suitable solvent such as acetonitrile, optionally in the presence of water or a crown ether.

15

20

Compounds of formula (II) wherein --- represents a single bond may be prepared in accordance with the following scheme:



wherein R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , m, n, p, q and L^1 are as defined above.

Step (I) may typically be effected using a reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride in a suitable solvent such as ethanol or 1,2-dichloroethane.

25

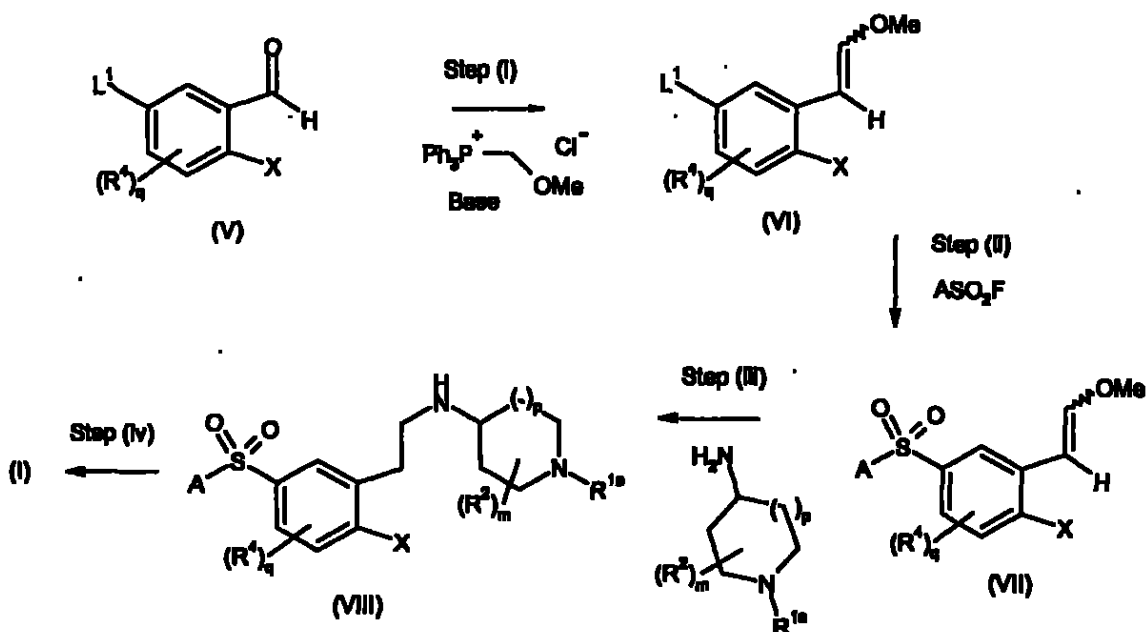
19

Compounds of formula (II) in which --- represents a double bond may be prepared from compounds of formula (II)^a above by reaction with a suitable oxidising agent such as dichlorodicyano-1,4-benzoquinone in a suitable solvent such as tetrahydrofuran.

- 5 Compounds of formula (III) and (IV) are known in the literature or can be prepared by analogous methods.

Alternatively compounds of formula (I) wherein --- represents a single bond may be prepared in accordance with the following scheme:

10



wherein A, R^{1a}, R², R³, R⁴, m, n, p, q and L¹ are as defined above and X is a suitable leaving group such as a halogen, for example fluorine, or an O-trifluoromethanesulfonate.

15

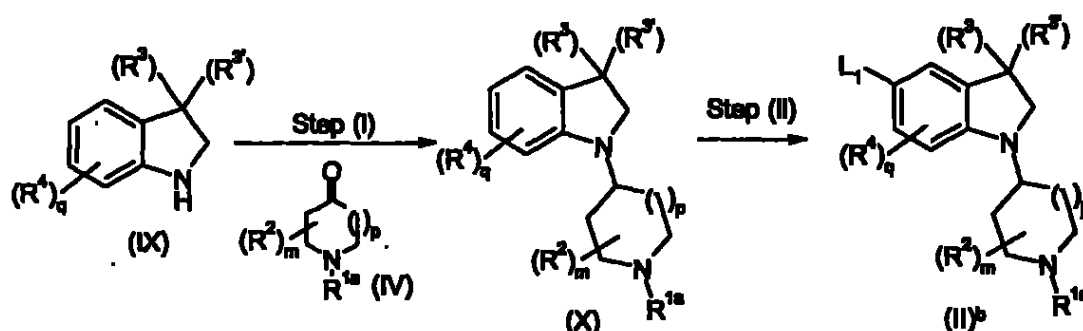
Step (i) may typically be effected using a Wittig agent such as [(methyloxy)methyl](triphenyl)phosphonium chloride in the presence of a suitable base such as 2-tert-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine, which may conveniently be in a polymer bound form, in a solvent such as acetonitrile.

20 Step (ii) can be effected by the metallation of (VI) using for example *tert*-butyllithium in a solvent such as tetrahydrofuran followed by reaction with a sulfonyl electrophile such as phenylsulfonyl fluoride. Step (iii) comprises the hydrolysis of the vinyl ether of (VII) using

20

a suitable acid, such as formic acid, followed by reductive amination of the intermediate aldehyde with an appropriate amine such as 4-amino-1-Boc-piperidine in the presence of a suitable reducing agent, for example sodium triacetoxyborohydride, in an appropriate solvent such as 1,2-dichloroethane and in the presence of an acid catalyst such as acetic acid. Step (iv) can typically be effected by heating compound (VIII), optionally in the presence of a suitable organic or inorganic base, in a suitable solvent such as DMSO, or may be achieved using palladium catalysis in the presence of a suitable ligand.

In the case of compounds of formula (I) wherein --- represents a single bond, n represents 2, and R^3 and R^3' represent a 3,3-dialkyl substitution of the indoline ring, an additional alternative process is indicated in the following scheme:

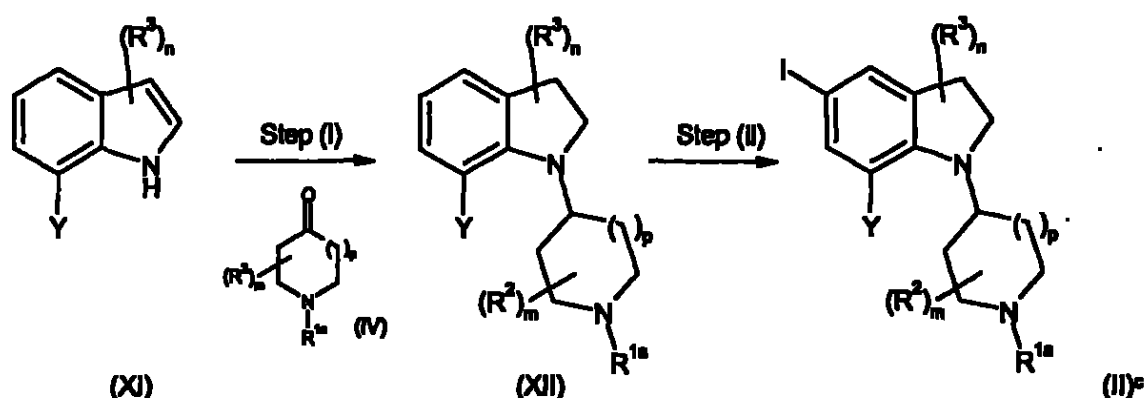


wherein R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , m, n, p, q and L_1 are as defined above and R^{3a} is defined as for R^3 but need not be identical to R^3 , and compounds of formula (II)^b are embodiments of formula (II).

Step (I) typically comprises the reaction of a compound of formula (IX), such as 3,3-dimethylindoline with an appropriate ketone such as N-Boc-piperidin-4-one in the presence of an appropriate reducing agent such as sodium cyanoborohydride in an appropriate solvent such as acetic acid. Step (II) comprises the introduction of a leaving group L_1 , for example iodine, using an electrophilic agent such as benzytrimethylammonium dichloriodate in a suitable solvent mixture such as dichloromethane and methanol and in the presence of an appropriate base such as calcium carbonate.

An alternative procedure for the preparation of compounds of formula (II) in which R^4 is a halogen (Y) is shown in the following scheme:

21



- Step (I) typically comprises the reaction of a compound of formula (XI) such as 7-fluorindole with a suitable ketone such as N-Boc-piperidin-4-one in the presence of a reducing agent, for example sodium cyanoborohydride and in a suitable solvent such as acetic acid to form (XII). Step (II) comprises the reaction of (XII) with an electrophilic halogenating agent such as N-iodosuccinimide in an appropriate solvent such as Dimethylformamide to give a compound of formula (II)^o
- 10 Indolyl compounds of formula (I) in which R³ = 3-alkyl may be prepared by the reaction of the corresponding compounds in which R³ = H and R^{1a} is a protecting group such as Boc with a suitable electrophile such as Eschenmoser's salt, followed by hydrogenation and deprotection and further elaboration of group R^{1a} as specified earlier.
- 15 Pharmaceutically acceptable salts may be prepared conventionally by reaction with the appropriate acid or acid derivative.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts have affinity for the 5-HT₂ receptor and are believed to be of potential use in the treatment of certain CNS disorders such as anxiety, depression, epilepsy, obsessive compulsive disorders, migraine, cognitive memory disorders (e.g. Alzheimer's disease, age related cognitive decline, mild cognitive impairment and vascular dementia), Parkinson's Disease, ADHD (Attention Deficit Disorder/Hyperactivity Syndrome), sleep disorders (including disturbances of Circadian rhythm), feeding disorders such as anorexia and bulimia, panic attacks, withdrawal from drug abuse such as cocaine, ethanol, nicotine and benzodiazepines, schizophrenia (in particular cognitive deficits of schizophrenia), stroke and also disorders associated with spinal trauma and/or head injury such as hydrocephalus. Compounds of the invention are also expected to be of use in the

treatment of certain GI (gastrointestinal) disorders such as IBS (Irritable Bowel Syndrome). Compounds of the invention are also expected to be of use in the treatment of obesity.

- 5 Thus the invention also provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a therapeutic substance, in particular in the treatment or prophylaxis of the above disorders. In particular the invention provides for a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of depression, anxiety, Alzheimer's disease, age related cognitive decline, 10 ADHD, obesity, mild cognitive impairment, schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia and stroke.

- The invention further provides a method of treatment or prophylaxis of the above disorders, in mammals including humans, which comprises administering to the sufferer 15 a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- In another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in 20 the treatment or prophylaxis of the above disorders.

- 5-HT₂ antagonists have the potential to be capable of increasing basal and learning-induced polysialylated neuron cell frequency in brain regions such as the rat medial temporal lobe and associated hippocampus, as described in WO 03/066056. Thus, 25 according to a further aspect of the present invention, we provide a method of promoting neuronal growth within the central nervous system of a mammal which comprises the step of administering a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 30 In order to use the compounds of formula (I) in therapy, they will normally be formulated into a pharmaceutical composition in accordance with standard pharmaceutical practice. The present invention also provides a pharmaceutical composition, which comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

35

23

A pharmaceutical composition of the invention, which may be prepared by admixture, suitably at ambient temperature and atmospheric pressure, is usually adapted for oral, parenteral or rectal administration and, as such, may be in the form of tablets, capsules, oral liquid preparations, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, injectable
5 or infusible solutions or suspensions or suppositories. Orally administrable compositions are generally preferred.

Tablets and capsules for oral administration may be in unit dose form, and may contain conventional excipients, such as binding agents, fillers, tableting lubricants, disintegrants
10 and acceptable wetting agents. The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice.

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspension, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be in the form of a dry product for
15 reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, emulsifying agents, non-aqueous vehicles (which may include edible oils), preservatives, and, if desired, conventional flavourings or colourants.

20 For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salt thereof and a sterile vehicle. The compound, depending on the vehicle and concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions, the compound can be dissolved for injection and filter sterilised before filling into a suitable vial or ampoule and sealing.
25 Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, preservatives and buffering agents are dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilization cannot be
30 accomplished by filtration. The compound can be sterilised by exposure to ethylene oxide before suspension in a sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

The composition may contain from 0.1% to 99% by weight, more particularly from 10 to
35 60% by weight, of the active material, depending on the method of administration.

The dose of the compound used in the treatment of the aforementioned disorders will vary in the usual way with the seriousness of the disorders, the weight of the sufferer, and other similar factors. However, as a general guide suitable unit doses may be 0.05 to 1000 mg, more suitably 0.05 to 200 mg, for example 20 to 40 mg; and such unit doses will preferably be administered once a day, although administration more than once a day may be required; and such therapy may extend for a number of weeks or months.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The following Descriptions and Examples illustrate the preparation of compounds of the invention.

Description 1

1,1-Dimethylethyl 4-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D1)

20 Case (I)

A solution of 5-bromoindoline (2.65 g, 13.4 mmol) in glacial acetic acid (30 ml) was treated with 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (2.93 g, 14.7 mmol), maintaining the temperature below 30 °C. This solution was treated by portionwise addition of sodium triacetoxymethylborohydride (4.25 g, 20 mmol) maintaining the temperature below 35 °C. The mixture was then stirred at ambient temperature for one hour, poured into a mixture of ethyl acetate (200 ml) and water (100 ml), and neutralised to pH ~8 by dropwise addition of 6M NaOH solution, while maintaining the temperature below 35 °C. The organic phase was separated and the aqueous phase washed with ethyl acetate (50 ml). The combined organic phases were dried over magnesium sulphate, concentrated *in vacuo* and purified by chromatography on silica gel, eluting with an increasing proportion of ethyl acetate in hexane. This afforded 1,1-dimethylethyl 4-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D1) as a pale yellow oil (4.5 g, 90%): ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.47 (9H, s), 1.53 (2H, ddd), 1.76 (2H, br.d), 2.76 (2H, br.t), 2.93 (2H, t), 3.35 (2H, t), 3.44 (1H, tt), 4.24 (2H, br.d), 6.26 (1H, s), 7.11 (1H, d), 7.12 (1H, s)

35 Case (II)

5-Bromoindoline (16.51 g, 83.4 mmol) was dissolved in AcOH (300 ml) in a 3-necked RB flask under argon. 1,1-Dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (20.34 g, 100 mmol) was added at once and the mixture was allowed to stir for 3-5 minutes after which NaBH(OAc)₃ (27.9 g, 125 mmol) was added portionwise. After 1 hour at room temperature the volume was reduced under reduced pressure to almost completion and the residue was redissolved in EtOAc (300 ml), washed with sat. NaHCO₃ (3 x 300 ml), brine (300 ml) and dried over MgSO₄. This solution was filtered and concentrated to afford 35g of crude material that was subsequently purified by flash chromatography (Blotage 75+M cartridge) with a gradient of EtOAc (0-30%) in hexane. The 1,1-dimethylethyl 4-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D1) was isolated with 96% yield (30.5 g), consistent spectroscopically with that prepared in Case (I).

Description 2

15 1,1-Dimethylethyl 4-(5-bromo-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D2)
1,1-Dimethylethyl 4-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D1) (2.0 g, 5.2 mmol) was dissolved in THF (20 ml) and cooled to 0 °C. To this solution was added dropwise a solution of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (1.13 g, 5.7 mmol) in THF (10 ml) maintaining the temperature <10 °C. The mixture turned black and was stirred at <10 °C for 1 hour. Ethyl acetate (80 ml) was added, the mixture washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (4 x 50 ml), brine (50 ml), dried over magnesium sulfate and concentrated to a brown oil. This was purified using silica gel chromatography, eluting with an increasing proportion of ethyl acetate in pentane, to afford 1,1-dimethylethyl 4-(5-bromo-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D2) as a white solid (1.8 g, 91%):
25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 1.88 (2H, ddd), 2.06 (2H, d), 2.91 (2H, br.t), 4.28-4.35 (3H, m), 6.46 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.23-7.29 (2H, m), 7.75 (1H, d); MS: m/z (M+H)⁺ 379, 381; C₁₈H₂₃BrN₂O₂ requires: 378, 380

30 Description 3

Case (I)

1,1-Dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D3)
A mixture of 1,1-dimethylethyl 4-(5-bromo-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D2) (4.0 g, 11.7 mmol), sodium phenylsulfinate (5.0 g 35 mmol), copper (I) iodide (220 mg, 1.2 mmol), N,N'-dimethyl-ethylenediamine (0.25 ml, 2.3 mmol) and potassium carbonate

(3.2 g, 23 mmol) was suspended in dimethyl sulfoxide (20 ml) and heated to 100 °C under an argon atmosphere for 18 hours. The mixture was cooled, dichloromethane (200 ml) added and water (100 ml) introduced. The organic phase was separated, dried over magnesium sulfate, evaporated, and the residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with an increasing proportion of ethyl acetate in pentane to afford 1,1-dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D3) (1.6 g, 31%) as a white solid:

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 1.87 (2H, ddd), 2.02 (2H, br.d), 2.91 (2H, br.t), 4.31-4.43 (3H, m), 6.66 (1H, d), 7.29 (1H, d), 4.41-7.48 (4H, m), 7.75 (1H, dd), 7.49-7.79 (2H, m), 8.3 (1H, d).

Case (II)

A solution of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (342 mg, 1.5 mmol) in THF (2 ml) was added dropwise to a stirred solution of 1,1-dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D4) (434 mg, 0.983 mmol) in THF (13 ml) at 0°C under argon. The reaction solution was stirred at 0°C for 2h followed by 3h at RT. It was then concentrated and partitioned between EtOAc and dilute aqueous NaHCO₃ solution. The organic layer was separated and washed with dilute aqueous NaHCO₃ solution (x 1) and brine (x 1) before being dried over MgSO₄. It was filtered and evaporated to afford the crude product (457 mg). This was purified on silica (20 g) eluting with 40% EtOAc in hexane to give the pure title compound (414 mg, 94%); consistent spectroscopically with the material produced in Case (I).

Description 4

1,1-Dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D4)

Case (I)

A mixture of 1,1-dimethylethyl 4-(5-bromo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D1) (0.7 g, 1.8 mmol), sodium phenylsulfinate (0.9 g, 5.5 mmol), copper (I) iodide (35 mg, 0.18 mmol), *N,N'*-dimethyl-ethylenediamine (0.04 ml, 0.36 mmol), and potassium carbonate (0.5 g, 3.6 mmol) was suspended in dimethyl sulfoxide (20 ml) and heated under an argon atmosphere to 100 °C for 18 hours. The mixture was cooled, dichloromethane (50 ml) added and water (25 ml) introduced. The organic phase was separated, dried over magnesium sulfate, evaporated, and the residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with an increasing proportion of ethyl acetate in

27

pentane to afford 1,1-dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D4), as a white solid (238 mg, 28%):

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 1.58 (2H, dt), 1.74 (2H, br.d), 2.77 (2H, br.t), 2.98 (2H, t), 3.50 (3H, t), 4.24 (2H, br.d), 6.40 (1H, d), 7.41-7.53 (4H, m), 7.66 (1H, dd), 7.90 (2H, dd);

5 MS: m/z (M+H)⁺ 443; C₂₄H₃₀SN₂O₄ requires: 442.

Case (II)

In an oven dried 500ml 3-necked RB flask equipped with a temperature probe and a 50 ml dropping funnel was placed 1,1-dimethylethyl 4-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D1) (10 g, 26.3 mmol) under argon and it was then dissolved in
10 dry THF (130 ml). This solution was cooled to -78°C and *tert*-butyllithium (35 ml, 52.5 mmol, 2eq, 1.5M in pentane) was added dropwise (keeping the temperature below -60 °C). After the addition was complete the bright yellow solution was stirred at -70 °C for 5 minutes and then a solution of benzenesulfonylfluoride (8.32 g, 39.45 mmol) in dry THF
15 (30 ml) was added over a period of 15 minutes. The resulting brown solution was stirred at -70 °C for 15 minutes and then it was allowed to warm to room temperature. After 1 hour it was quenched with sat. NH₄Cl, extracted with EtOAc, the organics washed with brine and dried over MgSO₄. The crude material (14.5 g) was purified by flash chromatography (Blotage 75+S cartridge) with a gradient of EtOAc in Hexane to afford
20 1,1-dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D4) in 56% yield (6.5 g), consistent spectroscopically with that prepared in Case (I).

Description 5

3,3-Dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole (D5)

25 To a solution of 3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indole (500 mg, 3.4 mmol) in acetic acid (5 ml) under an argon atmosphere was added 1-methyl-4-piperidinone (423 mg, 3.74 mmol) and after 5 minutes NaBH(OAc)₃ (1.08 g, 5.1 mmol) was added in one portion. After 0.5 hours the mixture was diluted with water, basified with NaOH (pellets) until pH ca. 10 and extracted with Et₂O. The organic phase was separated and dried over MgSO₄. The
30 solution was filtered and concentrated to afford 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole (D5) in 94% yield (780 mg).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.27 (6H, s), 1.74 (4H, m), 2.04 (2H, dt), 2.30 (3H, s), 2.95 (2H, d), 3.13 (2H, s), 3.35 (1H, m), 6.40 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.63 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.6 Hz).

35 MS: m/z (M+H)⁺ 245, C₁₈H₂₄N₂ requires 244.

Description 6**1,1-Dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6)**

5 5-iodoindole (12.15 g, 0.05 mol) in glacial acetic acid (150 ml) at RT was treated portionwise with sodium cyanoborohydride (9.42 g, 0.15 mol) over 10 minutes. The resulting solution was allowed to stir at RT for 1hr. and it was then evaporated to near dryness (caution: evaporation to complete dryness causes rapid exothermic decomposition). The residue was diluted with EtOAc and washed with aqueous potassium carbonate solution and brine. Glacial acetic acid (50 ml) was added to the
10 solution which was then dried (MgSO_4), filtered and evaporated to near dryness to leave the crude 5-iodoindoline solution. Further glacial acetic acid (120 ml) was then added followed by 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (11.94 g, 0.06 mol). Sodium triacetoxyborohydride (15.94 g, 0.075 mol) was then added portionwise over 10 minutes and the reaction solution was stirred at RT for 1hr. Further 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-
15 piperidinecarboxylate (2.99 g, 0.015 mol) and sodium triacetoxyborohydride (5.3 g, 0.084 mol) were added and stirring continued for a further hour. The solution was then evaporated to near dryness and partitioned between EtOAc and aqueous potassium carbonate solution. The organic layer was separated and washed with aqueous potassium carbonate solution and brine. It was dried (MgSO_4), filtered and evaporated to
20 leave the crude product. This was purified on silica eluting with hexane/ EtOAc (9:1) to afford 1,1-dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) as a white solid (15.20 g, 71%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.93 (2H, t J = 8.6 Hz), 3.35 (2H, t J = 8.6 Hz), 3.44 (1H, m), 6.19 (1H, d J = 8.8 Hz) and 7.30 (2H, m).

25 MS (electrospray): m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 429; $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{O}_2$ requires $\text{M} = 428$.

Description 7**5-Bromo-1-(octahydro-7-indoliziny)-2,3-dihydro-1H-indole (D7)**

To a solution of 5-bromoindoline (300 mg, 1.52 mmol) in acetic acid (3 ml) was added
30 hexahydro-7(1H)-indolizine (232 mg, 1.67 mmol) (prepared in a similar manner to *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1986, 447-453) and after 5 minutes $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (480 mg, 2.28 mmol) was added portionwise. The mixture was left stirring at room temperature under argon and after 4 hours it was concentrated under reduced pressure, dissolved in dichloromethane and treated with a 5% K_2CO_3 . the organic layer was separated, washed
35 with brine and dried over MgSO_4 . The crude material (447 mg) was purified by flash

chromatography (Biotage, 20 g column) with a gradient of MeOH in dichloromethane to give 5-bromo-1-(octahydro-7-indoliziny)-2,3-dihydro-1H-indole (D7) in 56% yield.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.48 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.85 (3H, m), 2.19 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.90 (3H, m), 3.02 (1H, m), 3.5 (3H, m), 6.27 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.11 (2H, m).

Description 8

5-Iodo-3,3-dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole (D8)

3,3-Dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole (D5) (775 mg, 3.18 mmol) was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂/MeOH (42 ml/16 ml) and CaCO₃ (414 mg, 4.13 mmol) and benzyltrimethylammonium dichloriodate (95%) (1.16 g, 3.18 mmol) were added and the mixture was stirred at RT under argon. The reaction was followed by TLC/LC-MS. After 1 hour the excess CaCO₃ was filtered through celite, the solvent was evaporated under reduced pressure, the product redissolved in dichloromethane and washed with sodium thiosulphate (10 g, 10% w/v). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to afford a yellow solid 5-Iodo-3,3-dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole (D8) in quantitative yield (1.2 g).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.25 (6H, s), 1.94 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.75 (2H, m), 3.17 (2H, s), 3.52 (3H, m), 6.15 (1H, d, J=8.25 Hz), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.25 Hz). MS: m/z (M+H)⁺ 371, C₁₆H₂₃IN₂ requires 370.

Description 9

1,1-Dimethylethyl 4-(7-fluoro-2,3-dihydro-1H-Indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D9)

Prepared from 7-fluoro-1H-Indole and 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate in a similar manner to Description 6 with the addition that an extra 1.0 equivalents of sodium cyanoborohydride was added during the first reduction. 1,1-Dimethylethyl 4-(7-fluoro-2,3-dihydro-1H-Indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D9) was obtained as a colourless oil (39%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.44 (9H, s), 1.57 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=8.6Hz), 3.35 (2H, t, J=8.6Hz), 3.95 (1H, m), 4.22 (2H, m), 6.60 (1H, m), 6.75-6.91 (2H, m). MS: m/z (M-ⁱBu+H)⁺ 265, C₁₆H₂₅FN₂O₂ requires 320.

Description 10

1,1-Dimethylethyl 3-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-pyrrolidinecarboxylate (D10)

Prepared from 5-iodo-1H-indole and 1,1-dimethylethyl 3-oxo-1-pyrrolidinecarboxylate in a similar manner to Description 6. 1,1-Dimethylethyl 3-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-pyrrolidinecarboxylate was obtained as a yellow oil (D10) (51%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.98-2.15 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=8.2Hz), 3.28-3.67 (6H, m), 4.08 (1H, m), 6.26 (1H, d, J=4.2Hz), 7.32 (2H, m). MS: m/z (M⁺-Bu+H)⁺ 359, C₁₇H₂₃IN₂O₂ requires 414.

10 Description 11

1,1-Dimethylethyl 4-(7-fluoro-5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D11)

A solution of 1,1-dimethylethyl 4-(7-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D9) (1.09 g, 3.40 mmol, 1.0 equivalents) and N-iodosuccinimide (0.919 g, 4.08 mmol, 1.2 equivalents) in dry dimethylformamide (33 ml) was stirred under argon in the dark for 4h. At this point additional N-iodosuccinimide (230 mg, 1.02 mmol, 0.3 equivalents) was added and the solution stirred for a further 1h. The dimethylformamide was then evaporated and the resulting green oil partitioned between ethyl acetate (100 ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate (75 ml). The organic phase was separated, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (50 ml) and then brine (50 ml), dried with magnesium sulphate, filtered, and evaporated to dryness. The resulting brown oil (1.72 g) was purified on silica eluting with pentane and ethyl acetate (0 to 90%). The appropriate fractions were combined and evaporated to dryness, producing a yellow oil (594 mg), which was then purified by mass directed preparative HPLC. 1,1-Dimethylethyl 4-(7-fluoro-5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D11) was obtained as a colourless oil (228 mg, 19%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.53 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=8.6Hz), 3.36 (2H, t, J=8.6Hz), 3.88 (1H, m), 4.15 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m). MS: m/z (M⁺-Bu+H)⁺ 391, C₁₈H₂₄FIN₂O₂ requires 446.

30

Description 12

1,1-Dimethylethyl 4-(7-chloro-5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D12)

A solution of 1,1-dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) (1.00 g, 2.34 mmol, 1.0 equivalents), and N-chlorosuccinimide

(0.374 g, 2.80 mmol, 1.2 equivalents) in dry dimethylformamide (30 ml) was stirred under argon in the dark for 4h. The dimethylformamide was then evaporated and the resulting green oil partitioned between ethyl acetate (50 ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate (50ml). The organic phase was separated, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (20 ml) and then brine (20 ml), dried with magnesium sulphate, filtered, and evaporated to dryness. The resulting green foam (1.18 g) was purified using mass directed preparative HPLC. 1,1-Dimethylethyl 4-(7-chloro-5-iodo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D12) was obtained as a green oil (525 mg, 49%).

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=8.6Hz), 3.42 (2H, t, J=8.6Hz), 4.21 (2H, m), 4.45 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.28, 1H, m). MS: m/z (M+H)⁺ 463 & 465, C₁₈H₂₄ClIN₂O₂ requires 462 & 464.

Description 13

- 15 **1,1-Dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)hexahydro-1*H*-azepine-1-carboxylate (D13)**

Prepared from 5-iodo-1*H*-indole and 1,1-dimethylethyl 4-oxohexahydro-1*H*-azepine-1-carboxylate in a similar manner to description Description 6. 1,1-Dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)hexahydro-1*H*-azepine-1-carboxylate (D13) was

- 20 obtained as a yellow oil (62%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.50 (9H, s), 1.50-1.99 (6H, m), 2.90 (2H, m), 3.22-4.15 (7H, m), 6.15 (1H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.31 (2H, m). MS: m/z (M-Bu+H)⁺ 387, C₁₈H₂₇IN₂O₂ requires 442.

Description 14

- 25 **4-Fluorobenzenesulfonyl fluoride (D14)**

4-Fluorobenzenesulfonyl chloride (1.46 g, 7.5 mmol, 1.0 equivalents), potassium fluoride (2.18 g, 37.5 mmol, 5 equivalents) and 18 crown 6 (50 mg) were stirred in acetonitrile (15ml), at room temperature, under argon, for 5h. Saturated aqueous sodium bicarbonate (50 ml) was added and then the mixture was extracted with ethyl acetate (2x50ml). The organic extracts were combined, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (25ml), dried with magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. 4-Fluorobenzenesulfonyl fluoride (D14) was obtained as a yellow oil (1.25, 94%).

- 30 ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 117.3 (d, J = 30Hz), 129.0 (m), 131.6 (d, J = 10Hz), 166.9 (d, J=260Hz).

35

Description 15**3-Fluorobenzenesulfonyl fluoride (D15)**

3-Fluorobenzenesulfonyl chloride (2.92 g, 15 mmol, 1 equivalent), potassium fluoride (4.36 g, 75 mmol, 5 equivalents) and water (1 drop) were stirred in acetonitrile (60ml), at
5 room temperature, under argon, for 16h. The mixture was filtered, evaporated to dryness and the oily residues partitioned between ethyl acetate (20 ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate (20ml). The organic phase was separated washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (20 ml) and then brine (20ml), dried with
10 magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. 3-Fluorobenzenesulfonyl fluoride (D15) was obtained as a yellow oil (2.24 g, 84%).
¹³C-NMR (CDCl₃): δ 115.9 (d, J=20Hz), 123.1 (d, J=30Hz), 124.4 (d, J=10Hz), 131.7 (d, J=10Hz), 134.7 (m), 162.4 (d, J=250Hz).

Description 16**2-Cyanobenzenesulfonyl fluoride (D16)**

See Table 1.

Description 17**3-Cyanobenzenesulfonyl fluoride (D17)**

20 See Table 1.

Description 18**3,4-Difluorobenzenesulfonyl fluoride (D18)**

See Table 1.

25

Description 19**2,5-Difluorobenzenesulfonyl fluoride (D19)**

See Table 1.

30

Description 20**2-Methylbenzenesulfonyl fluoride (D20)**

See Table 1.

Description 21

35

3-Methylbenzenesulfonyl fluoride (D21)

See Table 1.

Description 22

4-Methylbenzenesulfonyl fluoride (D22)

5 See Table 1.

Description 23

1,3,5-Trimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl fluoride (D23)

See Table 1.

10

Description 24

2,4-Dimethyl-1,3-thiazole-5-sulfonyl fluoride (D24)

See Table 1.

15

Description 25

3-(Methyloxy)benzenesulfonyl fluoride (D25)

See Table 1.

Description 26

20

1) 1,1-Dimethylethyl 4-methyl-4-([[(phenylmethyl)oxy]carbonyl]amino)-1-piperidinecarboxylate (D26)

To a solution of 1-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl-4-methyl-4-piperidinecarboxylic acid (1.02 g, 4.2 mmol), benzyl alcohol (0.91 g, 8.4 mmol) and triethylamine (0.47 g, 4.6 mmol) in toluene (10 ml) at RT was added diphenyl phosphoryl azide (1.27g, 4.6 mmol).

25

The solution was stirred at RT for 0.25h and then heated to 90°C for 2h. After cooling to RT the solution was diluted with EtOAc and washed with dil. HCl soln., dil. NaHCO₃ soln. and brine. It was dried, filtered and evaporated to leave a colourless oil (1.74 g), which was purified on silica eluting with 0-15% EtOAc in hexane to afford 1,1-dimethylethyl 4-methyl-4-([[(phenylmethyl)oxy]carbonyl]amino)-1-piperidinecarboxylate (D26), the title compound (596 mg).

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.54 (2H, m partially obscured by water), 1.95 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.62 (2H, br. m), 4.59 (1H, br.s), 5.06 (2H, s), and 7.45 (5H, m).

35

Description 27

4-Bromo-1-fluoro-2-[2-(methoxy)ethenyl]benzene (D27)

- A suspension of 5-bromo-2-fluorobenzaldehyde (3.2 g, 15 mmol) and [(methoxy)methyl](triphenyl)phosphonium chloride (8.5 g, 25 mmol), in 1,2-dichloroethane (50 ml), was treated with 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine on polystyrene (12.5 g, approximately 25 mmol base equiv. by loading) and warmed to 75°C for two hours. The mixture was cooled to 50°C and stirred for a further 12 hours then warmed to 80°C for 3 hours. The mixture was cooled, filtered and evaporated. The residue was dissolved in diethyl ether (50 ml), filtered and the ether evaporated to leave a residue which was subjected to purification by flash chromatography (Biotage FM2: 70g silica column, eluting with 100% pentane to 100% dichloromethane), to obtain 4-bromo-1-fluoro-2-[2-(methoxy)ethenyl]benzene (D27) as an approximately 1:1x mixture of E and Z isomers, as a colourless wax, 1.2g.
- E-isomer ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.71, (3H, s), 5.76 (1H, d, J = 13.2 Hz), 6.88 (1H, dd), 7.14 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.16-7.19 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 2.4Hz, J = 6.8Hz),
- Z-isomer ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.82 (3H, s), 5.39 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.86 (1H, dd), 7.17-7.22 (1H, m), 8.17 (1H, dd, J = 2.4, 6.8 Hz).

Description 28**4-Fluoro-3-[2-(methoxy)ethenyl]phenyl phenyl sulfone (D28)**

- A solution of 4-bromo-1-fluoro-2-[(E)-2-(methoxy)ethenyl]benzene (D27), (1.15 g, 5 mmol), in THF (10 ml) was cooled to -78°C under argon. A solution of *tert*-butyl lithium (1.5 M in pentane, 6.67 ml, 10 mmol) was added followed after five minutes by a solution of phenylsulfonyl fluoride (1.2 g, 7.5 mmol) in THF (5 ml). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes then quenched by the addition of satd. aq. ammonium chloride solution (1 ml). The mixture was warmed to room temperature, evaporated and the residue subjected to purification by flash chromatography (eluting with 100% pentane to 100% ethyl acetate using Biotage flash silica), to obtain 4-fluoro-3-[2-(methoxy)ethenyl]phenyl phenyl sulfone (D28), as a clear oil approximately, 1.05 g (72%), approx 92% pure by LCMS.
- (ES): m/z (M+H)⁺ 293; C₁₅H₁₃FO₃S requires M = 292.

Description 29**1,1-Dimethylethyl 4-amino-4-methyl-1-piperidinecarboxylate (D29)**

- 1,1-Dimethylethyl 4-methyl-4-([(phenylmethyl)oxy]carbonyl)amino-1-piperidinecarboxylate (D26) (596 mg, 1.71 mmol) in ethanol (12 ml) was hydrogenated

25

over 10% palladium on carbon (200mg; 50% water) at ambient temperature and pressure for 42h. The catalyst was filtered and the filtrate evaporated to dryness to afford 1,1-dimethylethyl 4-amino-4-methyl-1-piperidinecarboxylate (D29) as a white foam. This was used in the next step without purification.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.59 (2H, m), 1.72 (2, m), 3.37 (2H, m), 3.57 (2H, m) and 7.15-7.40 (5H, m).

Description 30

- 10 **1,1-Dimethylethyl 4-({2-[2-fluoro-5-(phenylsulfonyl)phenyl]ethyl}amino)-4-methyl-1-piperidinecarboxylate (D30)**

- A solution of crude 4-fluoro-3-[2-(methoxy)ethenyl]phenyl phenyl sulfone (D28) (300 mg, approx 1.05 mmol) was dissolved in formic acid (98%, 3 ml) and stood at RT for 16 hours, 1,2-dichloroethane (30 ml) was added and the mixture washed with saturated aqueous sodium acetate (10 ml). The DCE phase was separated and treated with acetic acid (3 drops, ~50 mg), 1,1-dimethylethyl 4-amino-4-methyl-1-piperidinecarboxylate (D29) and sodium triacetoxyborohydride (2.1 mmol, 445 mg), and stirred at RT for 16 hours. The mixture was washed with satd. aq. sodium bicarbonate, dried (MgSO_4), filtered and evaporated and the residue purified by flash chromatography on Biotage aminated silica (eluting with hexane – ethyl acetate) followed by further purification on standard silica gel eluting with 0-2% methanol in dichloromethane to give 1,1-dimethylethyl 4-({2-[2-fluoro-5-(phenylsulfonyl)phenyl]ethyl}amino)-4-methyl-1-piperidinecarboxylate (D30) 223 mg.
- 15
- 20

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (3H, s), 1.38 (4H, m), 1.45 (9H, s), 2.78 (4H, br. s), 3.20 (2H, m), 3.37 (2H, m), 7.13 (1H, t, $J = 14.2$ Hz), 7.51 (3H, m) 7.80 (1H, m) and 7.91 (3H, m). MS (electrospray): m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 477; $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ requires $M = 476$.
- 25

Description 31

- 1,1-Dimethylethyl 4-methyl-4-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D31)**
- 30 1,1-Dimethylethyl 4-({2-[2-fluoro-5-(phenylsulfonyl)phenyl]ethyl}amino)-4-methyl-1-piperidinecarboxylate (D30) (142 mg, 0.30 mmol) in DMSO (5 ml) was heated at 110°C under argon for 3 days. The reaction solution was evaporated to dryness and the residue partitioned between EtOAc and dil. aq. K_2CO_3 soln. The organic phase was separated and washed with water and brine. It was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to afford the crude product as a yellow oil (141 mg). This was purified on silica eluting with
- 35

- hexane/EtOAc 3:1 to 2:1 to afford a mixture of the title compound and corresponding indole in a ratio of ~ 3:1. This (94 mg, 0.21 mmol) in DMF (5 ml) was treated with Eschenmoser's salt (20 mg, 0.11 mmol) and heated at 55°C under argon. After 2h more Eschenmoser's salt (60 mg, 0.33 mmol) was added and the temperature raised to 65°C.
- 5 After a further 2h the reaction solution was cooled and evaporated to dryness. The residue was partitioned between EtOAc and dil. aq. K_2CO_3 soln. The organic phase was separated and washed with water and brine. It was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford the crude product as a colourless oil. This was purified on silica eluting with hexane/EtOAc 3:1 to afford the pure title compound **1,1-Dimethylethyl 4-methyl-4-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D31)** (62 mg).
- ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.26 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.66 (2H, m partially obscured by water), 2.12 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.40 (2H, m), 3.50 (4H, m), 6.67 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (4H, m), 7.60 (1H, m) and 7.90 (2H, m). MS (electrospray): m/z ($M+H$) $^+$ 457;
- 15 $C_{28}H_{32}N_2O_4S$ requires $M = 456$.

Description 32

1,1-Dimethylethyl 3-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-pyrrolidinecarboxylate (D32)

- 20 Prepared from 1,1-dimethylethyl 3-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-pyrrolidinecarboxylate (D10) and sodium phenylsulfinate in a similar manner to Description 4 Case (I), heating at 110°C for 16h. **1,1-Dimethylethyl 3-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-pyrrolidinecarboxylate (D32)** was obtained as a white solid (92%).
- 25 ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.46 (9H, s), 2.04 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 3.40 (2H, m), 3.53 (4H, m), 4.15 (1H, m), 6.40 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.48 (4H, m), 7.68 (1H, m), 7.90 (2H, m). MS: m/z ($M-^iBu+H$) $^+$ 373, $C_{28}H_{32}N_2O_4S$ requires 429.

Description 33

- 30 **1,1-Dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]hexahydro-1H-azepine-1-carboxylate (D33)**

Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)hexahydro-1H-azepine-1-carboxylate (D13) and sodium phenylsulfinate in a similar manner to Description 4 (Case I), heating at 110°C for 16h. **1,1-Dimethylethyl 4-[5-**

(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]hexahydro-1*H*-azepine-1-carboxylate was obtained as a white solid (D33) (71%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.48 (9H, s), 1.58-1.94 (6H, m), 2.96 (2H, m), 3.21-3.66 (7H, m), 6.28 (1H, d, J=8.4Hz), 7.43-7.51 (4H, m), 7.85 (1H, m), 7.89 (2H, m), MS: m/z (M⁺Bu+H)⁺ 373, C₂₈H₃₂N₂O₄S requires 457.

Description 34

1,1-Dimethylethyl 4-[7-fluoro-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D34)

- 10 Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-(7-fluoro-5-iodo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D11) and sodium phenylsulfinate in a similar manner to Description 4, heating at 110°C for 16h. 1,1-Dimethylethyl 4-[7-fluoro-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D34) was obtained as a colourless oil (139 mg, 53%).

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.58 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.74 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=8.8Hz), 3.51 (2H, t, J=9.0Hz), 3.98 (1H, m), 4.13 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=1.6Hz), 7.40 (1H, dd, J=12Hz & 1.8Hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.90 (2H, m).
MS: m/z (M⁺Bu+H)⁺ 405, C₂₄H₂₈FN₂O₄S requires 461.

20 Description 35

1,1-Dimethylethyl 4-[7-chloro-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D35)

Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-(7-chloro-5-iodo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D12) and sodium phenylsulfinate in a similar manner to

- 25 Description 4 (Case I), heating at 110°C for 16h. 1,1-Dimethylethyl 4-[7-chloro-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D35) was obtained as a white solid (90%).

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.61 (2H, m), 1.75 (2H, d, J=11.6), 2.75 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=9.0Hz), 3.53 (2H, t, J=9.0Hz), 4.21 (2H, m), 4.65 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=2.0Hz), 7.47-7.61 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=2.0Hz), 7.90 (2H, m).
30 MS: m/z (M⁺Bu+H)⁺ 421 & 423, C₂₄H₂₈ClN₂O₄S requires 476 & 478.

Description 36

1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D36)

- 35

- Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) and 4-fluorobenzenesulfonyl fluoride (D14) using *n*-butyl lithium (1.5 equivalents), in a similar manner to Description 45. 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D36) was obtained as a yellow foam (48%).
- MS: m/z (M-^tBu+H)⁺ 405, C₂₄H₂₈FN₂O₄S requires 460.

Description 37

- 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(2-cyanophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D37)
- Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) and 2-cyanobenzenesulfonyl fluoride (D16) using *t*-butyl lithium (2 equivalents), in a similar manner to Description 28. 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(2-cyanophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D37) was purified by silica gel chromatography, then using mass directed preparative HPLC, and was obtained as a yellow oil (14%).
- MS: m/z (M-^tBu+H)⁺ 412, C₂₅H₂₈N₃O₄S requires 467.

Description 38

- 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(3-cyanophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D38)
- Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) and 3-cyanobenzenesulfonyl fluoride (D17) using *t*-butyl lithium (2 equivalents), in a similar manner to Description 28. 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(3-cyanophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D38) was purified on silica and then using mass-directed preparative HPLC and was obtained as a yellow oil (36%).
- MS: m/z (M-^tBu+H)⁺ 412, C₂₅H₂₈N₃O₄S requires 467.

30 Description 39

- 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D39)
- Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-{5-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D46) using 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (1.1 equivalents) in a similar manner to Description 2. An additional 0.5 equivalents of 2,3-

dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone was added during the reaction and the reaction stirred for a total of 18h. 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D39) was obtained as a yellow oil (95%).

MS: m/z ($M - ^i\text{Bu} + H$)⁺ 403, $C_{24}H_{27}FN_2O_4S$ requires 458.

5

Description 40

1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D40)

Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-{5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D45) using 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (1.5 equivalents) in a similar manner to Description 2. The reaction was stirred for a total of 18h. 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D40) was obtained as a yellow solid (62%).

MS: m/z ($M - ^i\text{Bu} + H$)⁺ 403, $C_{24}H_{27}FN_2O_4S$ requires 458.

15

Description 41

1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(3-(methyloxy)phenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D41)

In an oven dried 3-necked round bottomed flask 1,1-dimethylethyl 4-(5-bromo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D1) (400 mg, 1.05 mmol) was dissolved in dry THF (5 ml) and cooled to -78°C under argon atmosphere. *tert*-Butyllithium (1.5M in pentane, 1.4 ml, 2.1 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 10 minutes before a solution of 3-(Methyloxy)benzenesulfonyl fluoride (D25) (299 mg, 1.57 mmol) in dry THF (2 ml) was added. The reaction mixture was kept at -78 °C before being allowed to warm to room temperature. The reaction was monitored by LC-MS. After 1 hour the reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether; the organics were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to afford a yellow oil (550 mg). The crude was purified by flash chromatography (20g silica column) with a gradient of EtOAc in hexane to produce the desired product 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(3-(methyloxy)phenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D41) as a colourless oil (270 mg, 45%).

¹H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.46 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, bt), 3.00 (2H, t), 3.51 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.25 (2H, bd), 6.32 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 7.45 (4H, m), 7.65 (1H, dd).

35

Description 42

1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D42)

Prepared using a method analogous to Description 41 but using the sulfonyl fluoride (D24).

MS: m/z ($M+Na^+$)⁺ 500, $C_{22}H_{31}N_3O_4S_2$ requires 477.

Description 43

1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D43)

Prepared using a method analogous to Description 41 but using the sulfonyl fluoride (D23).

MS: m/z ($M+Na^+$)⁺ 497, $C_{24}H_{34}N_4O_4S$ requires 474.

15 Description 44

1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(2,5-difluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D44)

1,1-Dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) (1.5 g, 3.5 mmol) in dry THF (15 ml) was cooled to -78°C under argon and *tert*-BuLi (1.5M soln. in pentane; 4.7 ml, 7 mmol) was added dropwise. The resulting pale yellow solution was stirred at -78°C for 10 mins and then a solution of 2,5-difluorobenzenesulfonyl fluoride (D19) (1.03 g, 5.25 mmol) in dry THF (2 ml) was added dropwise. The reaction solution was stirred at -78°C for 0.5 h and then allowed to warm to RT over 1 h. Satd. aq. NH_4Cl soln. was added and the reaction was diluted with EtOAc. It was then washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to leave the crude product (1.9 g). This was purified on silica eluting with a gradient of 0-40% EtOAc in hexane to afford 1,1-dimethylethyl 4-{5-[(2,5-difluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D44) (1 g, 60%).

¹H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.47 (9H, s), 1.58 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, bt), 3.02 (2H, t), 3.54 (3H), 4.12 (2H, bs), 6.35 (1H, d), 7.06 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.75 (2H, m)

Description 45

A1

1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D45)

- 1,1-Dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) (858 mg, 2.0 mmol) in dry THF (10 ml) was cooled to -78°C under argon and n-BuLi (2.5M soln. in hexanes; 0.880 ml, 2.2 mmol) was added dropwise. The resulting pale yellow solution was stirred at -78°C for 15 mins and then a solution of 3-fluorobenzenesulfonyl fluoride (D15) (534 mg, 3.0 mmol) in dry THF (1ml) was added dropwise. The reaction solution was stirred at -78°C for 0.5h and then allowed to warm to RT over 1h. Satd. NH₄Cl soln. (2 ml) was added and the reaction was diluted with EtOAc. It was then washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to leave the crude product. This was purified on silica eluting with hexane/ EtOAc (4:1 to 2:1) to afford 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D45) (214 mg, 23%).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.00 (2H, t J = 8.6 Hz), 3.52 (3H, m), 4.24 (2H, br.m), 6.34 (1H, d J = 8.4 Hz) 7.19 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.57 (1H, m) and 7.68 (2H, m). MS (electrospray): m/z (M+H)⁺ 461; C₂₄H₂₉FN₂O₄S requires M = 460.

Description D46

- 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D46)
- 1,1-Dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) (858 mg, 1.53 mmol) in dry THF (8 ml) was cooled to -78°C under argon and sec-BuLi (1.4M soln. in cyclohexane; 1.31 ml, 1.84 mmol) was added dropwise. The resulting pale yellow solution was stirred at -78°C for 10 mins and then a solution of 2-fluorobenzenesulfonyl fluoride (D48) (422 mg, 2.37 mmol) in dry THF (2 ml) was added dropwise. The reaction solution was stirred at -78°C for 1h and then allowed to warm to RT over 1h. Satd. NH₄Cl soln. (2 ml) was added and the reaction was diluted with EtOAc. It was then washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to leave the crude product 1,1-dimethylethyl 4-{5-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D46). This was purified on silica eluting with hexane/ EtOAc (4:1 to 2:1) to afford the title compound (257 mg, 37%).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.00 (2H, t J = 8.6 Hz), 3.52 (3H, m), 4.24 (2H, br.m), 6.35 (1H, d J = 8.4 Hz) 7.06 (1H, m), 7.26 (1H,

m, partially obscured by CHCl_3 , 7.52 (2H, m), 7.72 (1H, m) and 8.04 (1H, m). MS (electrospray): m/z ($M+H$)⁺ 481; $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ requires $M = 480$.

Description 47

5 1,1-Dimethylethyl 4-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D47)

1,1-Dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) (842 mg, 1.5 mmol) in dry THF (8 ml) was cooled to -78°C under argon and *tert*-BuLi (1.5M soln. in pentane; 2.0 ml, 3.0 mmol) was added dropwise. The resulting pale yellow
10 solution was stirred at -78°C for 10 mins and then a solution of 3,5-difluorobenzenesulfonyl fluoride (D52) (441 mg, 2.25 mmol) in dry THF (2 ml) was added dropwise. The reaction solution was stirred at -78°C for 1.25h and then allowed to warm to RT over 2.5h. Satd. NH_4Cl soln. (2 ml) was added and the reaction was diluted with EtOAc. It was then washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and evaporated to leave
15 the crude product. This was purified on silica eluting with a gradient of 0-25% EtOAc in hexane to afford 1,1-dimethylethyl 4-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D47) (216 mg, 30%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.02 (2H, t $J = 8.6$ Hz), 3.54 (3H, m), 4.25 (2H, br.m), 6.35 (1H, d $J = 8.4$ Hz), 6.92 (1H, m), 7.40 (2H,
20 m), 7.45 (1H, d $J = 1.6$ Hz) and 7.64 (1H, m). MS (electrospray): m/z ($M+H$)⁺ 479; $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ requires $M = 478$.

Description 48

2-Fluorobenzenesulfonyl fluoride (D48)

25 A 4:1 mixture of calcium fluoride and potassium fluoride (2.91 g, loading 3.45 mmol/g), which had been prepared in a similar manner to "J. C. S. Chem. Comm., (1986), 793", was added to a solution of 2-fluorobenzenesulfonyl chloride (0.066 ml, 0.973 g, 5.0 mmol) in acetonitrile (10 ml), and the mixture stirred at room temperature for 48 h. The calcium fluoride and potassium fluoride were removed by filtering through celite,
30 washing with additional acetonitrile (2x5 ml). The resulting solution was evaporated to dryness. 2-Fluorobenzenesulfonyl fluoride (D48) was obtained as a colourless oil (470 mg, 53%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 118.5 (d, $J = 20\text{Hz}$), 122.3 (m), 125.7 (s), 131.6 (s), 138.9 (s), 160.5 (d, $J = 260\text{Hz}$).

35

Description 49**2-Chlorobenzenesulfonyl fluoride (D49)**

See Table 1.

5 Description 50**3-Chlorobenzenesulfonyl fluoride (D50)**

See Table 1.

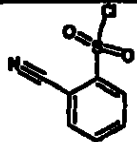
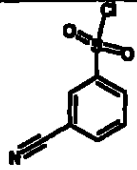
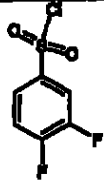
Description 51**10 4-chlorobenzenesulfonyl fluoride (D51)**

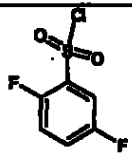
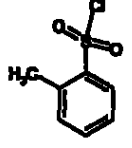
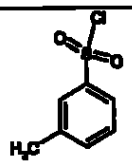
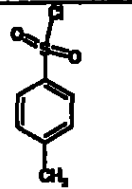
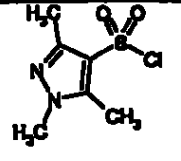
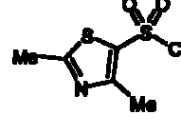
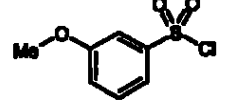
See Table 1.

Description 52**3,5-Difluorobenzenesulfonyl fluoride (D52)****15 See Table 1.**

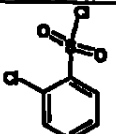
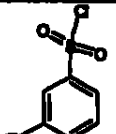
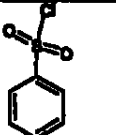
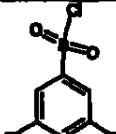
The following Descriptions were made using the appropriate sulfonyl chloride and a method analogous to that specified for Description 15 or 48.

20 Table 1

Description number	Sulfonyl chloride	Method similar to that described in:	Characterisation	Notes
16		D15	MS: m/z (M+H) ⁺ 186, C ₇ H ₄ FNO ₂ S requires 185.	91%
17		D15	MS: m/z (M+H) ⁺ 186, C ₇ H ₄ FNO ₂ S requires 185.	89%
18		D15	¹³ C-NMR (CDCl ₃): δ 118.7 (d, J=20Hz), 119.2 (d, J=10Hz), 128.2 (s), 129.5 (m), 147.9 (dd, J=260Hz & 10Hz), 152.6 (dd,	Colourless oil. 84%

			J=260Hz & 10Hz).	
19		D15	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 117.6 (dd, J=20Hz & 5Hz), 119.5 (dd, J=20Hz, 10Hz), 122.5 (m), 124.9 (dd, J=20Hz & 10Hz), 155.7 (d, J=250Hz), 157.7 (J=240Hz).	White solid 89%
20		D15	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.9 (s), 128.5 (2C, s), 130.2 (m), 130.3 (2C, s), 147.1 (s).	White solid 92%
21		D15	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.3 (s), 125.6 (s), 128.6 (s), 129.5 (s), 132.9 (d, J=20Hz), 136.4 (s), 140.2 (s).	Colourless oil 94%
22		D15	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.3 (s), 126.6 (s), 130.1 (s), 132.3 (d, J=20Hz), 132.8 (s), 135.3 (s), 139.0 (s).	Colourless oil 92%
23		D15	MS: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ 193, $\text{C}_6\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ requires 192	
24		D15	MS: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ 196, $\text{C}_6\text{H}_9\text{FNO}_2\text{S}_2$ requires 195.	
25		D15	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.90 (3H, s), 7.27 (1H, d), 7.47	

AS

			(1H, s), 7.51 (1H, t), 7.60 (1H, d) ¹⁹ F-NMR (CDCl ₃): δ - 194.8 s	
49		D48	¹³ C-NMR (CDCl ₃): δ 127.4 (s), 131.8 (s), 132.0 (d, J=24Hz), 132.4 (s), 133.6 (s), 136.2 (s).	Yellow crystalline solid 98%
50		D48	¹³ C-NMR (CDCl ₃): δ 126.5 (s), 128.5 (s), 131.0 (s), 134.6 (d, J=20Hz), 135.8 (s), 136.0 (s).	White oil 89%
51		D48	¹³ C-NMR (CDCl ₃): δ 129.9 (2C, s), 130.1 (2C, s), 131.4 (d, J=20Hz), 142.7 (s).	White solid 89%
52		D15	¹³ C-NMR (CDCl ₃): δ 111.5 (t, J=25Hz), 112.2-112.5 (2C, m), 135.7 (m), 162.9 (m).	Yellow oil

Description 53

1,1-Dimethylethyl 4-[3-[(dimethylamino)methyl]-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D53)

- 5 1,1-Dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D3) (414 mg, 0.943 mmol) and Eschenmoser's salt (272 mg, 1.47 mmol) were stirred in DMF at 55°C under argon for 1h. After cooling, the reaction solution was evaporated to dryness and the residue was partitioned between EtOAc and satd. NaHCO₃ solution. The organic layer was separated and washed with further satd. NaHCO₃ solution (x 1) and brine (x 1).
- 10 It was then dried over MgSO₄, filtered and evaporated to afford a beige foam (495 mg). This was purified on silica (20 g) eluting with a gradient of 0 -5% MeOH in DCM to afford **1,1-dimethylethyl 4-[3-[(dimethylamino)methyl]-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D53)** (337 mg, 90%).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 1.89 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.90 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.34 (3H, m), 7.26 (1H, s, obscured by CHCl₃), 7.40 (1H, d J = 8.8 Hz), 7.50
- 15

(3H, m), 7.72 (1H, d $J = 8.8$ Hz), 7.97 (2H, m) and 8.38 (1H, s). MS (electrospray): m/z ($M+H$)⁺ 498; $C_{27}H_{32}N_3O_4S$ requires $M = 497$.

Description 54

5 **1,1-Dimethylethyl 4-[3-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D54)**

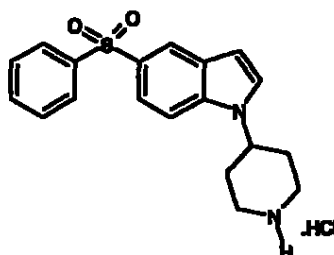
1,1-Dimethylethyl 4-[3-[(dimethylamino)methyl]-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D53) (337 mg, 0.678 mmol) in ethanol (15 ml) was hydrogenated over 10% Pd/C (200 mg) at room temperature and pressure for 19h. LC/MS showed little
10 reaction after this time. The catalyst was filtered and the filtrate was hydrogenated over 10% Pd/C (500 mg) at 60 psi for 56h; LC/MS showed about 30% conversion. The catalyst was filtered and the filtrate evaporated to leave a colourless oil (278 mg). This was purified on silica (10 g) eluting with hexane/EtOAc (3:1 to 3:2) to afford 1,1-dimethylethyl 4-[3-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate
15 (D54) as a colourless oil (80 mg).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 1.87 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.89 (2H, m), 4.31 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.37 (1H, d $J = 8.8$ Hz), 7.49 (3H, m), 7.72 (1H, d $J = 8.8$ Hz), 7.96 (2H, m) and 8.25 (1H, s). MS (electrospray): m/z ($M+Na$)⁺ 477; $C_{28}H_{30}N_2O_4S$ requires $M = 454$.

20

Example 1

5-(Phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-1*H*-Indole hydrochloride (E1)

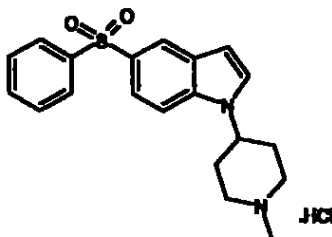


25 1,1-Dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D3) (290 mg, 0.65 mmol) was dissolved in 4M HCl in 1,4-dioxane (20 ml) at room temperature. After 1h, the solvent was evaporated to give 5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-1*H*-indole hydrochloride (E1) as a white solid (245 mg):

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.21-2.28 (4H, m), 3.28-3.34 (2H, m), 3.54 (2H, d), 4.81 (1H, m), 6.74 (1H, d) 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (2H, s), 7.93 (2H, d), 8.27 (1H, s); MS: m/z (M+H)⁺ 341; C₁₉H₂₀SN₂O₂ requires: 340.

5 Example 2

1-(1-Methyl-4-piperidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-1H-Indole hydrochloride (E2)



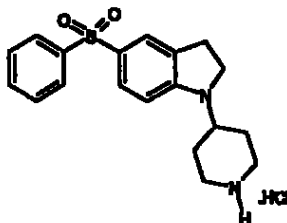
A mixture of 5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-1H-indole hydrochloride (E1) (120 mg, 0.32 mmol), 37% formaldehyde in water (0.2 ml), and sodium triacetoxyborohydride (0.26 g, 1.3 mmol), was suspended in 1,2-dichloroethane (5 ml) and stirred for 18 hours at room temperature. The mixture was filtered through an SCX cartridge (10 g) washing with dichloromethane (2 x 10 ml) and methanol (2 x 10 ml) then the product eluted with 10% aqueous ammonia (d = 0.88) in methanol, to give the 1-(1-methyl-4-piperidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-1H-indole as a white solid. This was treated with 1M HCl in Et₂O (1 ml) and evaporated to give 1-(1-methyl-4-piperidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-1H-indole hydrochloride (E2) (60 mg):

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2.15 (2H, d), 2.36 (2H, dd), 2.80 (3H, d), 3.18 (2H, dd), 3.55 (2H, d), 4.77 (1H, br.), 6.75 (1H, d), 7.55-7.65 (4H, m), 7.70 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.27 (2H, d), 10.4 (1H, br.s); MS: m/z (M+H)⁺ 355; C₂₀H₂₂SN₂O₂ requires: 354.

Example 3

5-(Phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E3a)

Case (i)



1,1-Dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D4), (234 mg, 0.52 mmol) was dissolved in 4M HCl in 1,4-dioxane (20 ml) at room

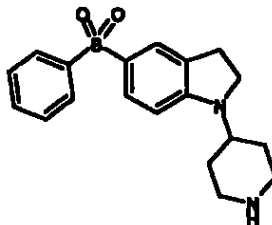
temperature. After 1 h, the solvent was evaporated to give 5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E3a) as a white solid (200 mg): ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.86-2.01 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.15 (2H, dt), 3.48-3.67 (4H, m), 3.89 (1H, tt), 6.59 (1H, d) 7.49-7.63 (5H, m), 7.86 (2H, d); MS: m/z (M+H)⁺ 343; C₁₈H₂₂SN₂O₂ requires: 342.

Case (II)

Compound D4 (6.5 g, 14.7 mmol) was dissolved in MeOH (200 ml) and HCl (4M in 1,4-dioxane, 100 ml) was added at once to give a purple coloured solution which was stirred at room temperature for 15 minutes. The reaction mixture was then concentrated to dryness and the resulting material was recrystallised from EtOH (130 ml) to afford the desired product (E3a) (4.54 g, 82%).

5-(Phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E3b)

Case (I)



5-(Phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E3a) (90 mg) was dissolved in ethyl acetate (25 ml) and washed with sodium bicarbonate, then brine, dried with magnesium sulphate filtered and evaporated to dryness. 5-(Phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E3b) was obtained as a yellow oil (60 mg).

MS: m/z (M+H)⁺ 343, C₁₈H₂₂N₂O₂S requires 342.

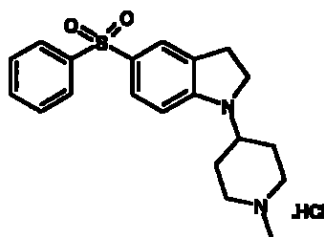
Case (II)

1,1-Dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-piperidine-carboxylate (D4) (1.39 g) was stirred in 4M HCl in 1,4-dioxane (5 ml) at room temperature for 1h. The solvent was evaporated and the resulting white solid was partitioned between ethyl acetate (250 ml) and water (250ml). Two drops of concentrated aq. sodium hydroxide were added to make the solution basic. The organic phase was separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (250ml). The organic phases were combined and washed with brine (100ml), dried with magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness, producing 1.02g of yellow gum. The gum was recrystallised from ethyl acetate, producing 130mg of white solid. The residues were evaporated to dryness, producing 890mg of off white foam. 5-(Phenylsulfonyl)-1-(4-

piperidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-Indole (E3b) was obtained (130mg + 890 mg), consistent spectroscopically with the material produced in Case (I).

Example 4

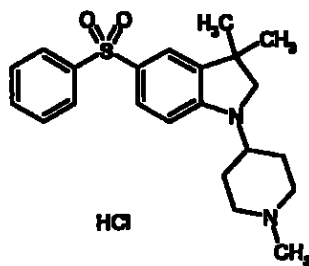
5 1-(1-Methyl-4-piperidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-Indole hydrochloride (E4)



A mixture of 5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-Indole hydrochloride (E3a) (170 mg, 0.45 mmol), 37% formaldehyde in water (0.2 ml), and sodium triacetoxyborohydride (0.382 mg, 1.8 mmol), was suspended in 1,2-dichloroethane (6 ml) and stirred for 18 hours at room temperature. The mixture was filtered through an SCX cartridge (10 g) washing with dichloromethane (2 x 15 ml) and methanol (2 x 15 ml) then the product eluted with 10% aqueous ammonia (d = 0.88) in methanol, to give a white solid. This was treated with 1M HCl in Et₂O (1 ml) and evaporated to give 1-(1-methyl-4-piperidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-Indole hydrochloride (E4) (137 mg):
 1H NMR (d₆-DMSO) δ 1.82 (2H, d), 2.00 (2H, dd), 2.71 (3H, d), 2.97 (2H, t), 3.05 (2H, dd), 3.40 (4H, dd), 3.79 (1H, tt), 6.59 (1H, d), 7.46 (1H, s), 7.54-7.63 (4H, m), 7.86 (2H, dd), 10.5 (1H, br.s); MS: m/z (M+H)⁺ 357 C₂₀H₂₄SN₂O₂ requires: 356.

20 Example 5

3,3-Dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-Indole hydrochloride (E5)



To a suspension of 5-iodo-3,3-dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-Indole (D8) (370 mg, 1 mmol) and benzenesulfinic acid sodium salt (197 mg, 1.2 mmol) in dry toluene (6 ml) were added Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.025 mmol), 9,9-dimethy-4,5-

bis(diphenylphosphino)xanthene) (xantphos) (29 mg, 0.05 mmol), Cs_2CO_3 (489 mg, 1.5 mmol) and tetrabutylammonium chloride (334 mg, 1.2 mmol). The mixture was stirred under argon at 80 °C and after 15 hrs it was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane and filtered through a pad of celite. It was then concentrated to dryness and the crude (800 mg) was applied to a Blotage (25 + S) amine cartridge and eluted with a gradient of EtOAc in hexane to isolate 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole (130 mg, 34%).

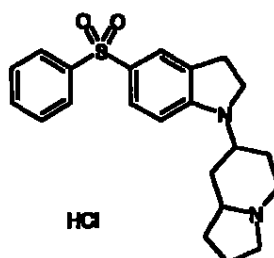
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (6H, s), 1.75 (4H, m), 2.04 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.94 (2H, d), 3.26 (2H, s), 3.39 (1H, quintet), 6.33 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (2H, m), 7.48 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.89 (2H, d).

The compound was dissolved in methanol and treated with 1 mol eq. of HCl (1M in Et_2O) to make the HCl salt 3,3-Dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E5) after evaporation.

MS: m/z ($M+H$)⁺ 385, $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requires 384.

Example 6

1-(Octahydro-7-Indoliziny)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E6)



To a solution of 5-bromo-1-(octahydro-7-indoliziny)-2,3-dihydro-1H-indole (D7) (300 mg, 0.94 mmol) in dry toluene (5.3 ml) were added benzenesulfinic acid sodium salt (230 mg, 1.4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 0.024 mmol), xantphos (28 mg, 0.05 mmol), Cs_2CO_3 (457 mg, 1.4 mmol) and tetrabutylammonium chloride (312 mg, 1.12 mmol). The mixture was stirred at reflux under an argon atmosphere and after 20 hrs it was cooled to room temperature, filtered through a pad of celite and washed with dichloromethane. It was then concentrated to dryness and the crude (660 mg) was applied to a Blotage (25 + M) amine cartridge and eluted with a gradient of EtOAc in hexane. The desired product was further purified by SCX (1g cartridge, washed with dichloromethane, methanol and eluted with methanolic ammonia, and then using mass-directed preparative HPLC and the product converted to the HCl salt by adding 1 mol eq. of HCl (1M in Et_2O) to a solution of

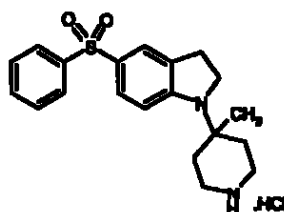
the product in dichloromethane. The compound was triturated with ether affording 1-(octahydro-7-Indoliziny)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E6) (11 mg, 3%).

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.78 (2H, m), 2.15 (7H, m), 3.05 (4H, m), 3.60 (3H, m), 3.68 (1H, d), 3.97 (1H, m), 6.58 (1H, d), 7.52 (4H, m), 7.62 (1H, d), 7.88 (2H, d).

MS: m/z (M+H)⁺ 383, C₂₂H₂₈N₂O₂S requires 382.

Example 7

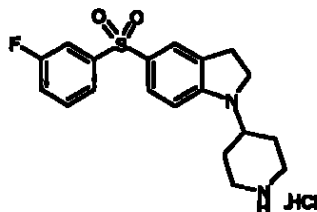
1-(4-Methyl-4-piperidiny)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E7)



See Table 3

Example 8

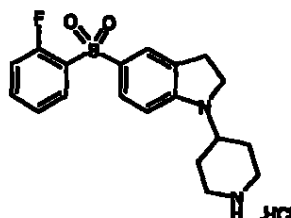
5-[(3-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidiny)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E8)



1,1-Dimethylethyl 4-[5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-Indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D45) (210 mg, 0.456 mmol) was treated with 4M HCl in dioxane (7.5 ml) and the resulting mixture was stirred at RT for 1.25h. It was then evaporated to dryness and the resulting white solid was triturated with diethyl ether, filtered and dried *in vacuo* to afford 5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidiny)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E8) as an off-white solid (170 mg, 94%).

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 1.82 (4H, m), 3.00 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.50 (2H, t J = 8.4 Hz), 3.85 (1H, m, partially obscured by water), 6.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.71 (2H, m), 8.64 (1H, br, m) and 8.86 (1H, br, m). MS (ES): m/z (M+H)⁺ 381; C₁₉H₂₁FN₂O₂S requires M = 360.

52

Example 9**5-[(2-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E9)**

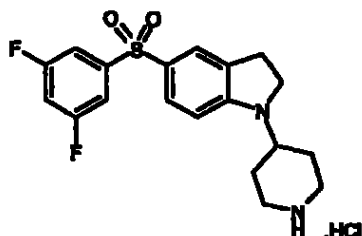
5

1,1-Dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) (656 mg, 1.53 mmol) in dry THF (8 ml) was cooled to -78°C under argon and *sec*-BuLi (1.4M soln. in cyclohexane; 1.31 ml, 1.84 mmol) was added dropwise. The resulting pale yellow solution was stirred at -78°C for 10 mins and then a solution of 2-fluorobenzenesulfonyl fluoride (D48) (422 mg, 2.37 mmol) in dry THF (2 ml) was added dropwise. The reaction solution was stirred at -78°C for 1h and then allowed to warm to RT over 1h. Satd. NH₄Cl soln. (2 ml) was added and the reaction was diluted with EtOAc. It was then washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to leave the crude product 1,1-dimethylethyl 4-{5-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D46). This was purified on silica eluting with hexane/ EtOAc (4:1 to 2:1) to afford the title compound (257 mg, 37%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.00 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.52 (3H, m), 4.24 (2H, br.m), 6.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.06 (1H, m), 7.26 (1H, m, partially obscured by CHCl₃), 7.52 (2H, m), 7.72 (1H, m) and 8.04 (1H, m). MS (electrospray): *m/z* (M+H)⁺ 461; C₂₄H₂₉FN₂O₄S requires *M* = 460.

The 1,1-dimethylethyl 4-{5-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D46) (250 mg, 0.54 mmol) was treated with 4M HCl in dioxane (7.5 ml) in an analogous manner to that described in E8 to afford 5-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E9). MS (ES): *m/z* (M+H)⁺ 361; C₁₉H₂₁FN₂O₂S requires *M* = 360.

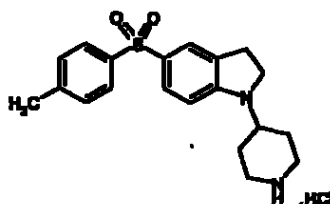
Example 10**5-[(3,5-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E10)**



- 1,1-Dimethylethyl 4-(5-iodo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) (642 mg, 1.5 mmol) in dry THF (8 ml) was cooled to -78°C under argon and *tert*-BuLi (1.5M soln. in pentane; 2.0 ml, 3.0 mmol) was added dropwise. The resulting pale yellow solution was stirred at -78°C for 10 mins and then a solution of 3,5-difluorobenzenesulfonyl fluoride (D52) (441 mg, 2.25 mmol) in dry THF (2 ml) was added dropwise. The reaction solution was stirred at -78°C for 1.25h and then allowed to warm to RT over 2.5h. Satd. NH₄Cl soln. (2 ml) was added and the reaction was diluted with EtOAc. It was then washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to leave the crude product. This was purified on silica eluting with a gradient of 0-25% EtOAc in hexane to afford 1,1-dimethylethyl 4-((3,5-difluorophenyl)sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D47) (216 mg, 30%).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.54 (3H, m), 4.25 (2H, br. m), 6.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, m), 7.40 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.6 Hz) and 7.64 (1H, m). MS (electrospray): *m/z* (M+H)⁺ 479; C₂₄H₂₈F₂N₂O₄S requires M = 478.
- 1,1-Dimethylethyl 4-((3,5-difluorophenyl)sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D47) was treated with 4M HCl in dioxane in an analogous manner to that described in E8. The product 5-((3,5-Difluorophenyl)sulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E10) was recrystallised from ethanol. MS (electrospray): *m/z* (M+H)⁺ 379; C₁₉H₂₀F₂N₂O₂S requires M = 378.

Example 11

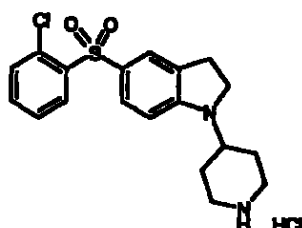
5-((4-methylphenyl)sulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E11)



See Table 2.

Example 12

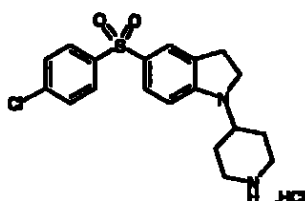
5-[(2-Chlorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E12)



5 See Table 2.

Example 13

5-[(4-Chlorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E13)

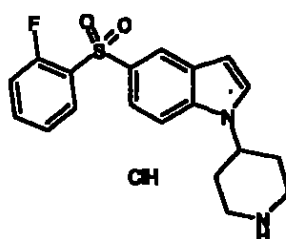


10

See Table 2.

Example 14

5-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-1H-Indole hydrochloride (E14)



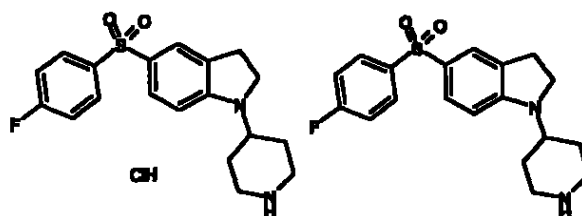
15

See Table 3

Example 15

5-[(4-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E15a) and 5-[(4-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole (E15b)

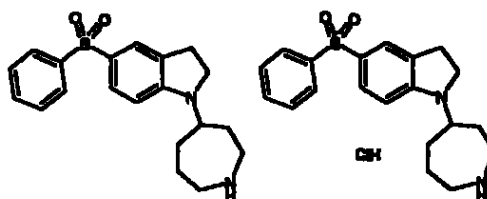
20



- Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-[5-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D36) in a similar manner to (E3). The crude product was purified using mass-directed preparative HPLC. The appropriate fractions were combined and evaporated to dryness, and then treated with 1M hydrochloric acid in diethyl ether. This was then evaporated to dryness, dissolved in propan-2-ol, filtered, and concentrated. 5-[(4-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E15a) was crystallised from hot propan-2-ol to give a white solid (23%). MS: m/z (M+H)⁺ 361, C₁₈H₂₁FN₂O₂S requires 360.
- 10 The crystallisation residues were passed down an SCX cartridge eluting with methanol and then methanol ammonia. 5-[(4-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E15b) was obtained as a white solid (34%).
- ¹H-NMR, (CDCl₃): δ 1.61 (2H, m), 1.76 (2H, m), 2.69 (2H, td, J=12.2Hz & 2.4Hz), 2.99 (2H, t, J=8.6Hz), 3.19 (2H, m), 3.47 (1H, m), 3.56 (2H, t, J=8.6Hz), 6.32 (1H, d, J=8.4Hz), 7.12 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=1.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.4Hz & 2.0Hz), 7.89 (2H, m).
- 15

Example 16

- 1-(Hexahydro-1H-azepin-4-yl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E16a) and 1-(Hexahydro-1H-azepin-4-yl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E16b)
- 20



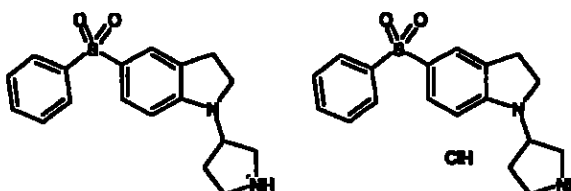
- Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]hexahydro-1H-azepine-1-carboxylate (D33) in a similar manner to the method of Example (E3a). In this case, the product was then purified using an SCX cartridge eluting with methanol and then methanol ammonia. 1-(Hexahydro-1H-azepin-4-yl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E16a) was obtained as a white solid (99%). MS: m/z (M+H)⁺ 357, C₂₀H₂₄N₂O₂S requires 356.
- 25

A sample of 1-(hexahydro-1*H*-azepin-4-yl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole (E16a) was then treated with 1M hydrochloric acid in diethyl ether, evaporated to dryness and freeze dried from water. 1-(Hexahydro-1*H*-azepin-4-yl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole hydrochloride was obtained as a white solid (E16b).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.93-2.23 (6H, m), 3.01 (2H, t, J=8.2Hz), 3.17 (2H, m), 3.36-3.49 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=8.4Hz), 3.84 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=8.4Hz), 7.45-7.53 (4H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0Hz), 7.88 (2H, m), 9.79 (2H, s broad). MS: m/z (M+H)⁺ 357, C₂₀H₂₄N₂O₂S requires 358.

Example 17

5-(Phenylsulfonyl)-1-(3-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole (E17a) and 5-(Phenylsulfonyl)-1-(3-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole hydrochloride (E17b)



Prepared from 1,1-dimethylethyl 3-[5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]-1-pyrrolidinecarboxylate (D32) in a similar manner to the method of Example 3a. The product was purified using an SCX cartridge eluting with methanol and then methanolic ammonia. 5-(Phenylsulfonyl)-1-(3-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole (E17a) was obtained as a white solid (87%).

MS: m/z (M+H)⁺ 329, C₁₈H₂₀N₂O₂S requires 328.

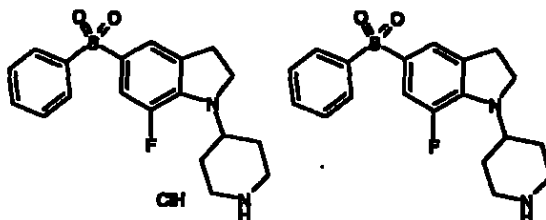
A sample of 5-(Phenylsulfonyl)-1-(3-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole (E17a) was then treated with 1M hydrochloric acid in diethyl ether, evaporated to dryness and freeze dried from water. 5-(Phenylsulfonyl)-1-(3-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole hydrochloride (E17b) was obtained as a white solid.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.21 (2H, m), 3.04 (2H, t, J=8.2Hz), 3.28-3.61 (6H, m), 4.42 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=8.0Hz), 7.46-7.54 (4H, m), 7.80 (1H, d, J=7.6Hz), 7.89 (2H, d, J=8.4Hz), 10.02 (2H, s broad). MS: m/z (M+H)⁺ 329, C₁₈H₂₀N₂O₂S requires 328.

Example 18

57

7-Fluoro-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E18a) and 7-fluoro-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E18b)

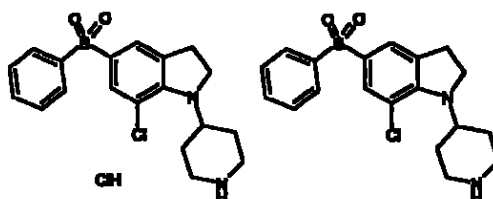


- 5 Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-[7-fluoro-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D34) in a similar manner to the method of (Example 3a). 7-Fluoro-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E18a) was crystallised from ethanol and a little diethyl ether giving a white solid (39%).
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.98 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.03 (2H, t, J=8.6Hz), 3.54 (4H, m), 4.11 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=1.6Hz), 7.45 (1H, m), 7.49-7.56 (3H, m), 7.89 (2H, m), 9.59 (1H, broad s), 9.74 (1H, broad s). MS: m/z (M+H)⁺ 381, C₁₈H₂₁ClN₂O₂S requires 380.
- 10 The crystallisation residues were passed down an SCX cartridge eluting with methanol and then methanol ammonia. 7-Fluoro-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-

- 15 dihydro-1H-indole (E18b) was obtained as a colourless oil (41%).
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.64 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.69 (2H, td, J=12.2Hz & 2.4Hz), 3.01 (2H, t, J=8.8Hz), 3.18 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=9.0 Hz), 3.94 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=1.2Hz), 7.39 (1H, dd, J=12.2Hz & 1.8Hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.90 (2H, m).

20 **Example 19**

7-Chloro-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E19a) and 7-chloro-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E19b)



- 25 Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-[7-chloro-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D35) in a similar manner to description (E3a). 7-Chloro-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E19a) was crystallised from ethanol and was obtained as a white solid (35%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.98 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.98 (4H, m), 3.59 (4H, m), 4.78 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=1.6Hz), 7.47-7.57 (3H, m), 7.62 (1H, d, 1.6Hz), 7.90 (2H, m), 9.60 (1H, s broad), 9.73 (1H, s broad). MS: m/z (M+H)⁺ 377 & 379, C₁₉H₂₁ClN₂O₂S requires 376 & 378.

5 The crystallisation residues were passed down an SCX cartridge eluting with methanol and then methanol ammonia. 7-Chloro-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole (E19b) was obtained as a white solid (54%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.64 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.68 (2H, td, J=12.2Hz & 2.0Hz), 2.96 (2H, t, J=8.8Hz), 3.14 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=9.0Hz), 4.59 (1H, m), 7.34 (1H, d,

10 J=2.0Hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz), 7.89 (2H, m).

The following examples: E11 – E13, E24 – E26, were prepared by the coupling of a 1,1-Dimethylethyl 4-(5-Iodo-2,3-dihydro-1H-Indol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D6) with sulfonyl fluorides (D18), (D21), (D22), (D49), (D50) and (D51), followed by an acid
15 catalysed deprotection step using methods analogous (see notes column) to those specified in the fully exemplified cases Examples E9 or E10.

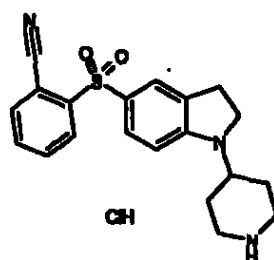
Table 2

Example number	Sulfonyl Fluoride	Indolyl Halide	Method	Spectral Characterisation	Notes
E11	D22	D6	E10	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 357; C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S requires M = 356	
E12	D49	D6	E9	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 377 and 379; C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S requires M = 376 and 378.	Product recrystallised from ethanol
E13	D51	D6	E9	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 377 and 379; C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S requires M = 376 and 378	Product recrystallised from ethanol
E24	D50	D6	E10	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 377 and 379; C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S requires M = 376 and 378.	Product recrystallised from ethanol / diethyl ether

E25	D18	D6	E10	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 379; C ₁₉ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₂ S req. M = 378.	
E26	D21	D6	E10	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 357; C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S requires M = 356.	

Example 20

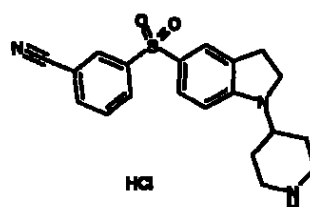
2-[[1-(4-Piperidiny)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]sulfonyl]benzonitrile hydrochloride (E20)



See Table 3

Example 21

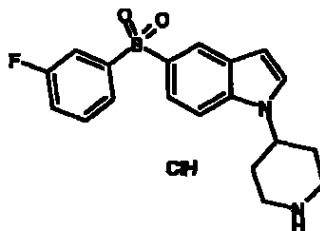
3-[[1-(4-Piperidiny)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]sulfonyl]benzonitrile hydrochloride (E21)



See Table 3

Example 22

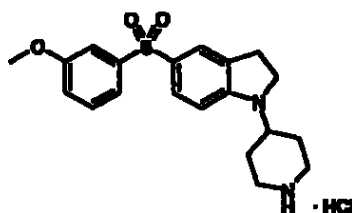
5-[(3-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidiny)-1H-indole hydrochloride (E22)



See Table 3

Example 23

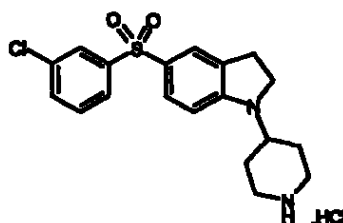
- 5 **5-[(3-(Methoxy)phenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E23)**



See Table 3

- 10 **Example 24**

5-[(3-Chlorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E24)

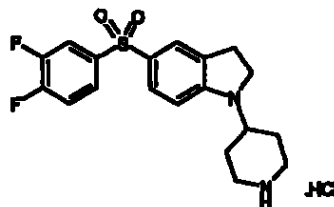


See Table 2

- 15

Example 25

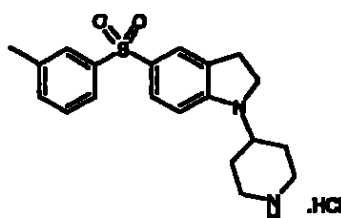
5-[(3,4-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E25)



- 20 **See Table 2**

Example 26

5-[(3-Methylphenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E26)



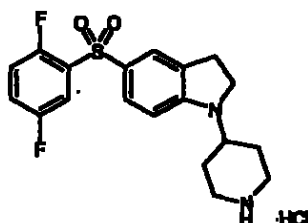
5

See Table 2

Example 27

5-[(2,5-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E27)

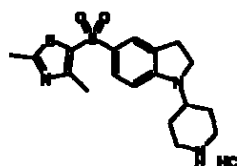
10



See Table 3

Example 28

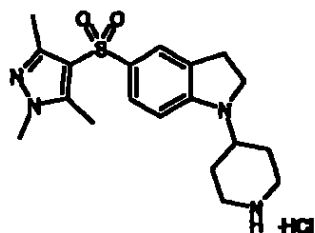
15 5-[(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E28)



See Table 3

20 Example 29

1-(4-Piperidinyl)-5-[(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E29)



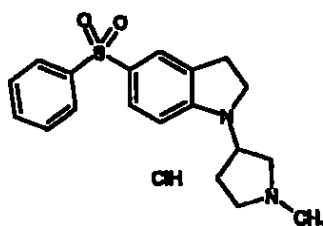
See Table 3

The following examples E7, E14, E20-E23, E27-E29, were prepared by the acid mediated deprotection of the appropriate *tert*-butyl carbamate D31, D37, D38, D40-D44, D46. In each case the method utilised is analogous (see notes column) to that specified in the fully exemplified cases E1, E3a or E8.

Table 3

Example number	Starting material	Method	Spectral Characterisation	Notes
E7	D31	E8	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) δ 1.22 (3H, s), 1.83 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.90 (2H, t J = 8.4 Hz), 3.08 (4H, m), 3.50 (2H, m, partially obscured by water), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (2H, m), 7.59 (3H, m), 7.87 (2H, m) and 8.82 (1H, br, m). MS (electrospray): m/z (M+H) ⁺ 357; C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S requires M = 356.	
E14	D46	E1	MS: m/z (M+H) ⁺ 359, C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O ₄ S requires 358	Product precipitated from diethyl ether to give a white solid
E20	D37	E3a	MS: m/z (M+H) ⁺ 368, C ₂₀ H ₂₁ FN ₃ O ₂ S req. 367.	Product crystallised from hot ethanol to give yellow solid
E21	D38	E3a	MS: m/z (M+H) ⁺ 368, C ₂₀ H ₂₁ FN ₃ O ₂ S req. 367.	Product purified by HPLC, converted to HCl salt with 1M HCl in diethyl ether and crystallised

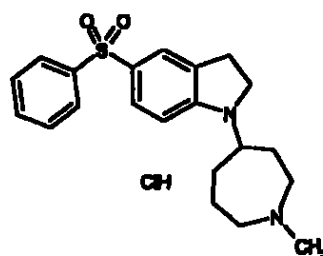
				from hot ethanol to give yellow solid
E22	D40	E1	MS: m/z (M+H) ⁺ 359, C ₁₉ H ₁₉ FN ₂ O ₄ S req. 358.	Compound was precipitated from diethyl ether as cream solid
E23	D41	E1	MS: m/z (M+H) ⁺ 373, C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S requires 372	Solvent for reaction is a mix of methanol and 4M HCl in 1,4-dioxane; reaction time is 1.5 h
E27	D44	E1	MS: m/z (M+H) ⁺ 379, C ₁₉ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₂ S requires 378.	Reaction time is 18 hours; product recrystallised from iPrOH
E28	D42	E1	MS: m/z (M+H) ⁺ 378, C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₂ requires 377.	Solvent for reaction is mix of methanol and 4M HCl in 1,4-dioxane; purified by SCX and Blotage aminated silica chromatography; converted to HCl salt by treating methanolic solution of free base with 1M HCl in ether
E29	D43	E1	MS: m/z (M+H) ⁺ 375, C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₂ S requires 374.	Solvent for reaction is 1:2 methanol : 4M HCl in 1,4-dioxane; purified by SCX cartridge and converted to HCL salt by treating methanolic solution with 1M HCl in ether

Example 30**1-(1-Methyl-3-pyrrolidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E30)**

- 5 A solution of 5-(phenylsulfonyl)-1-(3-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E17a) (115 mg, 0.350 mmol, 1.0 equivalents) and formaldehyde (0.13 ml, 37% by wt. in water, 1.75 mmol, 5.0 equivalents) in dichloroethane (2.0 ml) was stirred at room temperature for 10 minutes. Triacetoxyborohydride (297 mg, 1.40 mmol, 4.0 equivalents) was added
- 10 portionwise and the solution stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residues portioned between dichloromethane (30 ml) and aqueous saturated sodium bicarbonate (20 ml). The organic phase was separated, washed with an additional 15 ml of sodium bicarbonate solution, the brine (15 ml), dried with magnesium sulphate and evaporated to dryness. The resulting colourless
- 15 oil was purified using an SCX cartridge, eluting with methanol and then methanol ammonia (1M). The appropriate fractions were combined and evaporated to dryness, producing 105mg of colourless oil. This was then treated with
- 20 1M hydrochloric acid in diethyl ether and evaporated to dryness. The product was freeze dried from water. 1-(1-Methyl-3-pyrrolidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E30) was obtained as a white solid (102 mg, 77%).
- MS: m/z ($M+H$)⁺ 343, $C_{19}H_{22}N_2O_2S$ requires 342.

Example 31

- 25 **1-(1-Methylhexahydro-1H-azepin-4-yl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E31)**

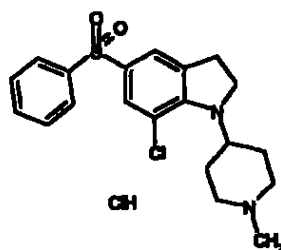


- Prepared from 1-(hexahydro-1*H*-azepin-4-yl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole (E16a) and formaldehyde in a similar manner to Example 4. The reaction mixture was evaporated to dryness, dissolved in dichloromethane, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate twice, then brine, dried with magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness; before purification using an SCX cartridge and treatment with 1M hydrochloric acid in diethyl ether. The product was freeze dried from water. 1-(1-Methylhexahydro-1*H*-azepin-4-yl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole hydrochloride (E31) was obtained as a white solid (88%).
- MS: m/z (M+H)⁺ 371, C₂₁H₂₉N₂O₂S requires 370.

10

Example 32

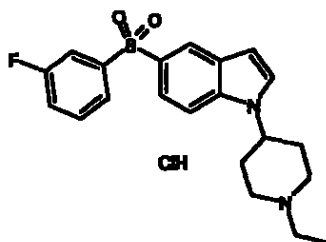
7-Chloro-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole hydrochloride (E32)



- Prepared from 7-chloro-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole (E19b) and formaldehyde in a similar manner to E4. The reaction mixture was evaporated to dryness, dissolved in dichloromethane, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate twice, then brine, dried with magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness; before purification using an SCX cartridge and treatment with 1M hydrochloric acid in diethyl ether. 7-Chloro-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole hydrochloride (E32) was crystallised from ethanol with a little diethyl ether and was obtained as a pale yellow solid (60%).
- MS: m/z (M+H)⁺ 391 & 393, C₂₀H₂₃ClN₂O₂S requires 390 & 392.

Example 33

1-(1-Ethyl-4-piperidinyl)-5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1*H*-indole hydrochloride (E33)

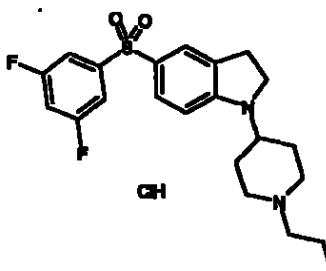


Prepared from 1,1-dimethylethyl 4-{5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-indol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate hydrochloride (E22) in a similar manner to Example 37 but using acetaldehyde in place of 2-methylpropanal. The crude product was purified using Mass Directed Reverse Phase chromatography, an SCX cartridge and then purified on silica, eluting with dichloromethane and methanol (0-20%). The appropriate fractions were combined and evaporated to dryness. The residues were treated with 1M hydrochloric acid in diethyl ether. 1-(1-Ethyl-4-piperidinyl)-5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-indole hydrochloride (E33) was precipitated from diethyl ether and was obtained as a yellow solid (3%).

MS: m/z (M+H)⁺ 387, C₂₁H₂₃FN₂O₂S requires 386.

Example 34

5-[(3,5-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-propyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E34)

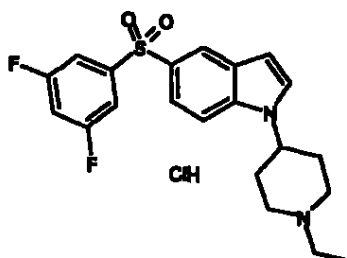


Prepared from 5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E10) and propanaldehyde in a similar manner to Example 37 however, the product was not purified by Mass Directed Reverse Phase chromatography, but instead was purified on silica eluting with dichloromethane and methanol (0-20%). The appropriate fractions were combined and evaporated to dryness. The residues were dissolved in dichloromethane and treated with 1M hydrochloric acid in diethyl ether. 5-[(3,5-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-propyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E34) was then crystallised from propan-2-ol, and was obtained as a yellow solid (47%).

MS: m/z (M+H)⁺ 421, C₂₂H₂₅F₂N₂O₂S requires 420.

Example 35

1-(1-Ethyl-4-piperidiny)-5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1H-Indole hydrochloride (E35)



5

This was prepared from 5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-ethyl-4-piperidiny)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E51) using 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone using a method analogous to that described in D2. The crude product was purified on silica, eluting with dichloromethane and methanol (0-20%), and then using Mass Directed Reverse Phase chromatography. The product was dissolved in dichloromethane and treated with 1M hydrochloric acid in diethyl ether. 1-(1-Ethyl-4-piperidiny)-5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1H-Indole hydrochloride (E35) was crystallised from hot propan-2-ol and was obtained as a white solid (5%).

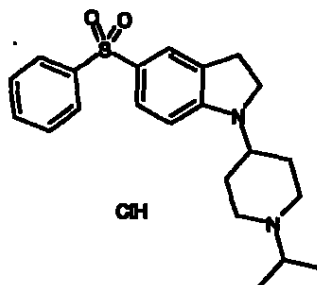
10

MS: m/z (M+H)⁺ 405, C₂₁H₂₂F₂N₂O₂S requires 404.

15

Example 36

1-[1-(1-Methylethyl)-4-piperidiny]-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E36)



A suspension of 5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidiny)-2,3-dihydro-1H-Indole (E3b) (150mg, 0.396mmol, 1.0 equivalents), sodium triacetoxyborohydride (336mg, 1.58mmol, 4.0 equivalents) and acetone (0.044ml, 0.594mmol, 1.5 equivalents) in dichloroethane (3ml) was stirred at room temperature for 40h. The crude product was purified using an SCX cartridge, eluting with methanol and then methanol/ammonia. The appropriate fractions were evaporated to dryness. The residues were partitioned between ethyl acetate and

25

water. The organic phase was separated, washed with water, dried with magnesium sulphate, filtered, and evaporated to dryness. The residues were treated with 1M hydrochloric acid in diethyl ether, evaporated to dryness and precipitated from diethyl ether. 1-[1-(2-Methylethyl)-4-piperidinyl]-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E36) was obtained as a white solid (26%).

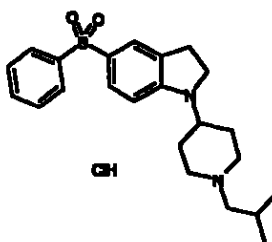
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46 (6H, m), 1.94 (2H, m), 2.84 (4H, m), 3.00 (2H, t, J=8.2Hz), 3.51 (3H, m), 3.61-3.74 (3H, m), 6.31 (1H, m), 7.44-7.53 (4H, m), 7.67 (1H, m), 7.89 (2H, d, J=6.8Hz), 12.3 (1H, s broad).

MS: m/z (M+H)⁺ 385, C₂₂H₂₉N₂O₂S requires 384.

10

Example 37

1-[1-(2-Methylpropyl)-4-piperidinyl]-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E37)

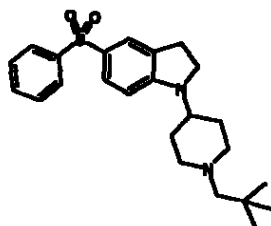


15 A suspension of 5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E3b) (100 mg, 0.291 mmol, 1.0 equivalents), sodium triacetoxymethylborohydride (93 mg, 0.438 mmol, 1.5 equivalents) and 2-methylpropanal (0.040 ml, 0.438 mmol, 1.5 equivalents) in 1,2-dichloroethane (2 ml) was stirred at room temperature for 20h. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate (20 ml) and dichloromethane (20ml). The organic phase was separated, washed with brine (20ml), dried with magnesium sulphate, filtered, and evaporated to dryness. The reaction mixture was purified by Mass Directed Reverse Phase chromatography, producing the formate salt of the product, which was then dissolved in dichloromethane and treated with 1M hydrochloric acid in diethyl ether. 1-[1-(2-methylpropyl)-4-piperidinyl]-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E37) was then precipitation from diethyl ether, and was obtained as a white solid (61 mg, 48%).

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.91 (2H, m), 1.18 (2H, d), 1.33 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.24 (1H, m) 2.80-2.92 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.61-3.70 (4H, m), 4.22 (1H, m), 6.32 (1H, m), 7.45-7.56 (4H, m), 7.68 (1H, m), 7.71 (2H, m), 12.2 (1H, s broad). MS: m/z (M+H)⁺ 399, C₂₃H₃₀N₂O₂S requires 398.

30

Example 38 1-[1-(2,2-dimethylpropyl)-4-piperidiny]-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole (E38)

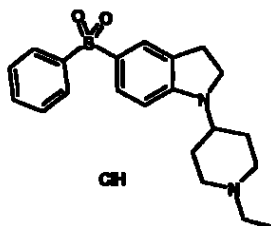


See Table 4.

5

Example 39

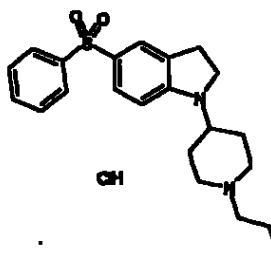
1-(1-Ethyl-4-piperidiny)-5-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E39)



10 See Table 4.

Example 40

5-(Phenylsulfonyl)-1-(1-propyl-4-piperidiny)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E40)



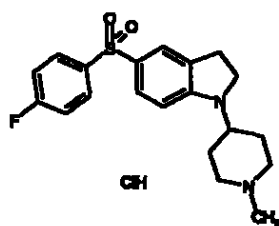
15

See Table 4.

Example 41

5-[(4-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E41)

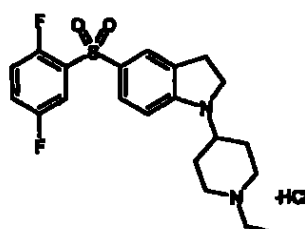
20



See Table 4.

Example 42

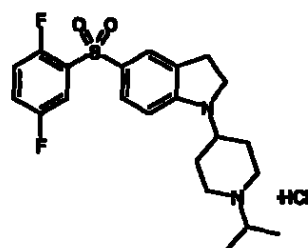
- 5 **5-[(2,5-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-ethyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E42)**



See Table 4.

10 **Example 43**

- 5-[(2,5-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E43)**

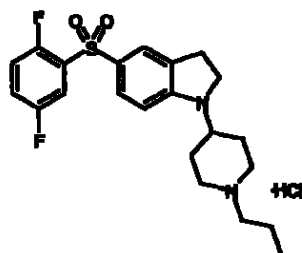


See Table 4.

15

Example 44

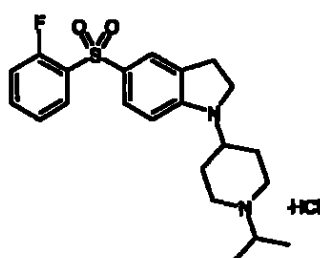
- 5-[(2,5-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-propyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E44)**



See Table 4.

Example 45

5 **5-[(2-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-[1-(1-methylethyl)-4-piperidiny]-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E45)**

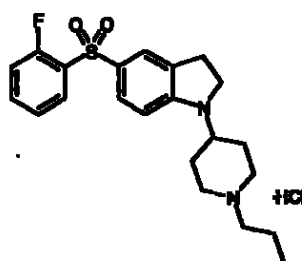


See Table 4.

10

Example 46

5-[(2-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-[1-propyl-4-piperidiny]-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E46)



15

5-[(2-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidiny)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (GSK703427A) (E9) (370 mg, 0.928 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (11 ml) and propanaldehyde (270 mg, 4.64 mmol) was added. After 10 minutes NaHB(OAc)₃ (787 mg, 3.71 mmol) was added and the mixture was left stirring for 18 hrs. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (40 ml), washed with potassium carbonate

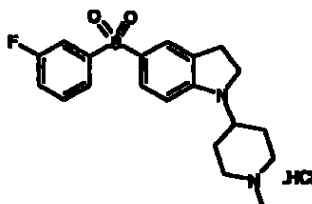
(5%, 2 x 25 ml), brine and dried over MgSO_4 . The solution was concentrated to afford the crude material as a yellow oil (322 mg) which was purified by flash chromatography (Flashmaster, 20g cartridge) with a gradient of MeOH (0-5%) in dichloromethane. The desired product as free base (281 mg, 0.7 mmol) was dissolved in a small amount of MeOH and treated with HCl (1M in Et_2O , 0.77 mmol, 0.77 ml) to make the HCl salt; the solvent was removed and resulting white solid was triturated with hexane first and then recrystallised from isopropanol (230 mg in ca. 20 ml). the desired product 5-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-propyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E46) was isolated as white crystals (183 mg, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 0.91 (3H, t), 1.70 (2H, m), 1.84 (2H, d), 2.05 (2H, q), 2.99 (6H, m), 3.52 (4H, t), 3.87 (1H, m), 6.62 (1H, d), 7.41 (3H, m), 7.60 (1H, d), 7.70 (1H, m), 7.96 (1H, t).

MS: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ 403, $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ requires 402.

15 Example 47

5-[(3-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E47)

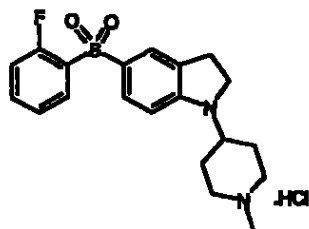


A suspension of 5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E8) (111 mg, 0.28 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 ml) was treated with 37% aqueous formaldehyde (0.113 ml, 1.4 mmol) and the mixture was stirred at RT for 10 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (237 mg, 1.12 mmol) was then added and the mixture was stirred at RT for an additional 2h. Dichloromethane (20 ml) was then added and the resulting mixture was washed with 5% aqueous K_2CO_3 solution (2 x 10 ml) and brine (1 x 10ml). The organic solution was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to leave a pale yellow oil. This was dissolved in dichloromethane (3 ml) and treated with 1M HCl in diethyl ether. The resulting cloudy solution was evaporated to dryness and the residue was triturated with diethyl ether to afford a white solid. This was filtered and dried in vacuo to afford 5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E47), 63 mg (55%).

MS (electrospray): m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ 375; $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ requires $M = 374$.

Example 48

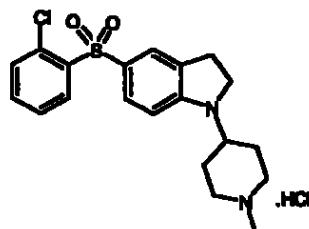
5-[(2-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole
5 hydrochloride (E48)



See Table 4.

Example 49

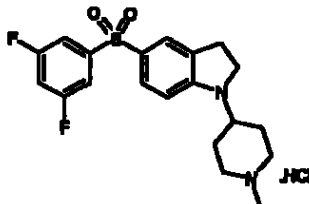
10 5-[(2-Chlorophenyl)sulfonyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole
hydrochloride (E49)



See Table 4.

Example 50

15 5-[(3,5-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole
hydrochloride (E50)



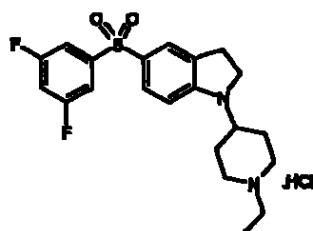
See Table 4.

20

Example 51

5-[(3,5-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-ethyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole
hydrochloride (E51)

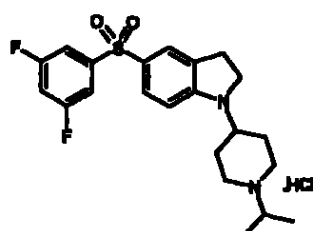
7A



See Table 4.

Example 52

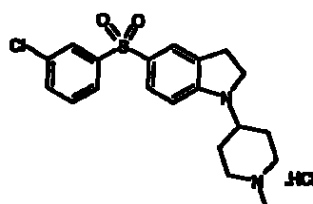
- 5 **5-[(3,5-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E52)**



See Table 4.

10 **Example 53**

- 5-[(3-Chlorophenyl)sulfonyl]-1-[1-methyl-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E53)

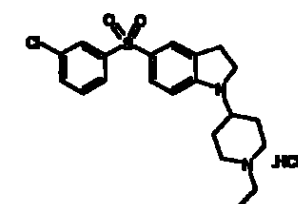


See Table 4.

15

Example 54

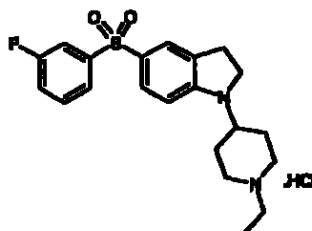
- 5-[(3-Chlorophenyl)sulfonyl]-1-[1-ethyl-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E54)



See Table 4.

Example 55

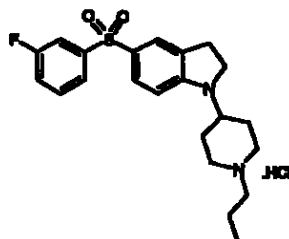
5-[(3-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-ethyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole
hydrochloride (E55)



See Table 4.

Example 56

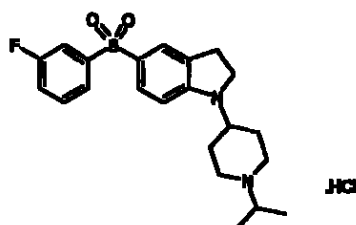
5-[(3-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-propyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole
hydrochloride (E56)



See Table 4.

Example 57

5-[(3-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-
indole hydrochloride (E57)



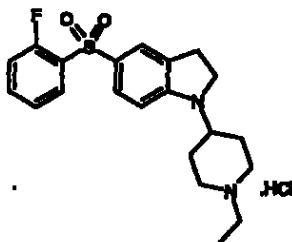
See Table 4.

20

Example 58

76

5-[(2-Fluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-ethyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E58)

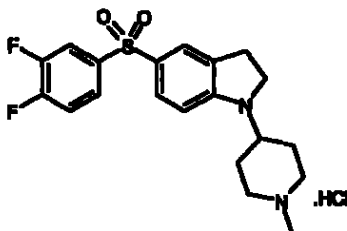


See Table 4.

5

Example 59

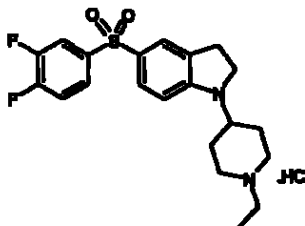
5-[(3,4-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E59)



10 See Table 4.

Example 60

5-[(3,4-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-ethyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E60)



15

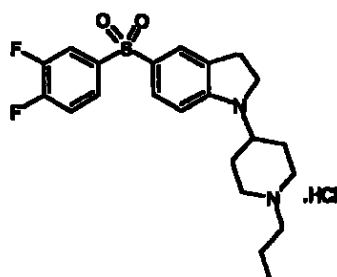
See Table 4.

Example 61

5-[(3,4-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-propyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride (E61)

20

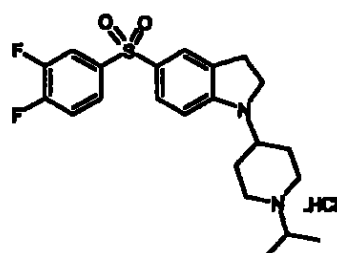
77



See Table 4.

Example 62

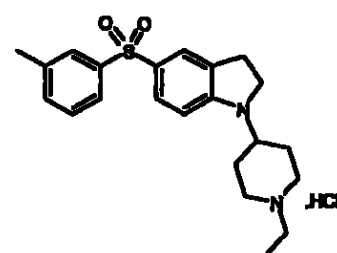
- 5 **5-[(3,4-Difluorophenyl)sulfonyl]-1-(1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E62)**



See Table 4.

- 10 **Example 63**

5-[(3-Methylphenyl)sulfonyl]-1-(1-ethyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E63)

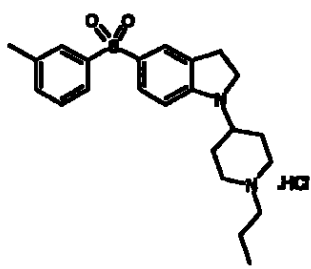


See Table 4.

- 15

Example 64

5-[(3-Methylphenyl)sulfonyl]-1-(1-propyl-4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-Indole hydrochloride (E64)



See Table 4.

5 The following examples: E38 – E45, E48 – E64 were prepared by the reductive amination of secondary amine examples: E8, E9, E10, E12, E24, E25, E26, E27, using the specified carbonyl compounds. In each case the method utilised is analogous (see notes column) to that specified in the fully exemplified cases: E30, E37, E46 or E47.

Table 4

Example number	Starting amine	Carbonyl Compound	Method	Spectral characterisation	Notes
E38	E3b	2,2-dimethylpropanal	E37	MS: m/z (M+H)+ 413, C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ S requires 412.	Free base – white solid crystallised from methanol – not purified further or converted to salt
E39	E3b	acetaldehyde	E37	MS: m/z (M+H)+ 371, C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ S requires 370	White solid
E40	E3b	Propion-aldehyde	E37	MS: m/z (M+H)+ 385, C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ S requires 384.	Cream solid
E41	E15b	Formalin	E30	MS: m/z (M+H)+ 375, C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S requires 374	Crystallised from propanon-2-ol and diethyl ether as a white solid
E42	E27	Acetaldehyde	E46	MS: m/z (M+H)+ 407, C ₂₁ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₂ S requires 406	Salt isolated without crystallisation or trituration

74

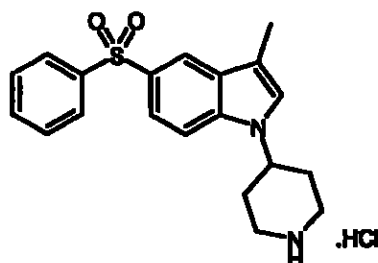
E43	E27	Acetone	E46	MS: m/z (M+H)+ 421, C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₂ S requires 420	Salt isolated without crystallisation or trituration
E44	E27	Propion- aldehyde	E46	MS: m/z (M+H)+ 421, C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₂ S requires 420	Salt isolated without crystallisation or trituration
E45	E9	Acetone	E46	MS: m/z (M+H)+ 403, C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₂ S requires 402.	Reaction time = 5 days
E48	E9	Formalin	E47	MS (ES): m/z (M+H)+ 375; C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S requires M = 374	
E49	E12	Formalin	E47	MS (ES): m/z (M+H)+ 391 and 393; C ₂₀ H ₂₃ CIN ₂ O ₂ S requires M = 390 and 392.	Reaction time = 3h; product recryst. From EtOH
E50	E10	Formalin	E47	MS (ES): m/z (M+H)+ 393; C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₂ S requires M = 392	Reaction time = 3.5h
E51	E10	Acetaldehyde	E47	MS (ES): m/z (M+H)+ 407; C ₂₁ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₂ S requires M = 408	Reaction time = 20h
E52	E10	Acetone	E47	MS (ES): m/z (M+H)+ 421; C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₂ S req. M = 420.	Reaction time = 2 days
E53	E24	Formalin	E47	MS (ES): m/z	Reaction time =

20

				(M+H) ⁺ 391 and 393; C ₂₀ H ₂₃ CIN ₂ O ₂ S req. M = 390 and 392.	14h
E54	E24	Acetaldehyde	E47	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 405 and 407; C ₂₁ H ₂₅ CIN ₂ O ₂ S req. M = 404 and 406	Reaction time = 14h; product purified by HPLC before conversion to HCl salt as in E54
E55	E8	Acetaldehyde	E47	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 389; C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O ₂ S requires M = 388	Reaction time = 14h; product recryst. From iPrOH
E56	E8	Propion-aldehyde	E47	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 403; C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₂ S requires M = 402	Reaction time = 14h; product recryst. From iPrOH / EtOH
E57	E8	Acetone	E47	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 403; C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₂ S req. M = 402	Reaction time = 5 days; product purified by HPLC before conversion to HCl salt as in E54
E58	E9	Acetaldehyde	E47	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 389; C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O ₂ S req. M = 388	
E59	E25	Formalin	E47	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 393; C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₂ S req. M = 392.	Reaction time = 3 days; product purified by chromatography on silica gel eluting with 0-3% MeOH in CH ₂ Cl ₂

					prior to HCl salt formation
E80	E25	Acetaldehyde	E47	MS (electrospray): m/z (M+H) ⁺ 407; C ₂₁ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₂ S requires M = 406.	Reaction time = 3 days product purified by chromatography on silica gel eluting with 0-3% MeOH in CH ₂ Cl ₂ prior to HCl salt formation
E81	E25	Propion-aldehyde	E47	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 421; C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₂ S req. M = 420.	Reaction time = 3 days product purified by chromatography on silica gel eluting with 0-3% MeOH in CH ₂ Cl ₂ prior to HCl salt formation
E82	E25	Acetone	E47	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 421; C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₂ S req. M = 420.	Reaction time = 6 days product purified by chromatography on silica gel eluting with 0-3% MeOH in CH ₂ Cl ₂ prior to HCl salt formation
E83	E26	Acetaldehyde	E47	MS (ES): m/z (M+H) ⁺ 385; C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ S req. M = 384.	Reaction time = 1.5h product purified by chromatography on silica gel eluting with 0-7.5% MeOH in CH ₂ Cl ₂ prior to HCl salt formation
E84	E26	Propion-	E47	MS (ES): m/z	Reaction time =

		aldehyde		(M+H) ⁺ 398; C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ S req. M = 398.	1.5h product purified by chromatography on silica gel eluting with 0- 7.5% MeOH in CH ₂ Cl ₂ prior to HCl salt formation
--	--	----------	--	---	---

Example 65**3-Methyl-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-1H-indole hydrochloride (E65)**

5

1,1-Dimethylethyl 4-[3-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D54) (80 mg, 0.175 mmol) was treated with 4M HCl in dioxane (5 ml) as described in Example E8 to afford 3-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1-(4-piperidinyl)-1H-indole

10 hydrochloride (E65) as a white solid (54 mg, 95%).

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2.05 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.40 (2H, m, obscured by H₂O), 4.75 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (2H, m), 8.17 (1H, s) and 8.89 (2H, br. d). MS (electrospray): m/z (M+H)⁺ 354; C₂₀H₂₂N₂O₂S requires M = 354.

15

Pharmacological data

Compounds of the invention may be tested for *in vitro* biological activity in accordance with the following cyclase assay:

20 Cyclase Assay

0.5 μl of test compound in 100% dimethylsulfoxide (DMSO) was added to a white, solid 384 well assay plate (for dose response measurements the top of the concentration

range is 7.5 μ M final). 10 μ l of washed membranes of HeLa 5HT₂ cells (for preparation see WO 98/27081) in basic buffer (50mM HEPES pH 7.4 (KOH), 10mM MgCl₂, 100mM NaCl, 10 μ M 3-Isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) (Sigma-Aldrich)) was added to all wells followed by 10 μ l 2 x ATP buffer (i.e. basic buffer containing 3mM ATP) with 5-HT (at a
5 concentration equivalent to a dose response of 4 x EC₅₀). The resultant mixture was then incubated at room temperature for 30-45 minutes to allow cAMP production.

cAMP production was then measured using the DiscoverX™ HitHunter™ chemiluminescence cAMP assay kit (DiscoverX Corporation, 42501 Albrae Street,
10 Fremont, CA 94538; Product Code: 90-0004L) or any other suitable cAMP measurement assay.

IC₅₀ values were estimated from arbitrary designated unit (ADU) measurements from a
Perkin Elmer Viewlux instrument using a four parameter logistic curve fit within EXCEL
15 (Bowen, W.P. and Jerman, J.C. (1995), Nonlinear regression using spreadsheets. *Trends in Pharmacol. Sci.*, 16, 413-417). Functional K_i values were calculated using the method of Cheng, Y.C. and Prusoff, W.H. (Biochemical Pharmacol (1973) 22 3099-3108). pIC₅₀ and fpK_i are the negative log10 of the molar IC₅₀ and functional K_i respectively.

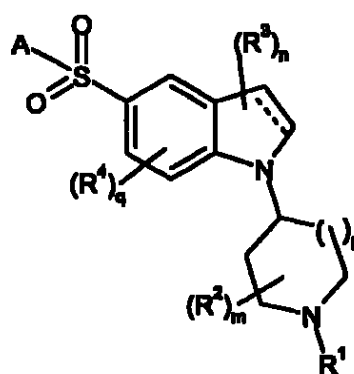
20 The compounds of Examples E1-4, 6, 8-28, 30-37, 39-60 and 63-65 were tested in the above cyclase assay and showed affinity for the 5-HT₂ receptor, having pK_i values $\geq$ 8.0 at human cloned 5-HT₂ receptors. The compounds of Examples E5, 7, 29, 38 and 61-62 were also tested in the above cyclase assay and showed affinity for the 5-HT₂ receptor,
25 having pK_i values $>$ 6.5 at human cloned 5-HT₂ receptors.

84

Claims

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof:

5



(I)

wherein:

- R¹ represents hydrogen or C₁₋₆ alkyl optionally substituted by one or more (e.g. 1, 2 or 3) halogen or cyano groups;
- R² represents C₁₋₆ alkyl or R² may be linked to R¹ to form a (CH₂)₂, (CH₂)₃ or (CH₂)₄ group;
- m represents an integer from zero to 4, such that when m is greater than 1, two R² groups may be linked to form a CH₂, (CH₂)₂, CH₂OCH₂ or (CH₂)₃ group;
- p represents an integer from zero to 2;
- represents a single or a double bond;
- R³ represents C₁₋₆ alkyl or =O;
- n represents an integer from zero to 2;
- R⁴ represents halogen, cyano, haloC₁₋₆ alkyl, haloC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkanoyl or a group -CONR⁵R⁶;
- q represents an integer from zero to 3;
- R⁵ and R⁶ independently represent hydrogen or C₁₋₆ alkyl or together with the nitrogen atom to which they are attached form a nitrogen containing heterocyclyl or nitrogen containing heteroaryl group;
- A represents an -aryl, -heteroaryl, -aryl-aryl, -aryl-heteroaryl, -heteroaryl-aryl or -heteroaryl-heteroaryl group;
- wherein said aryl and heteroaryl groups of A may be optionally substituted by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents which may be the same or different, and which are

selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C₁₋₆ alkyl, trifluoromethanesulfonyloxy, pentafluoroethyl, C₁₋₆ alkoxy, arylC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkoxyC₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkanoyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyloxy, C₁₋₆ alkylsulfonylC₁₋₆ alkyl, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy, arylsulfonylC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylsulfonamido, C₁₋₆ alkylamido, C₁₋₆ alkylsulfonamidoC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylamidoC₁₋₆ alkyl, arylsulfonamido, arylcarboxamido, arylsulfonamidoC₁₋₆ alkyl, arylcarboxamidoC₁₋₆ alkyl, aroyl, aroylC₁₋₆ alkyl, arylC₁₋₆ alkanoyl, or a group CONR^RR¹⁰ or SO₂NR^RR¹⁰, wherein R^R and R¹⁰ independently represent hydrogen or C₁₋₆ alkyl or R^R and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are attached may form a nitrogen containing heterocyclyl or nitrogen containing heteroaryl group.

2. A compound of formula (I) as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R¹ represents hydrogen or C₁₋₆ alkyl.

3. A compound of formula (I) as defined in claim 1 or 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein A represents an optionally substituted phenyl, thiazolyl or pyrazolyl, wherein the optional substituents are selected from the group consisting of halogen, CN, C₁₋₃ alkyl and C₁₋₃ alkoxy.

4. A compound of formula (I) as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which is a compound of E1-E65.

5. A pharmaceutical composition which comprises a compound as defined in any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

6. A compound as defined in any one of claims 1 to 4 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in therapy.

7. A compound as defined in any one of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use in the treatment of depression, anxiety, Alzheimer's disease, age related cognitive decline, ADHD, obesity, mild cognitive impairment, schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia and stroke.

8. The use of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of depression, anxiety, Alzheimer's disease, age related cognitive decline, ADHD, obesity, mild cognitive impairment, schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia and stroke.
9. A pharmaceutical composition as defined in claim 5 for use in the treatment of depression, anxiety, Alzheimer's disease, age related cognitive decline, ADHD, obesity, mild cognitive impairment, schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia and stroke.
10. A method of treating depression, anxiety, Alzheimer's disease, age related cognitive decline, ADHD, obesity, mild cognitive impairment, schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia and stroke which comprises administering a safe and therapeutically effective amount to a patient in need thereof of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 4 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

DERIVADOS DE INDOL SUSTITUIDOS CON 5-SULFONIL-1-PIPERIDINIL
COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT₆ PARA EL TRATAMIENTO
DE TRASTORNOS DEL CNS

5 **MEMORIA DESCRIPTIVA**

Esta invención describe derivados de indol novedosos que tienen actividad farmacéutica, procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en el tratamiento de CNS y otros trastornos.

10 Los antecedentes de la presente invención incluyen las siguientes publicaciones:

DE 19838666 (Mueller, T) describe la preparación de derivados de indol mediante la reacción intramolecular de alquinos en la presencia de un catalizador heterogéneo.

15 WO 99/33800 (Hoechst) describe unas series de derivados de indol como inhibidores del Factor Xa.

WO 99/43654 (Genetics Institute Inc.) describe unas series de derivados de indol reclamados para ser útiles como inhibidores de fosfolipasa en el tratamiento de inflamación.

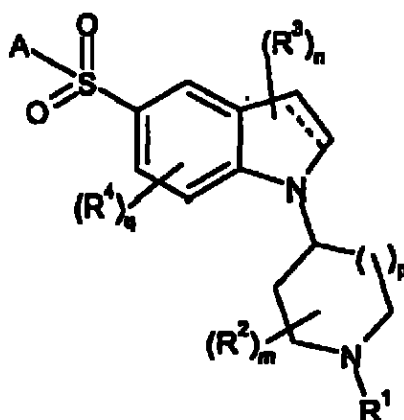
20 WO 02/085892 (Wyeth) describe unas series de derivados de aminobenzazol como ligandos 5-HT₆ que se reivindican por ser útiles para trastornos del sistema nervioso central.

Una clase novedosa estructuralmente de compuestos se han

encontrado novedosos ya que poseen potencia antagonista en el receptor 5-HT₆. Los compuestos que poseen la potencia antagonista en el receptor 5-HT₆ son capaces de interferir con los efectos fisiológicos de 5-HT en el receptor -HT₆ y pueden ser antagonistas o agonistas inversos.

5 La presente invención por lo tanto provee, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable:

10



(I)

en donde

15 R¹ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos halógeno o ciano;

R² representa alquilo de C₁₋₆ o R² se puede enlazar a R¹ para formar un grupo (CH₂)₂, (CH₂)₃ o (CH₂)₄;

20 m representa un número entero de cero a 4, tal que cuando m es mayor de 1, dos grupos R² se pueden enlazar para formar un grupo CH₂, (CH₂)₂, CH₂OCH₂ o (CH₂)₃;

p representa un número entero de cero a 2;

— representa un enlace sencillo o doble;

R⁴ representa halógeno, ciano, haloalquilo de C₁₋₈, haloalcoxi de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₈, alcanilo de C₁₋₈ o un grupo -CONR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno o heteroarilo que contiene nitrógeno:

en donde dichos grupos arilo y heteroarilo de A se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3) que pueden ser el mismo o diferente, y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, hidroxí, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo de C₁₋₆, trifluorometanosulfonilo, pentafluoroetilo, alcoxi de C₁₋₆, arilalcoxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆, alcanilo de C₁₋₈, alcoxicarbonilo de C₁₋₈, alquilsulfonilo de C₁₋₈, alquilsulfinilo de C₁₋₈, alquilsulfonilo de C₁₋₈, alquilsulfonilC₁₋₆-alquilo de C₁₋₈, arilsulfonilo, arilsulfonilo de C₁₋₈, arilsulfonilalquilo de C₁₋₈, alquilsulfonamido de C₁₋₈, alquilamido de C₁₋₈, alquilsulfonamido C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilamido C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamidoalquilo de C₁₋₈, arilcarboxamidoalquilo de C₁₋₈, aroilo, aroilalquilo de C₁₋₈, arilalcanoilo de C₁₋₈, o un grupo CONR⁹R¹⁰ o SO₂NR⁹R¹⁰, en donde R⁹ y R¹⁰ representan

independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno o heteroarilo que contiene nitrógeno;

o sus solvatos.

5 Como se usa aquí, el término "alquilo" (cuando se usa como un grupo o como parte de un grupo) se refiere a una cadena hidrocarburo recta o ramificada que contiene el número específico de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo de C_{1-6} significa una cadena hidrocarburo recta o ramificada que contiene por lo menos 1 y más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de
10 alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (et), n-propilo, i-propilo, n-hexilo e i-hexilo.

 Como se usa aquí, el término "alcoxi" (cuando se usa como un grupo o como parte de un grupo) se refiere a un radical alquiléter, en donde el término "alquilo" se define anteriormente. Los ejemplos de alcoxi incluyen,
15 pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-pentoxi, e i-pentoxi.

 El término "cicloalquilo de C_{3-7} " como se usa aquí se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

20 El término "halógeno" se usa aquí para describir un grupo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

 El término "haloalquilo de C_{1-6} " como se usa aquí se refiere a un grupo alquilo de C_{1-6} como se define aquí en donde por lo menos un átomo de

hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y lo similar.

El término "haloalcoxi de C₁₋₆" como se usa aquí se refiere a un grupo alcoxi de C₁₋₆ como aquí se define en donde por lo menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno. Los ejemplos de dichos grupos incluyen difluorometoxi o trifluorometoxi y lo similar.

El término "arilo" como se usa aquí se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico o bicíclico de C₆₋₁₂ en donde por lo menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftalenilo y lo similar.

El término "heteroarilo" como se usa aquí se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros o aromático bicíclico de 8-10 fusionado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos anillo aromáticos monocíclicos incluyen tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, triazinilo, tetrazinilo y lo similar. Los ejemplos de dichos anillos aromáticos fusionados incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, y lo similar.

Los grupos heteroarilo, como se describen anteriormente pueden estar enlazados al resto de la molécula vía un átomo de carbono o, cuando esta presente, un átomo de nitrógeno adecuado excepto donde se indica de otra manera.

- 5 El término "heteroarilo que contiene nitrógeno" tiene la intención de representar cualquier grupo heteroarilo como se define anteriormente que contiene un átomo de nitrógeno.

Será apreciado que en donde los grupos arilo o heteroarilo mencionados anteriormen~~to~~ tienen más de un sustituyente, dichos
10 sustituyentes se pueden enlazar para formar un anillo.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4-7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un sistema de anillo saturado bicíclico o parcialmente insaturado de 8-12 miembros
15 fusionado que contiene de 1 a 4 heterátomos seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos anillos monocíclico incluyen pirrolidinilo, azetidinilo, pirazolildinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxentanilo, dioxolanilo, dioxanilo, oxatiolanilo, oxatianilo, dítianilo,
20 dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidropirano, tetrahydropirano, tetrahydropiridinilo, tetrahydropirimidinilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydrotiopirano, diazepano, azepano y lo similar. Los ejemplos de dichos anillos bicíclicos incluyen indolinilo, isoindolinilo, benzopirano,

quinuclidinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, tetrahidroisoquinolinilo y lo similar.

El término "heterociclilo que contiene nitrógeno" tiene la intención de representar cualquier grupo heterociclilo como se define anteriormente que
5 contiene un átomo de nitrógeno.

En una modalidad se provee un compuesto de fórmula (I), o su sal aceptable farmacéuticamente, en donde:

R^1 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

m representa 0 ó 1;

10 R^2 representa alquilo de C_{1-3} o R^2 se puede enlazar a R^1 para formar un grupo $(CH_2)_3$;

n representa 0, 1 ó 2;

R^3 representa alquilo de C_{1-3} ;

p representa 0, 1 ó 2;

15 q representa 0 ó 1;

R^4 representa halógeno; y

A representa un fenilo, tiazolilo o pirazolilo opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, CN, alquilo de C_{1-3} y alcoxi de C_{1-3} ;

20 o sus solvatos.

En ciertas modalidades, R^1 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o 2,2-dimetilpropilo). En una modalidad, R^1 representa hidrógeno o metilo.

En una modalidad, m representa 0 ó 1, más particularmente 0.

En una modalidad, R^2 representa alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo) o R^2 se puede enlazar a R^1 para formar un grupo $(CH_2)_3$.

En una modalidad, n representa 0 ó 1, más particularmente 0.

5 En una modalidad, R^3 representa alquilo de C_{1-3} (por ejemplo metilo).

En una modalidad, n representa 2 y R^3 representa metilo.

En una modalidad, p representa 0, 1 ó 2 más particularmente 1.

En una modalidad q representa 0 ó 1, más particularmente 0.

10 En una modalidad, R^4 representa halógeno, más particularmente F o Cl.

En una modalidad, A representa un fenilo, tiazolilo o pirazolilo opcionalmente sustituido, más particularmente fenilo, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste de halógeno (por ejemplo, F o Cl), CN, alquilo de C_{1-3} (por ejemplo metilo) y alcoxi de C_{1-3} (por ejemplo metoxi).

15

Los compuestos preferidos de acuerdo a la invención incluyen ejemplos de E1-E65 como se muestra posteriormente, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sus sales de adición ácida. Será apreciado para uso en la medicina las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas descritas por Berge,

Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-9. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Las sales derivadas a partir de bases inorgánicas incluyen de
5 aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc, y lo similar.

Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas
10 de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina,
15 piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, trishidroximetilamino metano, tripropilamina, trometamina, y lo similar. Cuando un compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos.
20 Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetionico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico,

sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y lo similar.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio, y aquellas formadas a partir de ácidos maléico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamóico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanosulfónico, 5 propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma 10 cristalina o no cristalina, y si es cristalina, pueden ser opcionalmente solvatados, por ejemplo, como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables de solvente (por ejemplo, agua).

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en 15 formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereoisómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada uno de estas formas estereoisoméricas y sus mezclas que incluyen racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar una de otra mediante métodos usuales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. La 20 invención también se extiende a cualquiera de sus formas tautoméricas y sus mezclas.

La invención objeto también incluye compuestos etiquetados isotópicamente, que son indicados para aquellos descritos en la fórmula (I) y

los siguientes, pero para el hecho de uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente predominante. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen

5 isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo, y cloro, tal como 3H , 11C , 14C , 18F , 123I y 125I .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro

10 del alcance de la presente invención. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales los isótopos radioactivos tales como 3H , 14C , se incorporan, son útiles en ensayos de distribución de tejido en fármacos y/o sustratos. Los isótopos triturados, es decir, 3H y carbono-14, es decir 14C son particularmente

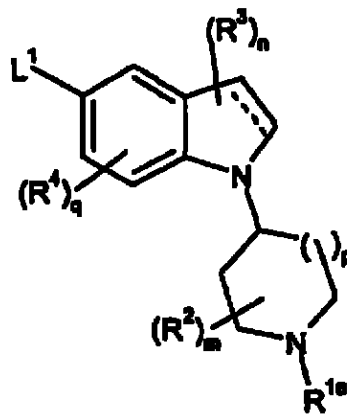
15 preferidos para su fácil preparación y detectabilidad. Los isótopos 11C y 18F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión positrón) e isótopos 125I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón simple), todos útiles en la imagen del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio es decir, 2H , puede

20 producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la estabilidad metabólica mayor, por ejemplo vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos etiquetados isotópicamente de

fórmula (I) y los siguientes de esta invención generalmente se pueden preparar al llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos posteriores, al sustituir un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo etiquetado no isotópicamente.

5 La presente invención también provee un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, cuyo procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II).



(II)

15 en donde R^{1a} es como se define para R^1 o un grupo N-protegido, R^2 , R^3 , R^4 , m , n , p , q , y --- son como se definen anteriormente y L^1 representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo o yodo) o trifluorometilsulfonilo, con un compuesto de
20 fórmula $A\text{-SO}_2\text{-H}$ (o $A\text{-SH}$) seguido por una etapa subsecuente), en donde A es como se define anteriormente y en adelante como remoción necesaria de un grupo N-protegido R^{1a} .

(b) la desprotección de un derivado protegido de un compuesto

de fórmula (I); y en adelante opcionalmente.

(c) la interconversión a otros compuestos de fórmula (I) y/o la formación de una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable.

(d) la metalación de un compuesto de fórmula (II) seguida por la
5 reacción con un electrófilo de arilsulfonilación apropiado para formar un
compuesto de fórmula (I), seguido por el procedimiento (b) o (c) si es
necesario.

El procedimiento (a) en donde un compuesto de fórmula (II) se
trata con un compuesto de fórmula A-SO₂H usualmente comprende el uso de
10 condiciones básicas y se puede llevar a cabo más convenientemente al usar
una sal adecuada del compuesto A-SO₂H (por ejemplo, sal de sodio) en un
solvente apropiado tal como sulfóxido de dietilo, en la presencia de una sal de
metal de transición tal como yoduro de cobre (I) y un aditivo adecuado tal
como N,N'-dimetiletilendiamina.

15 El procedimiento (b) en donde un compuesto de fórmula (II) se
trata con un compuesto de fórmula A-SH usualmente comprende el uso de
condiciones básicas por ejemplo, al usar una sal adecuada del compuesto A-
SH (por ejemplo, sal de sodio) en un solvente apropiado tal como N,N-
dimetilformamida, en la presencia de una sal metálica adecuada tal como
20 yoduro de cobre (I), seguido por el uso de un oxidante adecuado tal como
ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético, monoperoxifalato de magnesio o
monopersulfato de potasio. De manera alternativa, el compuesto de fórmula
(II) se puede tratar ventajosamente con un compuesto de fórmula A-SH en la

presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio en un solvente apropiado tal como tolueno en la presencia de un catalizador metálico adecuado, por ejemplo, una mezcla de una fuente de paladio apropiada tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y un ligando apropiado tal como (oxidi-2,1-fenileno)-bis(difenilfosfina), seguido por la oxidación como se describe anteriormente.

En los procedimientos (a) y (b), los ejemplos de grupos protectores y el significado para su remoción se pueden encontrar en T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991).

10 Los grupos protectores 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 se pueden remover por hidrólisis (por ejemplo, al usar un ácido tal como ácido clorhídrico) o reductivamente (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo

15 o remoción reductiva de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo al usar zinc en ácido acético) como apropiado. Otros grupos protectores amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF₃) que se pueden remover mediante hidrólisis catalizada de base o una resina de fase sólida unida a un grupo bencilo, tal como una resina Merrifield unida al grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlace Ellman),

20 que se puede remover mediante la hidrólisis catalizada ácida, por ejemplo con ácido trifluoroacético. Un grupo protector amina adicional incluye metilo que se puede remover al usar métodos estándar para N-dealquilación (por ejemplo, cloroformiato de 1-cloroetilo bajo condiciones básicas seguidas por el

tratamiento con metanol).

El procedimiento (c) se puede realizar al usar los procedimientos de interconversión convencionales tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación reductiva, alquilación, sustitución nucleofílica o aromática electrofílica, hidrólisis de éster o formación de unión de amida. Por ejemplo, la N-dealquilación de un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 representa un grupo alquilo para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 representa hidrógeno. Será apreciado que dicha interconversión puede ser la interconversión de derivados protegidos de fórmula (I) que se pueden desproteger subsecuentemente seguido por la interconversión.

Además, el procedimiento (c) puede comprender, por ejemplo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 representa hidrógeno, con un aldehído o cetona en la presencia de un agente reductor a fin de generar un compuesto de fórmula (I) donde R^1 representa alquilo de C_1 .

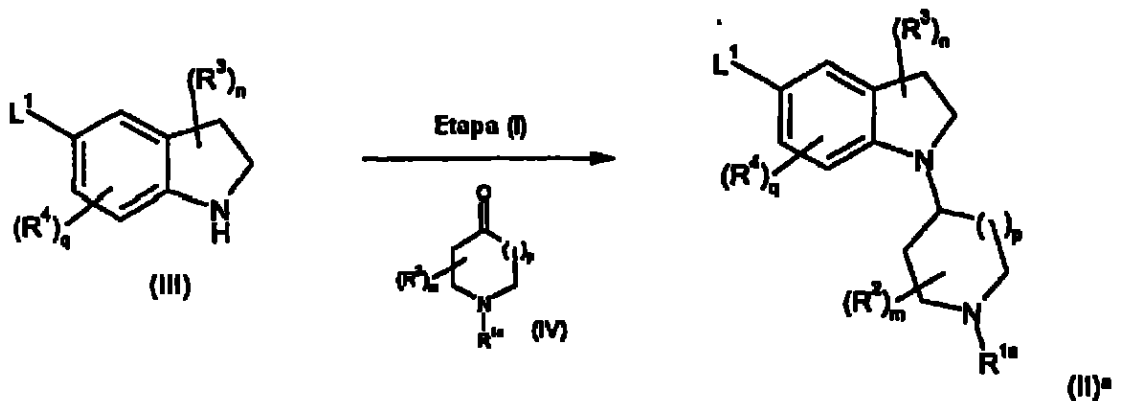
6. Esto se puede realizar al usar un agente donador de hidruro tal como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o una forma unida de resina de cianoborohidruro en una solvente alcohólico tal como etanol y en la presencia de un ácido tal como ácido acético, o bajo condiciones de hidrogenación catalítica. De manera alternativa, tal transformación se puede llevar a cabo al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 representa hidrógeno, con un compuesto de fórmula R^1-L , en donde R^1 es como se define anteriormente y L representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo o yodo) o grupo metilsulfoniloxi,

opcionalmente en la presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o trietilamina al usar un solvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida o un alcohol de C₁₋₄.

El procedimiento (d) puede comprender, por ejemplo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un agente de metalación tal como sec- o terc-butil litio en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano para formar un anión que se puede hacer reaccionar con un electrófilo apropiado tal como un fluoruro de arilsulfonilo para formar un compuesto de fórmula (I). Los fluoruros de arilsulfonilo se pueden preparar convenientemente mediante la reacción del cloruro de arilsulfonilo correspondiente con una fuente de fluoruro tal como fluoruro de calcio y/o potasio en un solvente adecuado tal como acetonitrilo, opcionalmente en la presencia de agua o un éter de corona.

Los compuestos de fórmula (II) en donde --- representa un enlace sencillo se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema:

15



20

en donde R^{1a}, R², R³, R⁴, m, n, p, q y L¹ son como se definen anteriormente.

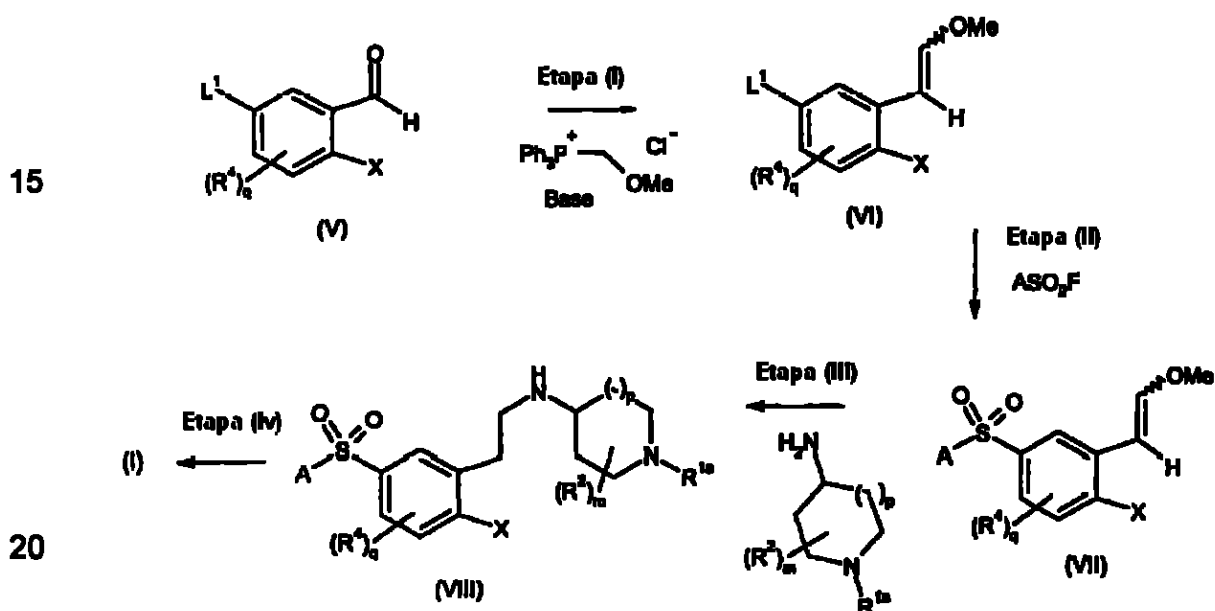
La etapa (i) usualmente se puede efectuar al usar un agente

reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado tal como etanol o 1,2-diclorometano.

Los compuestos de fórmula (II) en donde $\text{---}\text{---}$ representa un enlace doble se puede preparar a partir de compuestos de fórmula (II)^a anterior mediante la reacción con un agente de oxidación adecuado tal como diclorodiciano-1,4-benzoquinona en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (III) y (IV) son conocidos en la literatura o se pueden preparar mediante métodos análogos.

Los compuestos alternativos de fórmula (I) en donde $\text{---}\text{---}$ representa un enlace sencillo se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema:

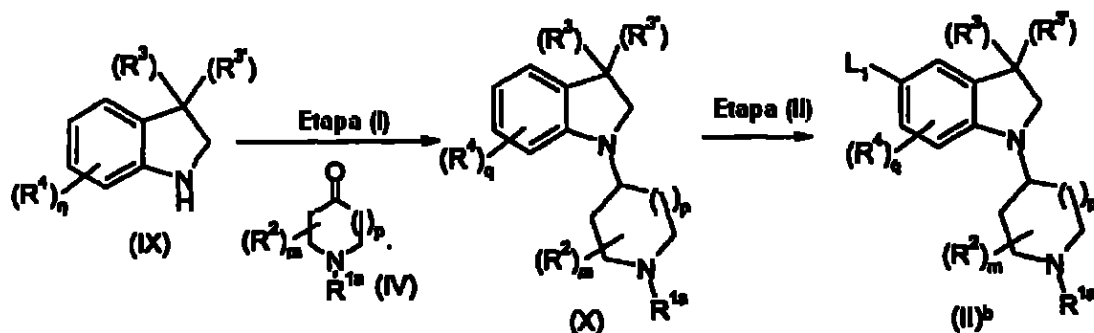


en donde A, R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , m, n, p, q y L^1 son como se definen anteriormente y X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno, por

ejemplo flúor, o un O-trifluorometanosulfonato.

La etapa (i) se puede efectuar usualmente al usar un agente Wittig tal como cloruro de [(metiloxi)metil](trifenil)fosfonio en la presencia de una base adecuada tal como 2-terc-butiliminio-2-dietilamino-1,3-dimetil-
5 perhidro-1,3,2-diazafosfina, que puede estar convenientemente una forma de enlace polimérico, en un solvente tal como acetonitrilo. La etapa (ii) se puede efectuar mediante la metalación de (VI) al usar por ejemplo terc-butillitio en una solvente tal como tetrahidrofurano seguido por la reacción con un electrófilo de sulfonilo tal como fluoruro de fenilsulfonio. La etapa (iii)
10 comprende la hidrólisis del éster de vinilo de (VII) al usar un ácido adecuado, tal como ácido fórmico, seguido por la afinación reductiva del aldehído intermedio con una amina apropiada tal como 4-amino-1-Boc-piperidina en la presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo triacetoxiborohidruro, en un solvente apropiado tal como 1,2-dicloroetano y en la presencia de un
15 catalizador ácido tal como ácido acético. La etapa (iv) se puede efectuar típicamente mediante el calentamiento del compuesto (VIII), opcionalmente en la presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada, en un solvente adecuado tal como DMSO, o se puede realizar al usar catalizador de paladio en la presencia de un ligando adecuado.

20 En el caso de compuestos de fórmula (I) (en donde --- representa un enlace sencillo, n representa 2, y R^3 y $R^{3'}$ representa una sustitución 3,3-dialquilo del anillo indolina, un procedimiento alternativo adicional se indica en el siguiente esquema:



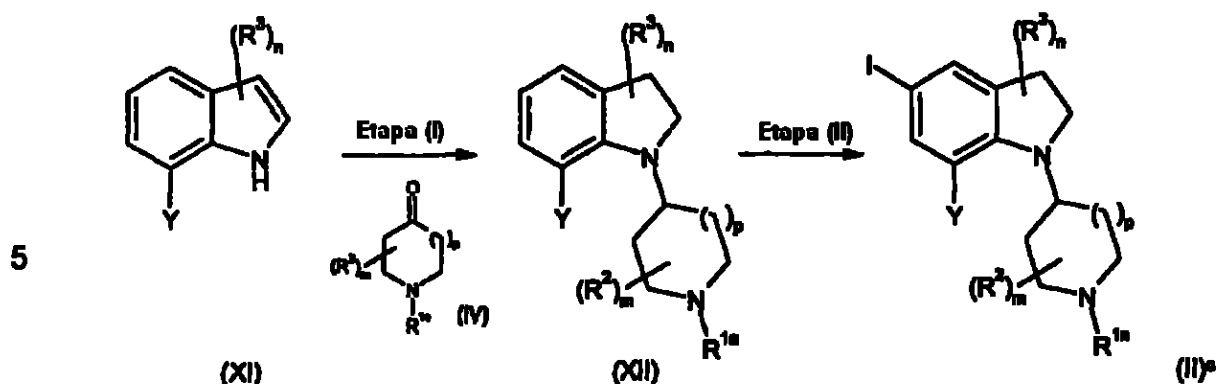
en donde R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , m , n , p , q y L_1 son como se definen anteriormente y $R^{3'}$ se define como para R^3 pero no necesita ser idéntico para R^3 , y los compuestos de fórmula (II)^b son modalidades de fórmula (II).

10 En la etapa (i) usualmente comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IX), tal como 3,3-dimetilindolina con una cetona apropiada tal como N-Boc-piperidin-4-ona en la presencia de un agente reductor apropiado tal como cianoborohidruro de sodio en un solvente apropiado tal como ácido acético. La etapa (ii) comprende la introducción de

15 un grupo L_1 saliente, por ejemplo yodo, al usar un agente electrofílico tal como dicloroyodato de benciltrimetilamonio en una mezcla de solvente adecuado tal como diclorometano y metanol y en la presencia de una base adecuada tal como carbonato de calcio.

Un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (II) en donde R^4 es un halógeno (Y) se muestra en el siguiente esquema:

20



La etapa (i) usualmente comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XI) tal como 7-fluoroindol con una cetona adecuada tal como N-Boc-piperidin-4-ona en la presencia de un agente reductor, por ejemplo cianoborohidruro de sodio y un solvente adecuado tal como ácido acético para formar (XII). La etapa (ii) comprende la reacción de (XII) con un agente de halogenación electrofílico tal como N-yodosuccinimida en un solvente adecuado tal como dimetilformamida para proporcionar un compuesto de

10

15 fórmula (II)^c.

Los compuestos indolilo de fórmula (I) en el cual $R^3 = 3\text{-alquilo}$ se puede preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes en donde $R^3 = H$ y R^{1a} es un grupo protector tal como Boc con un electrófilo adecuado tal como sal de Eschenmoser, seguido por la hidrogenación y

20

desprotección y la elaboración adicional del grupo R^{1a} como se especifica anteriormente.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar convencionalmente mediante la reacción con el ácido apropiado o derivado de

ácido.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una afinidad para el receptor 5-HT₆ y se cree que son de uso potencial en el tratamiento de ciertos trastornos CNS tales como ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos compulsivos obsesivos, migraña, trastornos de memoria cognoscitiva (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, desviación cognoscitiva relacionada con la edad, daño cognoscitivo benigno y demencia vascular), enfermedad de Parkinson, ADHD (trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad), trastornos de sueño (que incluyen

5

10

disturbios de ritmo cardíaco), trastornos de alimentación tales como anorexia y bulimia, ataques de pánico, separación de abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia (en particular deficiencia cognoscitiva de esquizofrenia), apoplejía y también trastornos asociados con trauma espinal y/o lesión de cabeza tales como hidrocefalus.

15

Los compuestos de la invención también se esperan para ser de uso en el tratamiento de ciertos trastornos GI (gastrointestinales) tales como IBS (síndrome de intestino irritable). Los compuestos de la invención también se esperan para ser de uso en el tratamiento de obesidad.

De esta manera la invención también provee un compuesto de

20

fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como una sustancia terapéutica, en particular en el tratamiento de profilaxis de los trastornos anteriores. En particular la invención se provee para un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable para el uso en el

tratamiento de depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, desviación cognoscitiva relacionada con la edad, ADHD, obesidad, daño cognoscitivo benigno, esquizofrenia, déficits cognoscitivos en esquizofrenia y apoplejía.

La invención además provee un método de tratamiento o
5 profilaxis de los trastornos anteriores, en mamíferos que incluyen humanos, que comprenden la administración a la víctima de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de
10 fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores.

Los antagonistas de 5-HT₂ tienen el potencial de ser capaces de incrementar la frecuencia celular de neuronas polisialquiladas inducidas por
15 aprendizaje y basales en regiones del cerebro tales como el lóbulo temporal medio de rata e hipocampo asociado, como se describe en WO 03/086056. De esta manera, de acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención, proveemos un método de promoción de crecimiento neuronal dentro del sistema nervioso central de un mamífero que comprende la etapa de
20 administración de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

A fin de usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, estos normalmente se formulan en una composición farmacéutica de acuerdo con la

práctica farmacéutica estándar. La presente invención también provee una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención, la cual se puede
5 preparar mediante la mezcla adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, usualmente se adapta para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en la forma de tabletas, cápsulas, o preparaciones líquidas, polvos, trociscos, polvos reconstituidos, soluciones inyectables o infusibles o suspensiones o supositorios. Las composiciones
10 administrables oralmente generalmente se prefieren.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden ser en forma de dosificación unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, rellenadores, lubricantes de tabletas, desintegradores, y agentes humectantes aceptables. Las tabletas se pueden
15 revestir de acuerdo a métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden ser en la forma de, por ejemplo, suspensión acuosa o aceitosa, soluciones, emulsiones, sueros o elixires, o pueden ser en la forma de un producto seco para la reconstitución
20 con agua u otros vehículos adecuados anteriormente usados. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), preservativos, y, si se desea,

saborizantes o colorantes convencionales.

Para administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluida se preparan al usar un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración usada, puede ser ya sea suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y se filtra esterilizado antes de rellenar en un recipiente o ampollita adecuados y se sella. De manera ventajosa, los adyuvantes tales como un anestésico local, preservativos y agentes reguladores de pH se disuelven en el vehículo. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después de rellenarla en el recipiente y el agua se remueve bajo vacío. Las suspensiones parenterales se preparan en sustancialmente la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de ser disuelto, y la esterilización no se puede realizar mediante filtración. El compuesto se puede esterilizar mediante la exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo adecuado. De manera ventajosa, un agente tensioactivo o agente humectante se incluye en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

La composición puede contener de 0.1% a 99% en peso, más particularmente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración.

La dosis del compuesto usado en el tratamiento de los trastornos

anteriormente mencionados variará en la manera usual con la seriedad de los trastornos, el peso de la víctima, y otros factores similares. Sin embargo, como una dosis unitaria adecuada de gula general puede ser de 0.05 a 1000 mg, más adecuadamente de 0.05 a 200 mg, por ejemplo de 20 a 40 mg; y
5 tales dosis unitarias preferiblemente se administran una vez al día, aunque la administración de más de una vez al día se puede requerir, y dicha terapia se puede extender por un número de semanas o meses.

Todas las publicaciones, que incluyen pero no se limitan a patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación se incorporan
10 aquí para referencia como si cada publicación individual es específicamente e individualmente indicada para ser incorporada para referencia aquí sin embargo expuesta totalmente.

Las siguientes descripciones y ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención.

15

Descripción 1

4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de
1,1-dimetiletilo (D1)

Caso (I)

20 Una solución de 5-bromoindolina (2.65 g, 13.4 mmol) en ácido acético glacial (30 ml) se trata con 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2.93 g, 14.7 mmol), manteniendo la temperatura debajo de 30°C. Esta solución se trata mediante la adición a manera de porción de

triacetoxiborohidruro (4.25 g, 20 mmol) manteniendo la temperatura debajo de 35°C. La mezcla entonces se agita a temperatura ambiente por una hora, se vierte en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml), y se neutraliza a un pH ~8 mediante la adición gota a gota de solución de NaOH 6M, mientras se mantiene la temperatura debajo de 35°C. La fase orgánica se separa de la fase acuosa lavada con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran *in vacuo* y se purifican mediante cromatografía en gel de sílice, se eluye con una proporción incrementada de acetato de etilo en hexano. Esto produce 4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D1) como un aceite amarillo pálido (4.5 g, 90%):

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.47 (9H, s), 1.53 (2H, ddd), 1.76 (2H, br.d), 2.76 (2H, br.t), 2.93 (2H, t), 3.35 (2H, t), 3.44 (1H, tt), 4.24 (2H, br.d), 6.26 (1H, s), 7.11 (1H, d), 7.12 (1H, s)

15

Caso (ii)

Se disuelve 5-bromoindolina (16.51 g, 83.4 mmol) en AcOH (300 ml) en un matraz RB de tres cuellos bajo argón. Se añade 4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (20.34 g, 100 mmol) una vez y la mezcla se deja agitar por 3-5 minutos después del cual se añade a manera de porciones $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (27.9 g, 125 mmol) Después de 1 hr a temperatura ambiente el volumen se reduce bajo presión reducida para casi la terminación y el residuo se redisuelve en EtOAc (300 ml), se lava con NaHCO_3 sat. (3 x

20

300 ml), salmuera (300 ml) y se seca sobre MgSO_4 . Esta solución se filtra y se concentra para producir 35 g del material crudo que subsecuentemente se purifica mediante cromatografía instantánea (cartucho Biotage 75+M) con un gradiente de EtOAc (0-30%) en hexano. 4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D1) se aísla con 96% de rendimiento (30.5 g), espectroscópicamente consistente con el preparado en el caso (i).

Descripción 2

10 4-(5-bromo-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-
 dimetiletilo (D2)

Se disuelve 4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D1) (2.0 g, 5.2 mmol) en THF (20 ml) y se enfría a 0°C. A esta solución se añade gota a gota una solución de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1.13 g, 5.7 mmol) en THF (10 ml) manteniendo la temperatura < 10°C. La mezcla se torna negra y se agita a <10°C durante 1 hora. Se añade acetato de etilo (80 ml), la mezcla se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (4 x 50 ml), salmuera (50 ml) se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a un aceite café. Este se purifica usando cromatografía en gel de sílice, se eluye con una proporción incrementada de acetato de etilo en pentano, para producir 4-(5-bromo-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D2) como un sólido blanco (1.8 g, 91%):

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.49 (9H, s), 1.88 (2H, ddd) 2.06 (2H, d), 2.91 (2H, br.t), 4.28–4.35 (3H, m), 6.46 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.23–7.29 (2H, m), 7.75 (1H, d);

MS: m/z ($M+H$) $^+$ 379, 381;

5 $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$ requiere: 378, 380.

Descripción 3

Caso (i)

10 4-[5-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D3)

Una mezcla de 4-(5-bromo-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D2) (4.0 g, 11.7 mmol), fenilsulfinato de sodio (5.0 g, 35 mmol), yoduro de cobre (I) (220 mg, 1.2 mmol), N,N'-dimetil-etilenodiamina (0.25 ml, 2.3 mmol) y carbonato de potasio (3.2 g, 23 mmol) se suspende en sulfóxido de dimetilo (20 ml) y se calienta a 100°C bajo una atmósfera de argón durante 18 horas. La mezcla se enfría, se añade diclorometano (200 ml) y se introduce agua (100 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice que se eluye con una proporción incrementada de acetato de etilo en pentano para producir 4-[5-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D3) (1.6 g, 31%) como un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.49 (9H, s), 1.87 (2H, ddd) 2.02 (2H, br.d),

2.91 (2H, br.t), 4.31-4.43 (3H, m), 6.66 (1 H, d), 7.29 (1 H, d), 4.41-7.48 (4H, m), 7.75 (1 H, dd, 7.49-7.79 (2H, m), 8.3 (1 H, d).

Caso (ii)

5 Una solución de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (342 mg, 1.5 mmol) en THF (2 ml) se añade gota a gota una solución agitada de 4-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D4) (434 mg, 0.983 mmol) en THF (13 ml) a 0°C bajo argón. La solución de reacción se agita a 0°C durante 2h seguido por 3h a RT. Entonces
10 se concentra y se divide entre EtOAc y solución de NaHCO₃ acuosa diluida. La capa orgánica se separa y se lava con solución de NaHCO₃ acuosa saturada (x1) y salmuera (x1) antes de ser secada sobre MgSO₄. Se filtra y se evapora para producir el producto crudo (457 mg). Este se purifica en sílice (20 g) se eluye con 40% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto
15 del título puro (414 mg, 94%), espectroscópicamente consistente con el material producto en el caso (i).

Descripción 4

4-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-

20 piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D4)

Caso (i)

Una mezcla de 4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D1) (0.7 g, 1.8 mmol), fenilsulfonato de

sodio (0.9 g, 5.5 mmol), yoduro de cobre (I) (35 mg, 0.18 mmol), N,N'-dimetil-etilenodiamina (0.04 ml, 0.36 mmol), y carbonato de potasio (0.5 g, 3.6 mmol) se suspende en sulfóxido de dimetilo (20 ml) y se calienta bajo atmósfera de argón a 100°C durante 18 horas. La mezcla se enfría, se añade diclorometano (50 ml) y se introduce agua (25 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice que se eluye con una proporción incrementada de acetato de etilo en pentano para producir 4-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D4), como un sólido blanco (238 mg, 28%):

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.46 (9H, s), 1.58 (2H, dt), 1.74 (2H, br.d), 2.77 (2H, br.t), 2.98 (2H, t), 3.50 (3H, t), 4.24 (2H, br.d), 6.40 (1 H, d), 7.41-7.53 (4H, m), 7.66 (1 H, dd), 7.90 (2H, dd);

MS: m/z (M+H)⁺ 443; $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{SN}_2\text{O}_4$ requiere: 442.

15

Caso (ii)

En un horno se seca un matraz RB de tres cuellos de 500 ml equipado con una sonda de temperatura y en un embudo de goteo de 50 ml se coloca 4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D1) (10 g, 26.3 mmol) bajo argón y se disuelve en THF seco (130 ml). Esta solución se enfría a -78°C y se añade gota a gota terc-butillitio (35 ml, 52.5 mmol, 2 eq, 1.5M en pentano) (manteniendo la temperatura debajo de -60°C). Después de que se completa la adición la solución amarilla brillante

20

- se agita a -70°C durante 5 minutos y después una solución de fluoruro de bencenosulfonilo (6.32g, 39.45 mmol) en THF seco (30 ml) se añade alrededor de un periodo de 15 minutos. La solución café resultante se agita a -70°C durante 15 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente.
- 5 Después de 1 hora se templea con NH_4Cl sat. Se extrae con EtOAc, las capas orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre MgSO_4 . El material crudo (14.5 g) se purifica mediante cromatografía instantánea (cartucho Biotage 75+S) con un gradiente de EtOAc en hexano para producir 4-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidnacarboxilato de 1,1-dimetilo (D4) en 56%
- 10 de rendimiento (6.5 g), espectroscópicamente consistente con el preparado en el caso (i)

Descripción 5

3,3-dimetil-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (D5)

- 15 A una solución de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol (500 mg, 3.4 mmol) en ácido acético (5 ml) bajo atmosfera de argón se añade 1-metil-4-piperidinona (423 mg, 3.74 mmol) y después de 5 minutos se añade en una porción $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.08 g, 5.1 mmol). Después de 5 horas, la mezcla se diluye con agua, se basifica con NaOH (pellas) hasta un pH ca. 10 y se extrae
- 20 con Et_2O : La fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO_4 . La solución se filtra y se concentra para producir 3,3-dimetil-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (D5) en 94% de rendimiento (780 mg).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.27 (6H, s), 1.74 (4H, m), 2.04 (2H, dt), 2.30

(3H, s), 2.95 (2H, d), 3.13 (2H, s), 3.35 (1 H, m), 6.40 (1 H, d, J=7.6 Hz), 6.63 (1 H, t, J=7.6 Hz), 6.98 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.6 Hz).

MS: m/z (M+H)⁺ 245, C₁₆H₂₄N₂ requires 244.

5 Descripción 6

4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6)

5-yodoindol (12.15 g, 0.05 mol) en ácido acético glacial (150 ml) a RT se trata a manera de porción con cianoborohidruro de sodio (9.42 g, 0.15 mol) alrededor de 10 minutos. La solución resultante se deja agitar a RT durante 1hr y después se evapora a casi sequedad (precaución: la evaporación para completar la sequedad causa descomposición exotérmica rápida). El residuo se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera. Se añade ácido acético glacial (50 ml) a la solución que entonces se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora casi a sequedad para dejar solución de 5-yodoindol. Después se añade ácido acético glacial adicional (120 ml) mediante 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (11.94 g, 0.06 mol). Después triacetoxiborohidruro de sodio (15.94 g, 0.075 mol) se añade a manera de porción alrededor de 10 minutos y la solución de reacción se agita a RT durante 1 hr. 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2.99 g, 0.015 mol) y triacetoxiborohidruro de sodio (5.3 g, 0.084 mol) se añade y la agitación se continúa por una hora adicional. La solución entonces se evapora a casi

sequedad y se divide entre EtOAc y solución acuosa de carbonato de potasio.

La capa orgánica se separa y se lava con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera. Esta se seca (MgSO_4), se filtra y se evapora para dejar el producto crudo. Este se purifica en sílice que se eluye con hexano/EtOAc (9:1)

5 para producir 4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) como un sólido blanco (15.20 g, 71%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.93 (2H, t $J = 8.6$ Hz), 3.35 (2H, t $J = 8.6$ Hz), 3.44 (1H, m), 6.19 (1 H, d $J = 8.8$ Hz) y 7.30 (2H, m).

10 EM (electroaspersión): m/z (M+H)⁺ 429; $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{O}_2$ requieres $M = 428$.

Descripción 7

5-bromo-1-(octahidro-7-indozinil)-2,3-dihidro-1H-indol (D7)

15 A una solución de 5-bromoindolina (300 mg, 1.52 mmol) en ácido acético (3 ml) se añade hexahidro-7-(1H)-indolizinona (232 mg, 1.67 mmol) (preparado de manera similar a *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1986, 447-453) y después de 5 minutos $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (480 mg, 2.28 mmol) se añade a manera de porción. La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente bajo argón y

20 después de 4 horas se concentra bajo presión reducida, se disuelve en diclorometano y se trata con 5% de K_2CO_3 , la capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se seca sobre MgSO_4 . El material crudo (447 mg) se purifica mediante cromatografía instantánea (columna Biotage, 20 g) con un

gradiente de MeOH en diclorometano para proporcionar 5-bromo-1-(octahidro-7-indolizinil)-2,3-dihidro-1H-indol (D7) en rendimiento de 56 %.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.48 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.70 (1 H, m), 1.85 (3H, m), 2.19 (1H, m), 2.30 (1 H, m), 2.40 (2H, m), 2.90 (3H, m), 3.02 (1H, m), 3.5 (3H, m), 6.27 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.11 (2H, m).

Descripción 8

5-yodo-3,3-dimetil-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol

(D8)

10 3,3-dimetil-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (D5) (775 mg, 3.18 mmol) se disuelve en una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (42 ml/16 ml) y CaCO₃ (414 mg, 4.13 mmol) y dicloryodato de benciltrimetilamonio (95%) (1.16 g, 3.18 mmol) se añade y la mezcla se agita a RT bajo argón. La reacción se sigue mediante TLC/LC-MS. Después de 1 hora el exceso de

15 CaCO₃ se filtra a través de celite, el solvente se evapora bajo presión reducida, el producto se redisuelve en diclorometano y se lava con tiosulfato de sodio (10 g, 10% p/v). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir un sólido amarillo de 5-yodo-3,3-dimetil-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (D8) en rendimiento cuantitativo (1.2 g).

20 ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.25 (6H, s), 1.94 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.75 (2H, m), 3.17 (2H, s), 3.52 (3H, m), 6.15 (1H, d, J=8.25 Hz), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.25 Hz).

EM: m/z (M+H)⁺ 371, C₁₆H₂₃IN₂ requiere 370.

Descripción 9**4-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9)**

Se prepara a partir de 7-fluoro-1H-indol y 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo de una manera similar a la descripción 6 con la condición de que 1.0 equivalentes extra de cianoborohidruro de sodio se añaden durante la primera reducción, 4-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9) se obtiene como un aceite incoloro (39%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.44 (9H, s), 1.57 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=8.6Hz), 3.35 (2H, t, J=8.6Hz), 3.95 (1H, m), 4.22 (2H, m), 6.60 (1H, m), 6.75-6.91 (2H, m).

EM: m/z (M-^tBu+H)⁺ 265, C₁₈H₂₅FN₂O₂ requiere 320.

Descripción 10**3-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D10)**

Se prepara a partir de 5-yodo-1H-indol y 3-oxo-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo de una manera similar a la descripción 6, 3-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo se obtiene como un aceite amarillo (D10) (51%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.98-2.15 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=8.2Hz), 3.28-3.67 (6H, m), 4.08 (1H, m), 6.26 (1H, d, J=4.2Hz), 7.32 (2H,

m).

EM: m/z (M-Bu+H)⁺ 359, C₁₇H₂₃IN₂O₂ requiere 414.

Descripción 11

5 4-(7-fluoro-5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-
piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11)

Una solución de 4-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9) (1.09 g, 3.40 mmol, 1.0 eq) y N-yodosuccinimida (0.919 g, 4.08 mmol, 1.2 equivalentes) en dimetilformamida
10 seca (33 ml) se agita bajo argón en la oscuridad durante 4h. En este punto N-yodosuccinimida adicional (230 mg, 1.02 mmol, 0.3 equivalentes) se añade y la solución se agita por 1h adicional. La dimetilformamida entonces se evapora y el aceite verde resultante se divide entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 ml). La fase orgánica se separa, se
15 lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y después salmuera (50 ml), se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El aceite café resultante (1.72 g) se purifica en sílice que se eluye con pentano y acetato de etilo (0 a 90%). Las fracciones apropiadas se combinan y se evaporan a sequedad, para producir un aceite amarillo (594 mg), que se
20 purifica mediante HPLC preparativa dirigida de masa. 4-(7-fluoro-5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11) se obtiene como un aceite incoloro (228 mg, 19%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.53 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.76

(2H, m), 2.96 (2H, t, J=8.6Hz), 3.36 (2H, t, J=8.6Hz), 3.88 (1H, m), 4.15 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m).

EM: m/z (M-^tBu+H)+ 391, C₁₈H₂₄FIN₂O₂ requiere 446.

5

Descripción 12

4-(7-cloro-5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-

piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12)

Una solución de 4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) (1.00 g, 2.34 mmol, 1.0 equivalentes), y N-clorosuccinimida (0.374 g, 2.80 mmol, 1.2 equivalentes) en dimetilformamida (30 ml) se agita bajo argón en la oscuridad durante 4 h. La dimetilformamida entonces se evapora y el aceite verde resultante se divide entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se separa, se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y después salmuera (20 ml), se seca con sulfato de magnesio, si filtra y se evapora a sequedad. La espuma verde resultante (1.18 g) se purifica al usar HPLC preparativa dirigida de masa. Se obtiene 4-(7-cloro-5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12) se obtiene como un aceite verde (525 mg, 49%).

20

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=8.6Hz), 3.42 (2H, t, J=8.6Hz), 4.21 (2H, m), 4.45 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.28, (1H, m).

EM: m/z (M+H)+ 463 & 465, C₁₈H₂₄ClIN₂O₂ requiere 462 & 464.

Descripción 13**4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13)**

Se prepara a partir de 5-yodo-1H-indol y 4-oxohexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo de una manera similar a la descripción 6. 4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13) se obtiene como un aceite amarillo (62%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.50 (9H, s), 1.50-1.99 (6H, m), 2.90 (2H, m), 3.22-4.15 (7H, m), 6.15 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26-7.31 (2H, m).

10 EM: m/z ($\text{M}^+\text{-}^t\text{Bu}+\text{H}$) + 387, $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}_2$ requiere 442.

Descripción 14**Fluoruro de 4-fluorobencenosulfonil (D14)**

Cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (1.46 g, 7.5 mmol, 1.0 equivalentes), fluoruro de potasio (2.18 g, 37.5 mmol, 5 equivalentes) y 18 corona 6 (50 mg) se agita en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente, bajo argón, durante 5h. Bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml) se añade y después la mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml), se secan con sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad. Fluoruro de 4-fluorobencenosulfonilo (D14) se obtiene como aceite amarillo (1.25, 94%).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 117.3 (d, $J = 30\text{Hz}$), 129.0 (m), 131.6 (d, $J =$

10Hz), 166.9 (d, J= 260Hz).

Descripción 15

Fluoruro de 3-fluorobencenosulfonilo (D15)

5 Cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (2.92 g, 15 mmol, 1 equivalente), fluoruro de potasio (4.36 g, 75 mmol, 5 equivalentes) y agua (1 gota) se agita en acetonitrilo (60 ml), a temperatura ambiente, bajo argón, durante 16h. La mezcla se filtra, se evapora a sequedad y los residuos aceitosos se dividen entre acetato de etilo (20 ml) y bicarbonato de sodio

10 acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se separa, se lava con bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml) y después salmuera (20 ml), se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. Fluoruro de 3-fluorobencenosulfonilo (D15) se obtiene como un aceite amarillo (2.24 g, 84%).

15 ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 115.9 (d, J=20Hz), 123.1 (d, J=30Hz), 124.4 (d, J=10Hz), 131.7 (d, J=10Hz), 134.7 (m), 162.4 (d, J=250 Hz).

Descripción 16

Fluoruro de 2-cianobencenosulfonilo (D16)

20 Véase el cuadro 1.

Descripción 17

Fluoruro de 3-cianobencenosulfonilo (D17)

Véase el cuadro 1.

5

Descripción 18

Fluoruro de 3,4-difluorobencenosulfonilo (D18)

Véase el cuadro 1.

Descripción 19

10

Fluoruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo (D19)

Véase el cuadro 1.

Descripción 20

Fluoruro de 2-metilbencenosulfonilo (D20)

15

Véase el cuadro 1.

Descripción 21

Fluoruro de 3-metilbencenosulfonilo (D21)

Véase el cuadro 1.

20

Descripción 22

Fluoruro de 4-metilbencenosulfonilo (D22)

Véase el cuadro 1.

Descripción 23Fluoruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil (D23)

Véase el cuadro 1.

5

Descripción 24Fluoruro de 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonil (D24)

Véase el cuadro 1.

Descripción 25

10

Fluoruro de 3-(metiloxi)bencenosulfonilo (D25)

Véase el cuadro 1.

Descripción 26i) 4-metil-4-([(fenilmetil)oxi]carbonil)amino)-1-15 piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26)

A una solución de ácido 1-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-4-metil-4-piperidinacarboxílico (1.02 g, 4.2 mmol), alcohol bencílico (0.91 g, 8.4 mmol) y trietilamina (0.47 g, 4.6 mmol) en tolueno (10 ml) a RT se añade difenil fosforil azida (1.27 g, 4.6 mmol). La solución se agita a RT durante 0.25 h y después

20 se calienta a 90°C durante 2h. Después del enfriamiento a RT la solución se diluye con EtOAc y se lava con solución de HCl diluida, solución de NaHCO₃ diluida, y salmuera. Se seca, se filtra y se evapora para dejar un aceite incoloro (1.74 g), que se purifica en sílice eluyendo con 0-15% de EtOAc en

hexano para producir 4-metil-4-([(fenilmetil)oxi]carbonil]amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26), el compuesto del título (596 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.38 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.54 (2H, m
5 parcialmente obscurecida por agua), 1.95 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.62 (2H, br. m), 4.59 (1 H, br.s), 5.06 (2H, s), y 7.45 (5H, m).

Descripción 27

4-bromo-1-fluoro-2-[2-(metoxi)etenil]benceno (D27)

10 Una suspensión de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (3.2 g, 15 mmol) y cloruro de [(metoxi)metil](trifenil)fosfonio (8.5 g, 25 mmol), en 1,2-dicloroetano (50 ml), se trata con 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina en poliestireno (12.5 g, aproximadamente 25 mmol base equivalente al cargar) y se calienta a 75°C durante dos horas. La
15 mezcla se enfría a 50°C y se agita durante unas 12 horas adicionales después se calienta a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfría, se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en dietil éter (50 ml), se filtra y el éter se evapora para dejar un residuo que se somete a purificación mediante cromatografía instantánea (columna de sílice Biotage FM2:70 g, que se eluye con 100% de
20 pentano a 100% de diclorometano), para obtener 4-bromo-1-fluoro-2-[2-(metoxi)etenil]benceno (D27) como una mezcla 1:1x aproximadamente de isómeros E y Z, como una cerca incolora, 1.2 g

¹H RMN (CDCl₃): δ 3.71, (3H, s), 5.76 (1H, d, J = 13.2 Hz), 6.88

(1H, dd), 7.14 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.16-7.19 (1H, m), 7.38 (1 H, dd, J = 2.4Hz, J = 6.8Hz), isómero Z.

¹H RMN (CDCl₃): δ 3.82 (3H, s), 5.39 (1 H, d, J = 7.2 Hz, 6.26 (01 H, d, J = 7.2 Hz), 6.86 (1 H, dd), 7.17-7.22 (1H, m), 8.17 (1 H, dd, J = 2.4, 6.8 Hz).

Descripción 28

Fenil sulfona de 4-fluoro-3-[2-(metoxi)etenil]fenilo (D28)

Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-[(E)-2-(metoxi)etenil]benceno (D27), (1.15, 5 mmol) en THF (10 ml) se enfría a -78°C bajo argón. Una solución terc-butil litio (1.5M en pentano, 6.67 ml, 10 mmol) se añade después de 5 minutos mediante una solución de fluoruro de fenilsulfonilo (1.2 g, 7.5 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos después se temple mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml). La mezcla se calienta a temperatura ambiente, se evapora y el residuo se somete a purificación mediante cromatografía instantánea (se eluye con 100% de pentano a 100% de acetato de etilo usando sílice instantáneo Biotage), para obtener fenil sulfona de 4-fluoro-3-[2-(metoxi)etenil]fenilo (D28), como un aceite claro aproximadamente, 1.05 g, (72%), aproximadamente 92% puro por LCMS.

(ES): m/z (M+H)⁺ 293; C₁₅H₁₃FO₃S requiere M= 292.

Descripción 29**4-amino-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29)**

4-metil-4-([(fenilmetil)oxi]carbonil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26) (596 mg, 1.71 mmol) en etanol (12 ml) se hidrogena sobre 10% de paladio en carbono (200 mg, 50% de agua) a temperatura y presión ambiente durante 24 h. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para producir 4-amino-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29) como una espuma blanca. Esta se usa en la siguiente etapa sin purificación.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.36 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.59 (2H, m), 1.72 (2, m), 3.37 (2H, m), 3.57 (2H, m) y 7.15-7.40 (5H, m).

Descripción 30

4-([2-[2-fluoro-5-(fenilsulfonil)fenil]etil]amino)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D30).

Una solución de sulfona de 4-fluoro-3-[2-(metoxi)etenil]fenilo crudo (D28) (300 mg, aproximadamente 1.05 mmol) se disuelve en ácido fórmico (98%, 3 ml) y se mantiene a RT durante 16 horas, 1,2-dicloroetano (30 ml) se añade a la mezcla lavada con acetato de sodio acuoso saturado (10 ml). La fase DCE se separa y se trata con ácido acético (3 gotas, ~50 mg), 4-amino-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29) y triacetoxiborohidruro de sodio (2.1 mmol, 445 mg) y se agita a RT durante 16 horas. La mezcla se lava con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se seca

(MgSO₄), se filtra y se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea en sílice aminado Biotage (se eluye con hexano - acetato de etilo) seguido por purificación adicional en gel de sílice estándar, se eluye con 0-2% de metanol, en diclorometano para proporcionar 4-({2-[2-fluoro-5-(fenilsulfonyl)fenil]etil}amino)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D30). 223 mg.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.03 (3H, s), 1.38 (4H, m), 1.45 (9H, s), 2.78 (4H, br. s), 3.20 (2H, m), 3.37 (2H, m), 7.13 (1H, t J = 14.2 Hz), 7.51 (3H, m) 7.80 (1H, m) y 7.91 (3H, m).

10 EM (electroaspersión): m/z (M+H)⁺ 477; C₂₅H₃₃FN₂O₄S requiere M = 476.

Descripción 31

4-metil-4-[5-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-

15 piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D31)

4-({2-[2-fluoro-5-(fenilsulfonyl)fenil]etil}amino)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D30) (142 mg, 0.30 mmol) en DMSO (5 ml) se calienta a 110°C bajo argón durante 3 días. La solución de reacción se evapora a sequedad y el residuo se divide entre EtOAc y solución de 20 K₂CO₃ acuosa diluida. La fase orgánica se separa y se lava con agua y salmuera. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para producir el producto crudo como un aceite amarillo (141 mg). Este se purifica en sílice se eluye con hexano/EtOAc 3:1 a 2:1 para producir una mezcla del compuesto

del título e indol correspondiente en una relación de ~3:1. Este (94 mg, 0.21 mmol) en DMF (5 ml) se trata con sal de Eschenmoser (20 mg, 0.11 mmol) y se calienta a 55°C bajo argón. Después de 2h más sal de Eschenmoser (60 mg, 0.33 mmol) se añade y la temperatura se eleva a 65°C. Después de 2h adicionales la solución de reacción se enfría y se evapora a sequedad. El residuo se divide entre EtOAc y solución de K₂CO₃ acuosa diluida: La fase orgánica se separa y se lava con agua y salmuera. Se seca sobre MgSO₄ se filtra y se evapora para producir el producto crudo como un aceite incoloro. Este se purifica en sílice se eluye con hexano/EtOAc 3:1 para producir el compuesto del título puro 4-metil-4-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D31) (62 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.26 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.66 (2H, m parcialmente oscurecido por agua), 2.12 (2H, m), 2.90 (2H, t J = 8.2 Hz), 3.40 (2H, m), 3.50 (4H, m), 6.67 (1H, d J = 8.4Hz), 7.50 (4H, m), 7.60 (1 H, m) y 7.90 (2H, m).

EM (electroaspersión): m/z (M+H)⁺ 457; C₂₅H₃₂N₂O₄S requiere M = 456.

Descripción 32

3-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D32)

Se prepara a partir de 3-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D10) y fenilsulfinato de sodio de una

manera similar a la descripción 4 caso (i), se calienta a 110°C durante 16 h. 3-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D32) se obtiene como un sólido blanco (92%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 2.04 (2H, m), 3.00 (2H, t, J=8.5Hz), 3.40 (2H, m), 3.53 (4H, m), 4.15 (1H, m), 6.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.48 (4H, m), 7.68 (1H, m), 7.90 (2H, m).

EM: m/z (M-tBu+H)⁺ 373, C₂₃H₂₈N₂O₄S requiere 429.

Descripción 33

10 4-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D33)

Se prepara a partir de 3-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)hexahidro-1-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13) y fenilsulfinato de sodio de una manera similar a la descripción 4 caso (i), se calienta a 110°C durante 16 h. 4-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo se obtiene como un sólido blanco (D33) (71%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.48 (9H, s), 1.56-1.94 (6H, m), 2.96 (2H, m), 3.21-3.66 (7H, m), 6.28 (1H, d, J=8.4Hz), 7.43-7.51 (4H, m), 7.65 (1H, m), 7.89 (2H, m),

EM: m/z (M-tBu+H)⁺ 373, C₂₅H₃₂N₂O₄S requiere 457.

Descripción 34**4-[7-fluoro-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D34)**

Se prepara a partir de 4-(7-fluoro-5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11) y fenilsulfinato de sodio de una manera similar a la descripción 4, se calienta a 110°C durante 16h. 4-[7-fluoro-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D34) se obtiene como un aceite incoloro (139 mg, 53%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.58 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.74 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=8.8Hz), 3.51 (2H, t, J=9.0Hz), 3.98 (1H, m), 4.13 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=1.6Hz), 7.40 (1H, dd, J=12Hz & 1.8hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.90 (2H, m).

EM: m/z (M-^tBu+H)+ 405, C₂₄H₂₉FN₂O₄S requiere 461.

Descripción 35**4-[7-cloro-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D35)**

Se prepara a partir de 4-(7-cloro-5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12) y fenilsulfinato de sodio de una manera similar a la descripción 4 (Caso i), se calienta a 110°C durante 16h. 4-[7-cloro-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D35) se obtiene como un sólido blanco (90%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.61 (2H, m), 1.75 (2H, d,

J=11.6), 2.75 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=9.0Hz), 3.53 (2H, t, J=9.0Hz), 4.21 (2H, m), 4.65 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=2.0Hz), 7.47-7.61 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=2.0Hz), 7.90 (2H, m).

EM: m/z (M-^tBu+H)⁺ 421 & 423, C₂₄H₂₉ClN₂O₄S requiere 476 &
5 478.

Descripción 36

4-{5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D36).

10 Se prepara a partir de 4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) y fluoruro de 4-fluorobencenosulfonilo (D14) al usar n-butil litio (1.5 equivalentes), de una manera similar a la descripción 45. 4-{5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D36) se obtiene como
15 una espuma amarilla (48%).

EM: m/z (M-^tBu+H)⁺ 405, C₂₄H₂₉FN₂O₄S requiere 460.

Descripción 37

4-{5-[(2-cianofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D37).

20 Se prepara a partir de 4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) y fluoruro de 2-cianobencenosulfonilo (D16) al usar t-butil litio (2 equivalentes), de una

manera similar a la descripción 28. 4-{5-[(2-cianofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D37) se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, después se usa HPLC preparativa dirigida de masa y se obtiene como un aceite amarillo (14%).

5 EM: m/z ($M-tBu+H$)⁺ 412, $C_{25}H_{29}N_2O_4S$ requiere 467.

Descripción 38

4-{5-[(3-cianofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D38)

10 Se prepara a partir de 4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) y fluoruro de 3-cianobencenosulfonyl (D17) al usar t-butil litio (2 equivalentes), de una manera similar a la descripción 28. 4-{5-[(3-cianofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D38) se purifica en sílice
15 y después se usa HPLC preparativa dirigida de masa y se obtiene como un aceite amarillo (36%).

EM: m/z ($M-tBu+H$)⁺ 412, $C_{25}H_{29}N_2O_4S$ requiere 467.

Descripción 39

20 4-{5-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D39)

Se prepara a partir de 4-{5-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) al usar 2,3-dicloro-

5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1.1 equivalentes) de una manera similar a la descripción 2. 0.5 equivalentes adicionales de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona se añade durante la reacción y la reacción se agita por un total de 18h. 4-{5-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-1-yl}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D39) se obtiene como un aceite amarillo (95%).

EM: m/z ($M - ^iBu + H$)⁺ 403, $C_{24}H_{27}FN_2O_4S$ requiere 458

Descripción 40

10 4-{5-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-1-yl}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D40).

Se prepara a partir de 4-{5-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D45) al usar 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1.5 equivalentes) de una manera similar a la descripción 2. La reacción se agita durante un total de 18h. 4-{5-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-1-yl}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D40) se obtiene como un sólido amarillo (62%).

EM: m/z ($M - ^iBu + H$)⁺ 403, $C_{24}H_{27}FN_2O_4S$ requiere 458.

Descripción 41

20 4-{5-[(3-(metiloxi)fenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D41).

En un horno se seca un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, se disuelve 4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-1-piperidinacarboxilato de

1,1-dimetiletilo (D1) (400 mg, 1.05 mmol) en THF seco (5 ml) y se enfría a -78°C bajo atmósfera de argón. Terc-butililitio (1.5M en pentano, 1.4 ml, 2.1 mmol) se añade gota a gota y la mezcla se agita durante 10 minutos, antes una solución de fluoruro de 3-(metiloxi)bencenosulfonilo (D25) (299 mg, 1.57 mmol) en THF seco (2 ml) se añade. La mezcla de reacción se mantiene a -78°C antes de dejarse calentar a temperatura ambiente. La reacción se monitorea mediante LC-MS. Después de 1 hora la reacción se templea con agua y se extrae con éter dietílico; los orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran para proporcionar un aceite amarillo (550 mg). El crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (columna de sílice de 20 g) con un gradiente de EtOAc en hexano para producir el producto deseado 4-(5-[[3-(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D41) como un aceite incoloro (270 mg, 45%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, bt), 3.00 (2H, t), 3.51 (3H, m), 3.83 (3H,s), 4.25 (2H, bd), 6.32 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 7.45 (4H, m), 7.65 (1 H, dd).

Descripción 42

4-{5-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D42).

Se prepara al usar un método análogo a la descripción 41 pero al usar fluoruro de sulfonilo (D24).

EM: m/z (M-Na⁺)⁺ 500, C₂₃H₃₁N₃O₄S₂ requiere 477.

Descripción 43

4-{5-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D43).

Se prepara al usar un método análogo a la descripción 41 pero al usar fluoruro de sulfonilo (D23).

EM: m/z (M-Na⁺)⁺ 497, C₂₄H₃₄N₄O₄S requiere 474.

Descripción 44

4-{5-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D44)

4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) (1.5 g, 3.5 mmol) en THF seco (15 ml) se enfría a -78°C bajo argón y terc-BuLi (solución 1.5 M, en pentano; 4.7 ml, 7 mmol) se añade gota a gota. La solución amarilla pálida resultante se agita a -78°C durante 10 minutos y después una solución de fluoruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo (D19) (1.03 g, 5.25 mmol) en THF seco (2 ml) se añade gota a gota. La solución de reacción se agita a -78°C durante 0.5 h después se deja calentar a RT alrededor de 1h. Solución de NH₄Cl acuosa saturada se añade y la reacción se diluye con EtOAc. Entonces se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora para dejar el producto crudo (1.9 g). Este se purifica en sílice, se eluye con un gradiente de 0-40% de EtOAc en hexano

para producir 4-{5-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D44) (1 g, 60%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.47 (9H, s), 1.58 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, bt), 3.02 (2H, 1), 3.54 (3H), 4.12 (2H, bs), 6.35 (1 H, d), 7.06 (1H, m), 5 7.18 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.75 (2H, m).

Descripción 45

4-{5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D45)

10 4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) (856 mg, 2.0 mmol) en THF seco (10 ml) se enfría a -78°C bajo argón y n-BuLi (solución 2.5 M, en hexanos; 0.880 ml, 2.2 mmol) se añade gota a gota. La solución amarilla pálido resultante se agita a -78°C durante 15 minutos y una solución de fluoruro de 3-fluorobencenosulfonil
15 (D15) (534 mg, 3.0 mmol) en THF seco (1 ml) se añade gota a gota. La solución de reacción se agita a -78°C durante 0.5 h y después se deja calentar a RT alrededor de 1h. Solución de NH_4Cl saturada (2 ml) se añade y la reacción se diluye con EtOAc. Después se lava con salmuera, se seca sobre (MgSO_4), se filtra y se evapora para dejar el producto crudo. Este se
20 purifica en sílice, se eluye con hexano/EtOAc (4:1 a 2:1) para producir 4-{5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D45) (214 mg, 23%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.77

(2H, m), 3.00 (2H, t J = 8.6 Hz), 3.52 (3H, m), 4.24 (2H, br.m), 6.34 (1H, d J = 8.4 Hz) 7.19 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.57 (1H, m) y 7.68 (2H, m).

EM (electroaspersión): m/z (M+H)⁺ 461; C₂₄H₂₉FN₂O₄S requiere M = 460.

5

Descripción D46

4-{5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-

piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D46)

4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de
 10 1,1-dimetiletilo (D6) (656 mg, 1.53 mmol) en THF seco (8 ml) se enfría a -78°C
 bajo argón y sec-BuLi (solución 1.4M en ciclohexano; 1.31 ml, 1.84 mmol) se
 añade gota a gota. La solución amarillo pálido resultante se agita a -78°C
 durante 10 minutos y después una solución de fluoruro de 2-
 fluorobencenosulfonilo (D48) (422 mg, 2.37 mmol) en THF seco (2 ml) se
 15 añade gota a gota. La solución de reacción se agita a -78°C durante 1h y
 después se deja calentar a RT alrededor de 1h. Solución de NH₄Cl saturada
 (2 ml) se añade y la reacción se diluye con EtOAc. Se lava con salmuera, se
 seca con (MgSO₄), se filtra y se evapora para dejar el producto crudo 4-{5-[(2-
 fluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-
 20 dimetiletilo (D46). Este se purifica en sílice, se eluye con hexano/EtOAc (4:1 a
 2:1) para producir el compuesto del título (257 mg, 37%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77
 (2H, m), 3.00 (2H, t J = 8.6 Hz), 3.52 (3H, m), 4.24 (2H, br.m), 6.35 (1H, d J =

8.4 Hz) 7.06 (1H, m), 7.26 (1H, m, parcialmente oscurecido por CHCl₃), 7.52 (2H, m), 7.72 (1H, m) y 8.04 (1 H, m).

EM (electroaspersión): m/z (M+H)⁺ 461; C₂₄H₂₉FN₂O₄S requiere M = 460.

5

Descripción 47

4-{5-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47)

4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de
 10 1,1-dimetiletilo (D6) (642 mg, 1.5 mmol) en THF seco (8 ml) se enfría a -78°C bajo argón y terc-BuLi (solución 1.5M en pentano; 2.0 ml, 3.0 mmol) se añade gota a gota. La solución amarillo pálido resultante se agita a -78°C durante 10 minutos y después una solución de fluoruro de 3,5-difluorobencenosulfonylo (D52) (441 mg, 2.25 mmol) en THF seco (2 ml) se añade gota a gota. La
 15 solución de reacción se agita a -78°C durante 1.25h y después se deja calentar a RT alrededor de 2.5h. Solución de NH₄Cl saturada (2 ml) se añade y la reacción se diluye con EtOAc. Después se lava con salmuera, se seca con (MgSO₄), se filtra y se evapora para dejar el producto crudo. Esta se
 20 purifica en sílice, se eluye con un gradiente de 0-25% de EtOAc en hexano para producir 4-{5-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47) (216 mg, 30%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.02 (2H, t J = 8.6 Hz), 3.54 (3H, m), 4.25(2H, br.m), 6.35 (1H, d J =

8.4 Hz), 6.92 (1H, m), 7.40 (2H, m), 7.45 (1 H, d J = 1.6 Hz) y 7.64 (1H, m).

EM (electroaspersión): m/z (M+H)⁺ 479; C₂₄H₂SF₂N₂O₄S
requieres M = 478.

5 Descripción 48

Fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo (D48)

Una mezcla 4:1 de fluoruro de calcio y fluoruro de potasio (2.91 g, se carga 3.45 mmol/g), que se ha preparado de una manera similar a "J. C. S. Chem. Comm., (1986), 793", se añade a una solución de cloruro de 2-
10 fluorobencenosulfonilo (0.066 ml, 0.973 g, 5.0 mmol) en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h. El fluoruro de calcio y fluoruro de potasio se remueven al filtrar a través de celite, se lava con acetonitrilo adicional (2x5 ml). La solución resultante se evapora a sequedad. Fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo (D48) se obtiene como un aceite incoloro
15 (470 mg, 53%).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ 118.5 (d, J = 20Hz), 122.3 (m), 125.7 (s), 131.6 (s), 138.9 (s), 160.5 (d, J = 260Hz).

Descripción 49

20 Fluoruro de 2-clorobencenosulfonilo (D49)

Véase el cuadro 1.

Descripción 50**Fluoruro de 3-clorobencenosulfonilo (D50)**

Véase el cuadro 1.

5

Descripción 51**Fluoruro de 4-clorobencenosulfonilo (D51)**

Véase el cuadro 1.

Descripción 52

10

Fluoruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo (D52)

Véase el cuadro 1.

Las siguientes descripciones se hacen al usar el cloruro de sulfonilo apropiado y un método análogo que se especifica para la descripción 15 o 48.

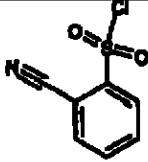
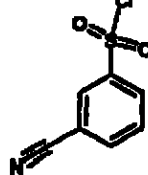
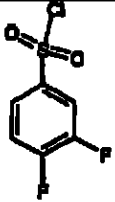
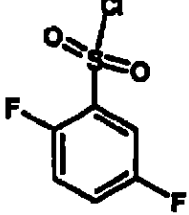
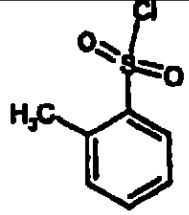
CUADR 1

5

10

15

20

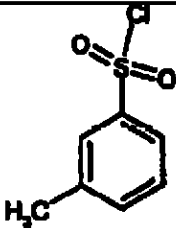
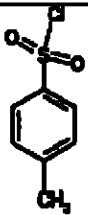
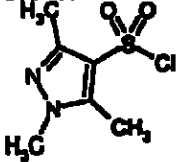
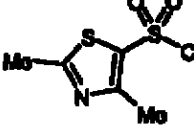
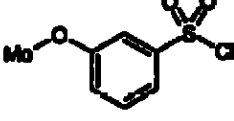
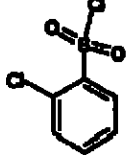
Número de descripción	Cloruro de sulfonilo	Método similar al descrito en:	Caracterización	Notas
16		D15	EM: m/z (M+H) ⁺ 186, C ₇ H ₄ FNO ₂ S requiere 185	91%
17		D15	EM: m/z (M+H) ⁺ 186, C ₇ H ₄ FNO ₂ S requiere 185	89%
18		D15	¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 118.7 (d, J=20Hz), 119.2 (d, J=10Hz), 126.2 (s), 129.5 (m), 147.9 (dd, J=260Hz & 10Hz), 152.6 (dd, J=260Hz & 10Hz).	Aceite incoloro. 85%
19		D15	¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 117.6 (dd, J=20Hz & 5Hz), 119.5 (dd, J=20Hz, 10Hz), 122.5 (m), 124.9 (dd, J=20Hz & 10Hz), 155.7 (d, J=250Hz), 157.7 (J=240Hz).	Sólido blanco 89%
20		D15	¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 21.9 (s), 128.5 (2C, s), 130.2 (m), 130.3 (2C, s), 147.1 (s).	Sólido blanco 92%

5

10

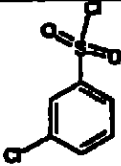
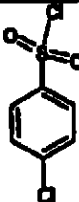
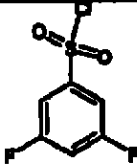
15

20

Número de descripción	Cloruro sulfonilo de	Método similar al descrito en:	Caracterización	Notas
21		D15	¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 21.3 (s), 125.6 (s), 128.6 (s), 129.5 (s), 132.9 (d, J=20Hz), 136.4 (s), 140.2 (s).	Aceite incoloro 94%
22		D15	¹³ C-RMN (CDCl ₃): δ 20.3 (s), 126.6 (s), 130.1 (s), 132.3 (d, J=20Hz), 132.8 (s), 135.3 (s), 139.0 (s).	Aceite incoloro 92%
23		D15	EM: m/z (M+H) ⁺ 193, C ₆ H ₉ FN ₂ O ₂ S requiere 192	
24		D15	EM: m/z (M+H) ⁺ 196, C ₅ H ₆ FNO ₂ S ₂ requiere 195	
25		D15	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 3.90 (3H, s), 7.27 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, t), 7.60 (1H, d) ¹⁹ F-RMN (CDCl ₃): δ -194.8 s	
49		D48	¹³ C- RMN (CDCl ₃): δ 127.4 (s), 131.8 (s), 132.0 (d, J=24Hz), 132.4 (s), 133.6 (s), 136.2 (s).	Sólido cristalino amarillo 96%

5

10

Número de descripción	Cloruro de sulfonilo	Método similar al descrito en:	Caracterización	Notas
50		D48	¹³ C-RMN (CDCl ₃): δ 126.5 (s), 128.5 (s), 131.0 (s), 134.6 (d, J=20Hz), 135.8 (s), 136.0 (s).	Aceite blanco 89%
51		D48	¹³ C-RMN (CDCl ₃): δ 129.9 (2C, s), 130.1 (2C, s), 131.4 (d, J=20Hz), 142.7 (s).	Sólido blanco 89%
52		D15	¹³ C-RMN (CDCl ₃): δ 111.5 (t, J=25Hz), 112.2-112.5 (2C, m), 135.7 (m), 162.9 (m).	Aceite amarillo

Descripción 53

15

4-[3-[(dimetilamino)metil]-5-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D53)

20

4-[5-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D3) (414 mg, 0.943 mmol) y sal de Eschenmoser (272 mg, 1.47 mmol) se agita en DMF a 55°C bajo argón durante 1h. Después del enfriamiento, la solución de reacción se evapora a sequedad y el residuo se divide entre EtOAc y solución NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separa y se lava con solución de NaHCO₃ saturada adicional (x1) y salmuera (x1). Entonces se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para producir una

espuma beige (495 mg). Esta entonces se seca en sílice (20 g), se eluye con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM para producir 4-[3-[(dimetilamino)metil]-5-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D53) (337 mg, 90%).

5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 1.49 (9H, s), 1.89 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.90 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.34 (3H, m), 7.26 (1H, s, oscurecido por CHCl_3), 7.40 (1H, d $J = 8.8$ Hz), 7.50 (3H, m), 7.72 (1 H, d $J = 8.8$ Hz), 7.97 (2H, m) y 8.38 (1H, s).

EM (electroaspersión): m/z ($\text{MH}+\text{H}$) $^+$ 498; $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ requiere

10 $M = 497$.

Descripción 54

4-[3-metil-5-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D54)

15 4-[3-[(dimetilamino)metil]-5-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D53) (337 mg, 0.678 mmol) en etanol (15 ml) se hidrogena alrededor sobre 10% de Pd/C (200 mg) a temperatura y presión ambiente durante 19h. LC/MS muestra una reacción pequeña después de este tiempo. El catalizador se filtra y el filtrado se hidrogena sobre

20 10% de Pd/c (500 mg) a 60 psi durante 56 h; LC/MS muestra cerca de 30% de conversión. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora para dejar un aceite incoloro (278 mg). Este se purifica en sílice (10 g), se eluye con hexano/EtOAc (3:1 a 3:2) para producir 4-[3-metil-5-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-1-

piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D54) como un aceite incoloro (80 mg).

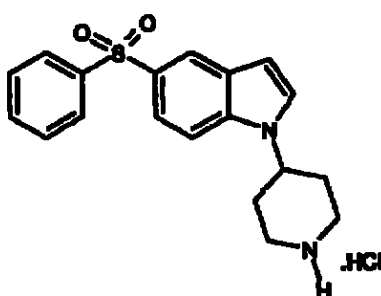
^1H RMN (CDCl_3): δ 1.49 (9H, s), 1.87 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.89 (2H, m), 4.31 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.37 (1 H, d J = 8.8 Hz), 7.49 (3H, m), 7.72 (1H, d J = 8.8 Hz), 7.96 (2H, m) y 8.25 (1H, s).

5 EM (electroaspersión): m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 477; $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ requiere M = 454.

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-1H-indol (E1)

10



15

4-[5-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D3) (290 mg, 0.65 mmol) se disuelve en HCl 4M en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 1h, el solvente se evapora para proporcionar clorhidrato de 5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-1H-indol (E1) como un sólido blanco (245 mg):

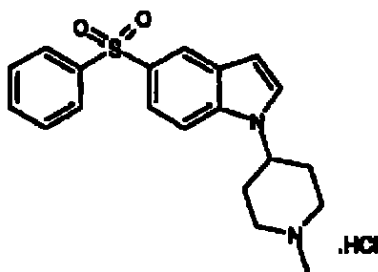
20

^1H RMN (CD_3OD): δ 2.21-2.28 (4H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 3.54 (2H, d), 4.81 (1H, m), 6.74 (1H, d) 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (2H, s), 7.93 (2H, d), 8.27 (1 H, s);

EM: m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 341; $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{SN}_2\text{O}_2$ requiere: 340.

EJEMPLO 2**Clorhidrato de 1-(1-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-1H-indol (E2)**

5



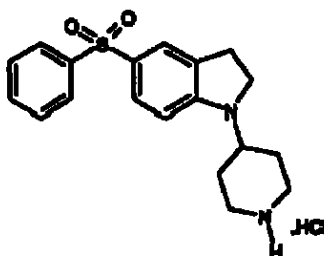
Una mezcla de clorhidrato de 5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-1H-indol (E1) (120 mg, 0.32 mmol), 37% de formaldehído en agua (0.2 ml), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.26 g, 1.3 mmol), se suspende en 1,2-dicloroetano (5 ml) y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de un cartucho SCX (10 g), se lava con diclorometano (2 x 10 ml) y metanol (2 x 10 ml) después el producto se eluye con 10% de amoníaco acuoso (d= 0.88) en metanol, para proporcionar 1-(1-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-1H-indol como un sólido blanco. Este se trata con HCl 1M en Et₂O (1 ml) y se evapora para proporcionar clorhidrato de 1-(1-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-1H-indol (E2) (60 mg):

¹H RMN (d₆- DMSO): δ 2.15 (2H, d), 2.36 (2H, dd), 2.80 (3H, d), 3.18 (2H, dd), 3.55 (2H, d), 4.77 (1H, br.), 6.75 (1H, d), 7.55-7.65 (4H, m), 7.70 (1 H, dd), 7.82 (1 H1 d), 7.94 (1 H, d), 8.27 (2H, d), 10.4 (1 H, br.s);

EM: m/z (M+H)⁺ 355; C₂₀H₂₂SN₂O₂ requiere: 354.

EJEMPLO 3**Clorhidrato de 5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E3a)****Caso (i)**

5

**4-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-**

10 piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D4) (234 mg, 0.52 mmol) se disuelve en HCl 4M en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, el solvente se evapora para proporcionar clorhidrato de 5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E3a) como un sólido blanco (200 mg):

¹H RMN (CD₃OD): δ 1.86-2.01 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.15 (2H, dt),
15 3.48-3.67 (4H, m), 3.89 (1 H, tt), 6.59 (1 H, d), 7.49-7.63 (5H, m), 7.86 (2H, d);

EM: m/z (M+H)⁺ 343; C₁₉H₂₂SN₂O₂ requiere: 342.

Caso (ii)

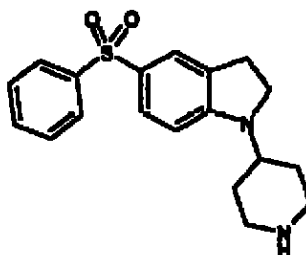
El compuesto D4 (6.5 g, 14.7 mmol) se disuelve en MeOH (200
20 ml) y HCl (1,4-dioxano 4M, 100 ml) se añade una vez para proporcionar una solución coloreada morada que se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción entonces se concentra a sequedad y el material resultante se recristaliza a partir de EtOH (130 ml) para producir el

producto deseado (E3a) (4.54 g, 82%).

5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E3b)

Caso (i)

5



Clorhidrato de 5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E3a) (90 mg) se disuelve en acetato de etilo (25 ml) y se lava con bicarbonato de sodio, después salmuera, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. 5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E3b) se obtiene como un aceite amarillo (60 mg).

EM: m/z (M+H)⁺ 343, C₁₉H₂₂N₂O₂S requiere 342.

15

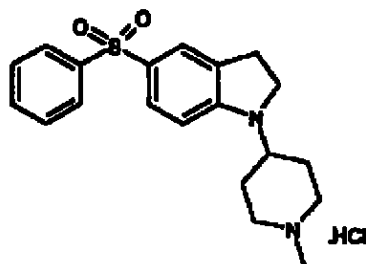
Caso (ii)

4-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D4) (1.39 g) se agita en HCl 4M en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente durante 1h. El solvente se evapora y el sólido blanco resultante se divide entre acetato de etilo (250 ml) y agua (250 ml). Dos gotas de hidróxido de sodio acuoso saturado se añaden para hacer la solución básica. La fase orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (250 ml). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con

salmuera (100 ml), se secan con sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad, para producir 1.02 g de goma amarilla. La goma se recristaliza a partir de acetato de etilo, para producir 130 mg de sólido blanco. Los residuos se evaporan a sequedad, para producir 890 mg de espuma blanca. 5-
5 (fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E3b) se obtiene (130 mg + 890 mg), consistente espectroscópicamente con el material producido en el caso (i).

EJEMPLO 4

10 **Clorhidrato de 1-(1-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E4).**



15

Una mezcla de clorhidrato de 5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E3a) (170 mg, 0.45 mmol), 37% de formaldehído en agua (0.2 ml), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.382 mg, 1.8 mmol), se suspende en 1,2-dicloroetano (6 ml) y se agita durante 18 horas a temperatura
20 ambiente. La mezcla se filtra a través de un cartucho SCX (10 g) se lava con diclorometano (2 x 15 ml) y metanol (2 x 15 ml) después el producto se eluye con 10% de aminiaco acuoso (d= 0.88) en metanol, para proporcionar un solido blanco. Este se trata con HCl 1M en Et₂O (1 ml) y se evapora para

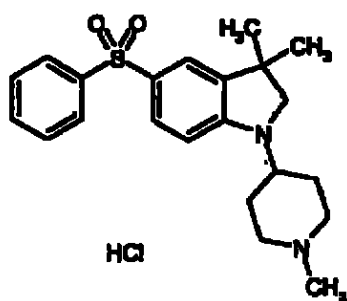
proporcionar clorhidrato de 1-(1-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E4) (137 mg):

^1H RMN (d_6 - DMSO): δ 1.82 (2H, d), 2.00 (2H, dd), 2.71 (3H, d), 2.97 (2H, t), 3.05 (2H, dd), 3.40 (4H, dd), 3.79 (1H, tt), 6.59 (1H, d), 7.46 (1 H, s), 7.54-7.63 (4H, m), 7.86 (2H, dd), 10.5 (1 H, br.s);

EM: m/z (M+H)⁺ 357 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{SN}_2\text{O}_2$ requiere: 356.

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(1-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E5)



15

A una suspensión de 5-yodo-3,3-dimetil-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (D8) (370 mg, 1 mmol) y sal sódica de ácido bencenosulfínico (197 mg, 1.2 mmol) en tolueno seco (6 ml) se añade $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0.025 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantano) (xantfos) (29 mg, 0.05 mmol), Cs_2CO_3 (489 mg, 1.5 mmol) y cloruro de tetrabutilaminio (334 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agita bajo argón a 80°C después de 15 horas se enfría a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano y se filtra a través una almohadilla de celite. Después se

concentra a sequedad y el crudo (800 mg) se aplica a un cartucho de amina Biotage (25 + S) y se eluye con un gradiente de EtOAc en hexano para aislar 3,3-dimetil-1-(1-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (130 mg, 34%).

5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 1.26 (6H, s), 1.75 (4H, m), 2.04 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.94 (2H, d), 3.26 (2H, s), 3.39 (1H, quinteto), 6.33 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (2H, m), 7.48 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.89 (2H, d).

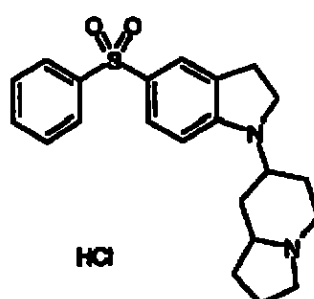
El compuesto se disuelve en metanol y se trata con 1 mol eq. de HCl (1M en Et_2O) para producir la sal HCl de clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(1-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E5) después de evaporación.

EM: m/z ($M+H$)⁺ 385, $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere 384.

EJEMPLO 6

15 Clorhidrato de 1-(octahidro-7-indolizini)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E6)

20



A una solución de 5-bromo-1-(octahidro-7-indolizini)-2,3-dihidro-1H-indol (D7) (300 mg, 0.94 mmol) en tolueno seco (5.3 ml) se añade sal

sódica de ácido bencenosulfínico (230 mg, 1.4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 0.024 mmol) xantfos (28 mg, 0.05 mmol), Cs_2CO_3 (457 mg, 1.4 mmol) y cloruro de tetrabutilaminio (312 mg, 1.12 mmol). La mezcla se agita a reflujo bajo una atmósfera de argón y después de 20 hrs se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de una almohadilla de celite y se lava con diclorometano. Después se concentra a sequedad y el crudo (660 mg) se aplica a un cartucho de amina Biotage (25 + M) y se eluye con un gradiente de EtOAc en hexano. El producto deseado se purifica adicionalmente mediante cartucho SCX (1 g), se lava con diclorometano, metanol y se eluye con amoniaco metabólico, y después al usar HPLC preparativa dirigida de masa y el producto se convierte a la sal HCl mediante la adición de 1 mol eq. de HCl (1M en Et_2O) a una solución del producto en diclorometano. El compuesto se tritura con éter para producir clorhidrato de 1-(octahidro-7-indoliziniil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E6) (11 mg, 3%).

^1H RMN (CD_3OD): δ 1.78 (2H, m), 2.15 (7H, m), 3.05 (4H, m), 3.60 (3H, m), 3.68 (1H, d), 3.97 (1 H, m), 6.58 (1H, d), 7.52 (4H, m), 7.62 (1H, d), 7.86 (2H, d).

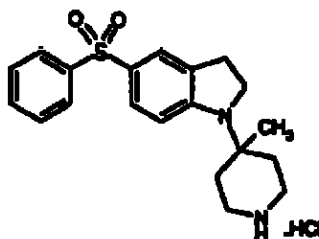
EM: m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 383, $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere 382.

EJEMPL 7

Clorhidrato de 1-(4-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-

indol (E7)

5



Véase el cuadro 3

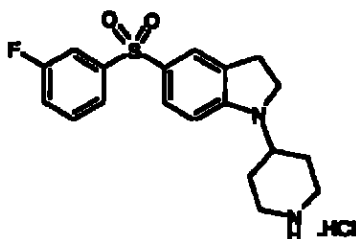
10

EJEMPLO 8

Clorhidrato de 5-[3-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-

indol (E8)

15



4-[5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-

piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D45) (210 mg, 0.456 mmol) se trata

con HCl 4M en dioxano (7.5 ml) y la mezcla resultante se agita a RT durante

20 1.25 h. Después se evapora a sequedad y el sólido blanco resultante se tritura

con dietil éter, se filtra y se seca *in vacuo* para producir clorhidrato de 5-[3-

fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E8) como un sólido

blanco (170 mg, 94%).

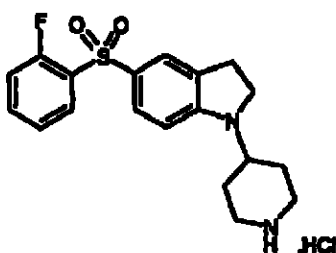
^1H RMN (d_6 -DMSO): δ 1.82 (4H, m), 3.00 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.50 (2H, t $J = 8.4$ Hz), 3.85 (1 H, m, parcialmente oscurecido por agua), 6.61 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.71 (2H, m), 8.64 (1H, br, m) y 8.86 (1H, br. m).

5 EM (ES): m/z (M+H) $^+$ 361; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere $M = 360$.

EJEMPLO 9

Clorhidrato de 5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E9)

10



4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de
 15 1,1-dimetiletilo (D6) (656 mg, 1.53 mmol) en THF seco (8 ml) se enfría a -78°C
 bajo argón y sec-BuLi (solución 1.4M en ciclohexano, 1.31 ml, 1.84 mmol) se
 añade gota a gota. La solución amarillo pálido resultante se agita a -78°C
 durante 10 minutos y después una solución de fluoruro de 2-
 fluorobencenosulfonilo (D48) (422 mg, 2.37 mmol) en THF seco (2 ml) se
 20 añade gota a gota. La solución de reacción se agita a -78°C durante 1h
 después se deja calentar a RT alrededor de 1h. Solución NH_4Cl saturada (2
 ml) se añade y la reacción se diluye con EtOAc. Después se lava con
 salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se evapora para dejar el producto crudo

4-{5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D46). Este se purifica en sílice, se eluye con hexano/EtOAc (4:1 a 2:1) para producir el compuesto del título (257 mg, 37%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.00 (2H, t J = 8.6 Hz), 3.52 (3H, m), 4.24 (2H, br.m), 6.35 (1 H, d J = 8.4 Hz) 7.06 (1H, m), 7.26 (1 H, m, parcialmente oscurecido por CHCl₃), 7.52 (2H, m), 7.72 (1H, m) y 8.04 (1H, m).

EM (electroaspersión): m/z (M+H)⁺ 461; C₂₄H₂₉FN₂O₄S requiere M = 460.

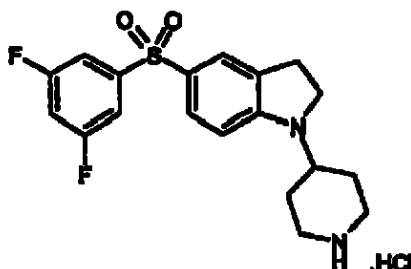
10 EI 4-{5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D46) (250 mg, 0.54 mmol) se trata con HCl 4M en dioxano (7.5 ml) en una manera analoga a la que se describe en E8 para producir clorhidrato de 5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E9)

15 EM (ES): m/z (M+H)⁺ 361; C₁₉H₂₁FN₂O₂S requiere M = 360.

EJEMPLO 10

Clorhidrato de 5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E10)

20



4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) (642 mg, 1.5 mmol) en THF seco (8 ml) se enfría a -78°C bajo argón y terc-BuLi (solución 1.5 M en pentano, 2.0 ml, 3.0 mmol) se añade gota a gota. La solución amarillo pálido resultante se agita a -78°C durante 10 minutos y después una solución de fluoruro de 3,5-difluorobencenosulfonilo (D52) (441 mg, 2.25 mmol) en THF seco (2 ml) se añade gota a gota. La solución de reacción se agita a -78°C durante 1.25 h y después se deja calentar a RT alrededor de 2.5h, Solución de NH₄Cl saturada (2 ml) se añade y la reacción se diluye con EtOAc. Después se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora para dejar el producto crudo. Este se purifica en sílice, se eluye con un gradiente de 0-25% de EtOAc en hexano para producir 4-{5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47) (216 mg, 30%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.47 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.02 (2H, t J = 8.6 Hz), 3.54 (3H, m), 4.25 (2H, br.m), 6.35 (1H, d J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, m), 7.40 (2H, m), 7.45 (1 H, d J = 1.6 Hz) y 7.64 (1H, m).

EM (electroaspersión): m/z (M+H)⁺ 479; C₂₄H₂₈F₂N₂O₄S requiere M = 478.

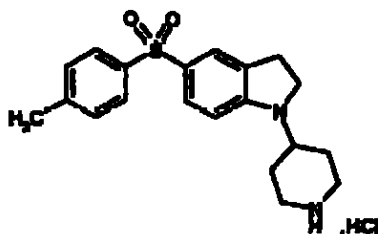
4-{5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47) se trata con HCl 4M en dioxano en una manera análoga a la que se describe en E8. El producto clorhidrato de 5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E10) se recristaliza a partir de etanol.

EM (electroaspersión): m/z (M+H)⁺ 379; C₁₉H₂₀F₂N₂O₄S requiere

M = 378.

EJEMPLO 11

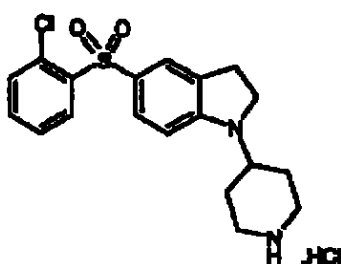
5 5-[(4-metilfenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E11)



10 Véase el cuadro 2.

EJEMPLO 12

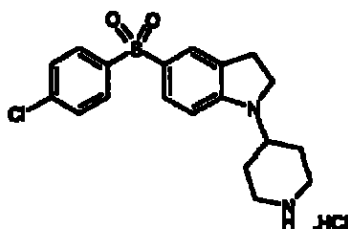
15 Clorhidrato de 5-[(2-clorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E12)



20 Véase el cuadro 2.

EJEMPLO 13**Clorhidrato de 5-[(4-clorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-****Indol**

5

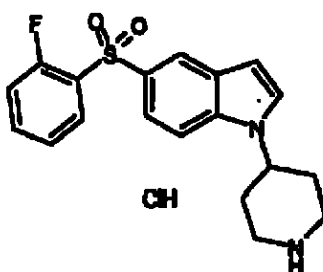


Véase el cuadro 2.

10

EJEMPLO 14**Clorhidrato de 5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-1H-indol (E14)**

15

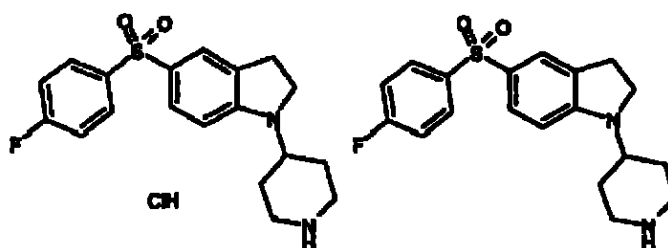


Véase el cuadro 3.

EJEMPLO 15

Clorhidrato de 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E15a) y 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E15b)

5



10 Se prepara a partir de 4-{5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D36) de una manera similar a (E3). El producto crudo se purifica al usar HPLC preparativa dirigida de masa. Las fracciones apropiadas se combinan y se evaporan a sequedad, y después se tratan con ácido clorhídrico 1M en dietil éter. Este después se

15 evapora a sequedad, se disuelve en propan-2-ol, se filtra y se concentra. Clorhidrato de 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E15a) se cristaliza a partir de propan-2-ol caliente para proporcionar un sólido blanco (23%).

EM: m/z (M+H)⁺ 361, C₁₉H₂₁FN₂O₂S requiere 360.

20 Los residuos de cristalización se pasan debajo de un cartucho SCX se eluye con metanol y después metanol amoniaco. 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E15b) se obtiene como un sólido blanco (34%).

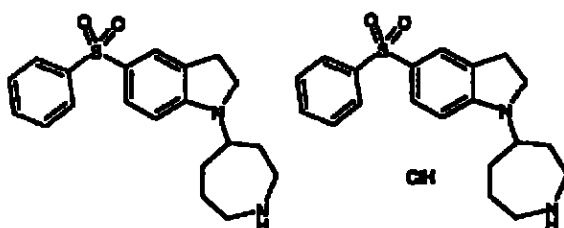
¹H RMN (CDCl₃): δ 1.61 (2H, m), 1.76 (2H, m), 2.69 (2H, td, J=12.2Hz & 2.4Hz), 2.99 (2H, t, J=8.6Hz), 3.19 (2H, m), 3.47 (1H, m), 3.56 (2H, t, J=8.6Hz), 6.32 (1H, d, J=8.4Hz), 7.12 (2H, m), 7.44 (1 H, d, J=1.6Hz), 7.62 (1 H, dd, J=8.4Hz & 2.0Hz), 7.89 (2H, m).

5

EJEMPLO 16

1-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E16a) y clorhidrato de 1-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E16b).

10



Se prepara a partir de 4-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D33) de una manera similar al método del ejemplo (E3a). En este caso, el producto entonces se purifica al usar un cartucho SCX se eluye con metanol y después metanol amoniacado. 1-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E16a) se obtiene como un sólido blanco (99%).

EM: m/z (M+H)⁺ 357, C₂₀H₂₄N₂O₂S requiere 356.

Una muestra de 1-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E16a) después se trata con ácido clorhídrico 1M en dietil éter, se evapora a sequedad y se seca congelado a partir de agua. Clorhidrato de 1-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E16b) se

20

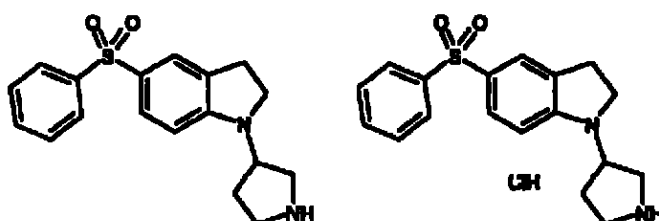
obtiene como un sólido blanco (E16b).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.93-2.23 (6H, m), 3.01 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.17 (2H, m) 3.36-3.49 (2H, m), 3.58 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.84 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45-7.53 (4H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.88 (2H, m), 9.79 (2H, s amplio).

EM: m/z ($M+H$) $^+$ 357, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere 356.

EJEMPLO 17

5-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E17a) y clorhidrato de 5-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E17b)



Se prepara a partir de 3-[5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D32) de una manera similar al método del ejemplo 3a. El producto se purifica al usar un cartucho SCX, se eluye con metanol y después amoníaco metanólico. 5-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E17a) se obtiene como un sólido blanco (87%).

EM: m/z ($M+H$) $^+$ 329, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere 328.

Una muestra de 5-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E17a) entonces se trata con ácido clorhídrico 1M en dietil éter, se

evapora a sequedad y se seca congelado a partir de agua. Clorhidrato de 5-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E17b) se obtiene como un sólido blanco.

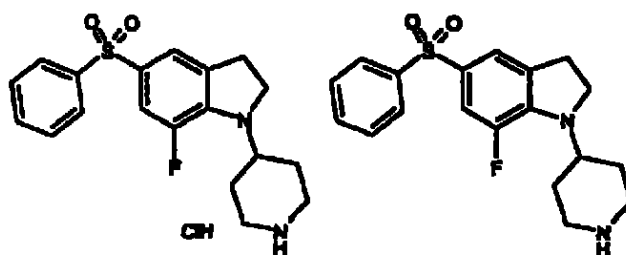
^1H RMN (CDCl_3): δ 2.21 (2H, m), 3.04 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.28-3.61 (6H, m), 4.42 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46-7.54 (4H, m), 7.80 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) 10.02 (2H, s amplio).

EM: m/z ($M+H$) $^+$ 329, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere 328.

EJEMPLO 18

10 Clorhidrato de 7-fluoro-5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E18a) y 7-fluoro-5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E18b)

15



20

Se prepara a partir de 4-[7-fluoro-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D34) de una manera similar al método del (ejemplo 3a). Clorhidrato de 7-fluoro-5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E18a) se recrystaliza a partir de etanol y un poco de dietil éter proporciona un sólido blanco (39%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.98 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.03

(2H, t, J=8.6Hz), 3.54 (4H, m), 4.11 (1 H, m), 7.40 (1H, d, J=1.6Hz), 7.45 (1 H, m), 7.49-7.56 (3H, m), 7.89 (2H, m), 9.59 (1H, amplio s), 9.74 (1 H, amplio s).

EM: m/z (M+H)⁺ 361 , C₁₉H₂₁ClN₂O₂S requiere 360.

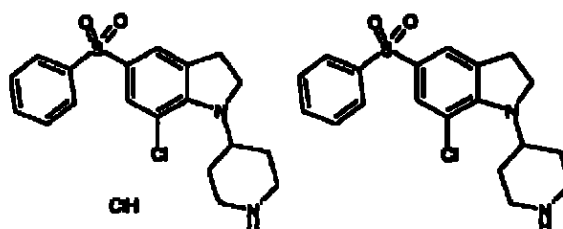
Los residuos de cristalización se pasan debajo de un cartucho
5 SCX, se eluyen con metanol y después amoniaco metanólico. 7-fluoro-5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E18b) se obtiene como un aceite incoloro (41%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.64 (2H, m) , 1.75 (2H, m), 2.69 (2H, td, J=12.2Hz & 2.4Hz), 3.01 (2H, t, J=8.8Hz), 3.18 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=9.0 Hz), 3.94 (1 H, m), 7.32 (1H, d, J=1.2Hz), 7.39 (1 H, dd, J=12.2Hz & 1.8Hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.90 (2H, m).

EJEMPLO 19

Clorhidrato de 7-cloro-5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E19a) y 7-cloro-5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E19b).

20



Se prepara a partir de 4-[7-cloro-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D35) de una manera

similar a la descripción (E3a). Clorhidrato de 7-cloro-5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E19a) se cristaliza a partir de etanol, y se obtiene como un sólido blanco (35%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.98 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.98 (4H, m), 3.59 (4H, m), 4.78 (1 H, m), 7.39 (1H, d, J=1.6Hz), 7.47-7.57 (3H, m), 7.62 (1H, d, 1.6Hz), 7.90 (2H, m), 9.60 (1H, s amplio), 9.73 (1H, s amplio).

EM: m/z (M+H)⁺ 377 & 379, C₁₉H₂₁ClN₂O₂S requiere 376 & 378.

Los residuos de cristalización se pasan debajo de un cartucho SCX, se eluyen con metanol y después amoniaco metabólico. 7-cloro-5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E19b) se obtiene como un sólido blanco (54%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.64 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.68 (2H, td, J=12.2Hz & 2.0Hz), 2.96 (2H, t, J=8.8Hz), 3.14 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=9.0Hz), 4.59 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=2.0Hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz), 7.89 (2H, m).

Los siguientes ejemplos E11 - E13, E24 - E26, se preparan mediante el acoplamiento de un 4-(5-yodo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) con fluoruros de sulfonilo (D18), (D21), (D22), (D49), (D50) y (D51), seguidos por una etapa de desprotección catalizada con ácido al usar métodos análogos (véase la columna de notas) para aquellos especificados en los ejemplo E9 o E10 de casos ejemplificados totalmente.

CUADR 2

5

10

15

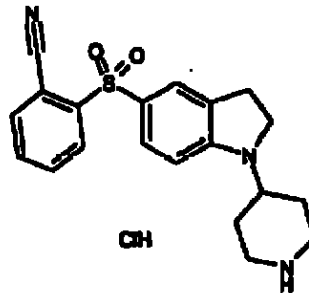
20

Número de ejemplo	Fluoruro de sulfonilo	Haluro de indolinilo	Método	Caracterización espectral	Notas
E11	D22	D6	E10	EM(ES); m/z (M+H)+ 357; C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S requiere M = 356	
E12	D49	D6	E9	EM(ES); m/z (M+H)+ 337 y 379; C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S requiere M = 376 y 378	Producto recristalizado a partir de etanol
E13	D51	D6	E9	EM(ES); m/z (M+H)+ 377 y 379; C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S requiere M = 376 y 378	Producto recristalizado a partir de etanol
E24	D50	D6	E10	EM(ES); m/z (M+H)+ 377 y 379; C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S requiere M = 376 y 378	Producto recristalizado a partir de etanol/dietil éter
E25	D18	D6	E10	EM(ES); m/z (M+H)+ 379; C ₁₉ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere M = 378	
E26	D21	D6	E10	EM(ES); m/z (M+H)+ 357; C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S requiere M = 356	

EJEMPL 20

Clorhidrato de 2-([1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]sulfonil)-
benzonitrilo (E20)

5



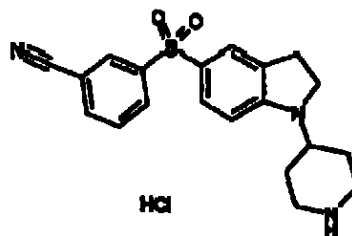
Véase el cuadro 3.

10

EJEMPLO 21

Clorhidrato de 3-([1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-
il]sulfonil)benzonitrilo (E21)

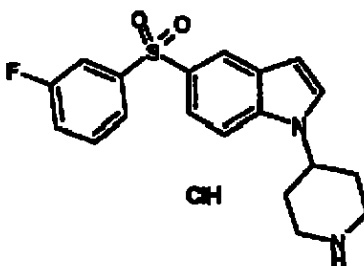
15



Véase el cuadro 3.

EJEMPLO 22**Clorhidrato de 5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-1H-indol (E22)**

5

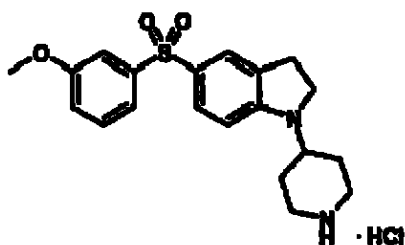


Véase el cuadro 3.

10

EJEMPLO 23**Clorhidrato de 5-[(3-metiloxi)fenil[sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E23)**

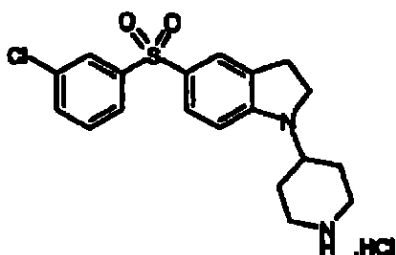
15



Véase el cuadro 3.

EJEMPLO 24**Clorhidrato de 5-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-****Indol (E24)**

5

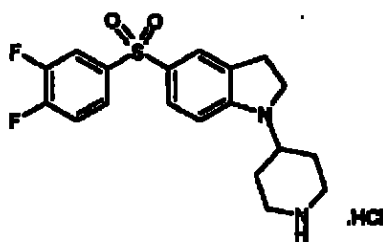


Véase el cuadro 2

10

EJEMPLO 25**Clorhidrato de 5-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-****1H-indol (E25)**

15

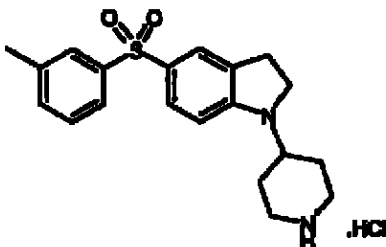


Véase el cuadro 2.

EJEMPLO 26

Clorhidrato de 5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E26)

5



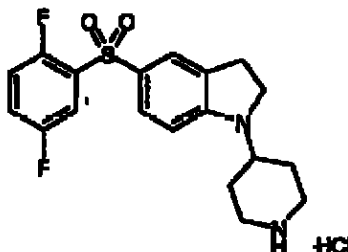
Véase el cuadro 2.

10

EJEMPLO 27

Clorhidrato de 5-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E27)

15

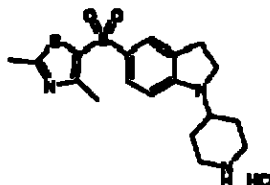


Véase el cuadro 3.

EJEMPL 28

Clorhidrato de 5-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E28)

5



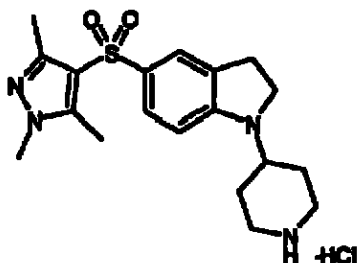
Véase el cuadro 3

10

EJEMPLO 29

Clorhidrato de 1-(4-piperidinil)-5-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-Indol (E29)

15



Véase el cuadro 3.

Los siguientes ejemplos E7, E14, E20-E23, E27-E29, se preparan mediante la desprotección mediada por ácido del carbamato de terc-butilo apropiado D31, D37, D38, D40-D44, D46. En cada caso el método utilizado es análogo (véase la columna de notas) que especifica en los casos E1, E3a o E8 ejemplificados totalmente.

CUADR 3

	Número de ejemplo	Material de inicio	Método	Caracterización espectral	Notas
5	E7	D31	E8	^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1.22 (3H, s), 1.83 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.90 (2H, t J = 8.4 Hz), 3.08 (4H, m), 3.50 (2H, m, parcialmente oscurecido por agua), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (2H, m), 7.59 (3H, m), 7.87 (2H, m) . y 8.82 (1H, br, m). EM electroaspersión m/z (M+H) $^+$ 357; $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere M = 356.	
10	E14	D46	E1	EM: m/z (M+H)+ 359, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ requiere 358	Producto precipitado a partir de dietil éter para proporcionar un sólido blanco
15	E20	D37	E3a	EM: m/z (M+H)+ 368, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ requiere 367	Producto recristalizado a partir de etanol caliente para proporcionar sólido amarillo
	E21	D38	E3a	EM: m/z (M+H)+ 368, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ requiere 367	Producto purificado mediante HPLC, convertido a sal HCl con HCl 1M en dietil éter y cristalizado a partir de etanol caliente para proporcionar un sólido amarillo
20	E22	D40	E1	EM: m/z (M+H)+ 359, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ requiere 358	El compuesto se precipita a partir de dietil éter como sólido crema.

5

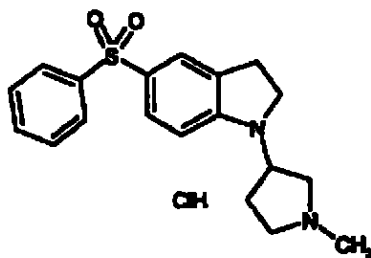
10

15

Número de ejemplo	Material de inicio	Método	Caracterización espectral	Notas
E23	D41	E1	EM: m/z (M+H)+ 373, C ₂₀ H ₂₄ FN ₂ O ₃ S requiere 372	El solvente para reacción es una mezcla de metanol y HCl 4M en 1,4-dioxano; el tiempo de reacción es 1.5 h
E27	D44	E1	EM: m/z (M+H)+ 379, C ₁₉ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere 378	El tiempo de reacción es 18 horas; el producto rescristalizado a partir de iPrOH
E28	D42	E1	EM: m/z (M+H)+ 378, C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₂ requiere 377	El solvente para la reacción es mezcla de etanol y HCl 4M en 1,4-dioxano; se purifica mediante por SCX y cromatografía en sílice aminado; se convierte a sal de HCl al tratar la solución metanólica de base libre con HCl 1M en éter.
E29	D43	E1	EM: m/z (M+H)+ 375, C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ S requiere 374	El solvente para la reacción es metanol 1:2: HCl 4M en 1,4-dioxano; se purifica por cartucho de SCX y se convierte a sal de HCl mediante el tratamiento de solución metanólica con HCl 1M en éter.

EJEMPL 30**Clorhidrato de 1-(1-metil-3-pirrolidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E30)**

5



Una solución de 5-(fenilsulfonil)-1-(3-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E17a) (115 mg, 0.350 mmol, 1.0 equivalentes) y formaldehído (0.13 ml, 37% en peso en agua, 1.75 mmol, 5.0 equivalentes) en diclorometano (2.0 ml) se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro (297 mg, 1.40 mmol, 4.0 equivalentes) a manera de porción y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y los residuos se dividen entre diclorometano (30 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se separa se lava con 15 ml adicionales de solución de bicarbonato de sodio, la salmuera (15 ml), se seca con sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. El aceite incoloro resultante se purifica al usar un cartucho SCX, se eluye con metanol y después amoniaco metanólico (1M). Las fracciones apropiadas se combinan y se evaporan a sequedad, para producir 105 mg de aceite incoloro. Este después se trata con ácido clorhídrico 1M endietil éter y se evapora a sequedad. El producto se seca congelado a partir de agua.

Clorhidrato de 1-(1-metil-3-pirrolidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E30) se obtiene como un sólido blanco (102 mg, 77%).

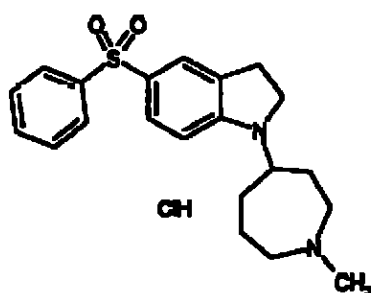
EM m/z (M+H)+ 343, C₁₉H₂₂N₂O₂S requiere 342.

5

EJEMPLO 31

Clorhidrato de 1-(1-metilhexahidro-1H-azepin-4-il)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E31)

10

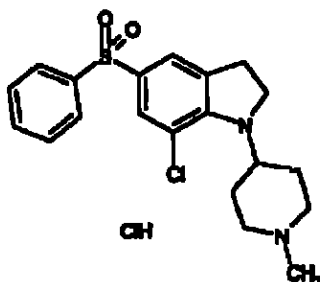


Se prepara a partir de 1-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E16a) y formaldehído de una manera similar al ejemplo 4. La mezcla de reacción se evapora a sequedad, se disuelve en diclorometano, se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado dos veces, después salmuera, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad; antes de la purificación al usar un cartucho SCX y el tratamiento con ácido clorhídrico 1M en dietil éter. El producto se seca congelado a partir de agua. Clorhidrato de 1-(1-metilhexahidro-1H-azepin-4-il)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E31) se obtiene como un sólido blanco (68%).

EM m/z (M+H)+ 371, C₂₁H₂₆N₂O₂S requiere 370.

EJEMPLO 32**Clorhidrato de 7-cloro-1-(1-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E32)**

5

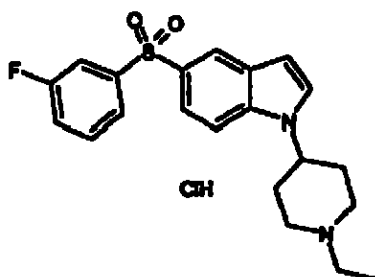


Se prepara a partir de 7-cloro-5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E19b) y formaldehído de una manera similar a E4. La mezcla de reacción se evapora a sequedad, se disuelve en diclorometano, se lava con bicarbonato de sodio saturado acuoso dos veces, después salmuera, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad; antes de la purificación al usar un cartucho SCX y el tratamiento con ácido clorhídrico 1M en dietil éter. Clorhidrato de 7-cloro-1-(1-metil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E32) se cristaliza a partir de etanol con un poco de dietil éter y se obtiene como un sólido amarillo pálido (60%).

EM m/z (M+H)⁺ 391 & 393, C₂₀H₂₃ClN₂O₂S requiere 390 & 392.

EJEMPL 33**Clorhidrato de 1-(1-etil-4-piperidinil)-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-indol****(E33)**

5

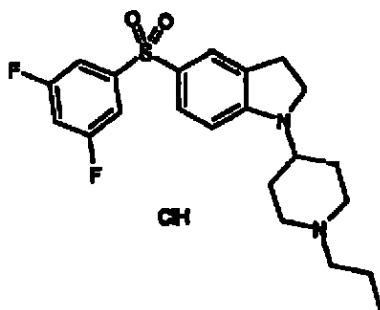


Se prepara a partir de 4-{5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-indol-1-il}-1-
10 piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (E22) de una manera similar al
ejemplo 37 pero usando acetaldehído en lugar de 2-metilpropanal. El producto
crudo se purifica al usar cromatografía de fase inversa dirigida de masa, un
cartucho SCX y después se purifica en sílice se eluye con diclorometano y
metanol (0-20%). Las fracciones apropiadas se combinan y se evaporan a
15 sequedad. El residuo se trata con ácido clorhídrico 1M y dietil éter. Clorhidrato
de 1-(1-etil-4-piperidinil)-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1H-indol (E33) se precipita a
partir de dietil éter y se obtiene como un sólido amarillo (3%).

EM m/z (M+H)⁺ 387, C₂₁H₂₃FN₂O₂S requiere 386.

EJEMPLO 34**Clorhidrato de 5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1-(1-propil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E34)**

5

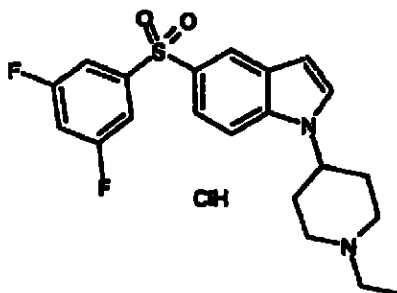


Se prepara a partir de clorhidrato de 5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-
10 1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E10) y propionaldehído de una manera
similar al ejemplo 37 sin embargo, el producto no se purifica por cromatografía
de fase inversa dirigida de masa, pero en lugar de purificarse en sílice se
eluye con diclorometano y metanol (0-20%). Las fracciones apropiadas se
combinan y se evaporan a sequedad. Los residuos se disuelven en
15 diclorometano y se tratan con ácido clorhídrico 1M en dietil éter. Clorhidrato de
5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1-(1-propil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E34)
entonces se cristaliza a partir de propan-2-ol, y se obtiene como sólido
amarillo (47%).

EM m/z (M+H)⁺ 421, C₂₂H₂₈F₂N₂O₂S requiere 420.

EJEMPL 35**Clorhidrato de 1-(1-etil-4-piperidinil)-5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1H-indol****(E35)**

5

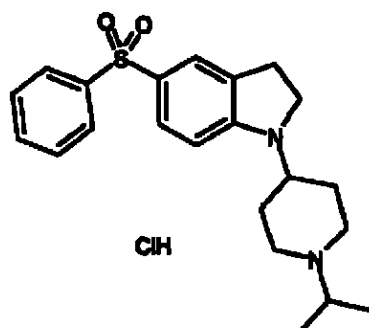


Este se prepara a partir de clorhidrato de 5-[(3,5-
 10 difluorofenil)sulfonil]-1-(1-etil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E51) al usar
 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona al usar un metanol análogo al que se
 describe en D2. El producto crudo se purifica en sílice, se eluye con
 diclorometano y metanol (0-20%), y después al usar cromatografía de fase
 inversa dirigida de masa. El producto se disuelve en diclorometano y se trata
 15 con ácido clorhídrico 1M y dietil éter. Clorhidrato de 1-(1-etil-4-piperidinil)-5-
 [(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1H-indol (E35) se cristaliza a partir de propan-2-ol y
 se obtiene como un sólido blanco (5%).

EM m/z (M+H)+ 405, C₂₁H₂₂F₂N₂O₂S requiere 404.

EJEMPLO 36**Clorhidrato de 1-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E36)**

5



10 Una suspensión de 5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E3b) (150 mg, 0.396 mmol, 1.0 equivalentes), triacetoxiborohidruro de sodio (336 mg, 1.58 mmol, 4.0 equivalentes) y acetona (0.044 ml, 0.594 mmol, 1.5 equivalentes) en diclorometano (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 40 h. El producto crudo se purifica al usar un cartucho SCX,

15 se eluye con metanol y después metanol/amoniaco. Las fracciones apropiadas se evaporan a sequedad. Los residuos se dividen entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separa, se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. Los residuos se tratan con ácido clorhídrico 1M en dietil éter, se evapora a sequedad y se precipitan a

20 partir de éter dietílico. Clorhidrato de 1-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E36) se obtiene como un sólido blanco (26%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.46 (6H, m), 1.94 (2H, m), 2.84 (4H, m), 3.00

(2H, t, J=8.2Hz), 3.51 (3H, m), 3.61-3.74 (3H1 m), 6.31 (1H, m), 7.44-7.53 (4H, m), 7.67 (1H, m), 7.89 (2H, d, J=6.8Hz), 12.3 (1H, s amplio).

EM: m/z (M+H)⁺ 385, C₂₂H₂₈N₂O₂S requiere 384.

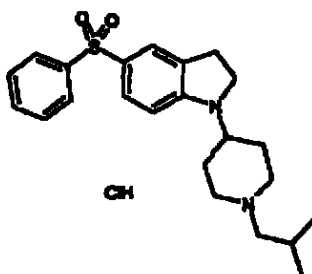
5

EJEMPLO 37

Clorhidrato de 1-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]-5-(fenilsulfonil)-2,3-

dihidro-1H-Indol (E37)

10



Una suspensión de 5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol(E3b) (100 mg, 0.291 mmol, 1.0 equivalentes), triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg, 0.438 mmol, 1.5 equivalentes) y 2-metilpropanal (0.040 ml, 0.438 mmol, 1.5 equivalentes) en 1,2-diclorometano (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se divide entre bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase orgánica se separa, se lava con salmuera (20 ml), se seca con sulfato de melanesio, se filtra y se evapora a sequedad. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía de fase inversa dirigida de masa, que produce la sal de formiato del producto, entonces se disuelve en diclorometano y se trata con ácido clorhídrico 1M en dietil éter. Clorhidrato de 1-[1-(2-metilpropil)-

4-piperidinil]-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol (E37) entonces se precipita a partir de dietil éter, y se obtiene como un sólido blanco (61 mg, 48%).

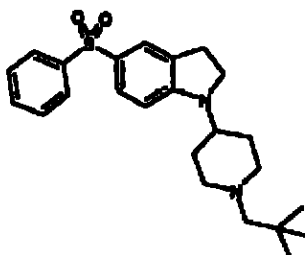
^1H RMN (CDCl_3): δ 0.91 (2H, m), 1.18 (2H, d), 1.33 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.24 (1H, m) 2.80-2.92 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.61-3.70 (4H, m), 4.22 (1H, m), 6.32 (1H, m), 7.45-7.56 (4H, m), 7.68 (1H, m), 7.71 (2H, m), 12.2 (1H, s amplio).

EM: m/z ($M+H$) $^+$ 399, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere 398.

EJEMPLO 38

10 Clorhidrato de 1-[1-(2,2-dimetilpropil)-4-piperidinil]-5-(fenilsulfonil)-2,3-
dihidro-1H-Indol (E38)

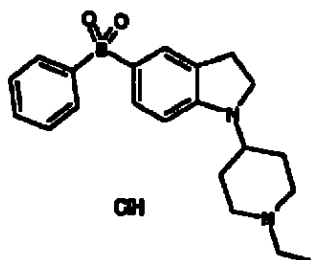
15



Véase el cuadro 4

EJEMPLO 39**Clorhidrato de 1-(1-etil-4-piperidinil)-5-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol****(E39)**

5

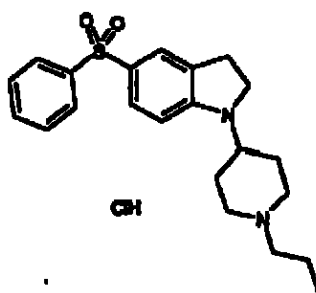


Véase el cuadro 4.

10

EJEMPLO 40**Clorhidrato de 5-(fenilsulfonil)-1-(1-propil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E40)**

15

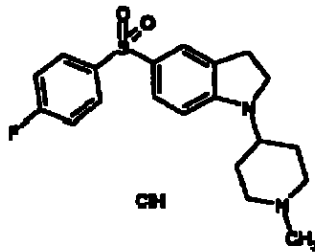


Véase el cuadro 4.

EJEMPLO 41

Clorhidrato de 5-[(4-fluorofenil)sulfoni]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E41)

5



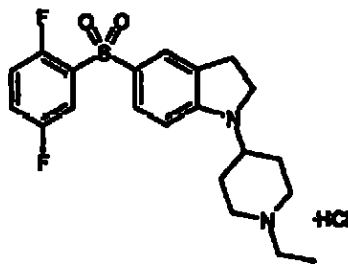
Véase el cuadro 4.

10

EJEMPLO 42

Clorhidrato de 5-[(2,5-difluorofenil)sulfoni]-1-(1-etil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E42)

15



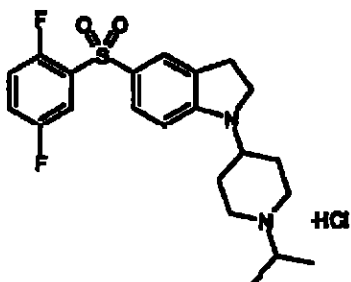
Véase el cuadro 4

EJEMPL 43

Clorhidrato de 5-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1-(1-(1-metiletil)-4-piperidinil)-2,3-

diidro-1H-Indol (E43)

5



Véase le cuadro 4

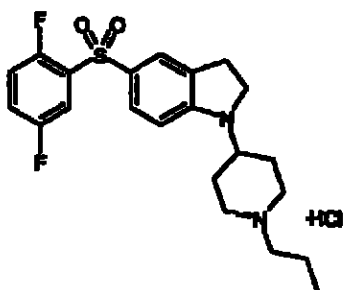
10

EJEMPLO 44

Clorhidrato de 5-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1-(1-propil-4-piperidinil)-2,3-

diidro-1H-indol (E43)

15



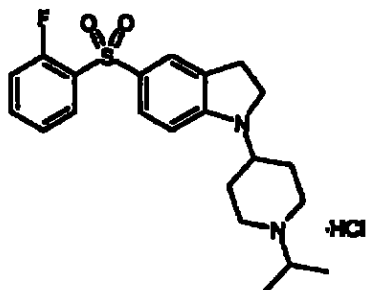
20

Véase el cuadro 4

EJEMPL 45

Clorhidrato de 5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-(1-(1-metiletil)-4-piperidinil)-2,3-
dihidro-1H-Indol (E43)

5



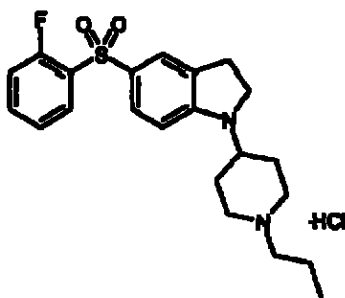
Véase el cuadro 4.

10

EJEMPLO 46

Clorhidrato de 5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-(1-propil-4-piperidinil)-2,3-
dihidro-1H-Indol (E46)

15



Clorhidrato de 5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-

20 dihidro-1H-indol (GSK703427A) (E9) (370 mg, 0.928 mmol) se disuelve en 1,2-dicloroetano (11 ml) y propionaldehído (270 mg, 4.64 mmol) se añade. Después de 10 minutos se añade NaHB(OAc)₃ (787 mg, 3.71 mmol) y la mezcla se deja agitar durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluye con

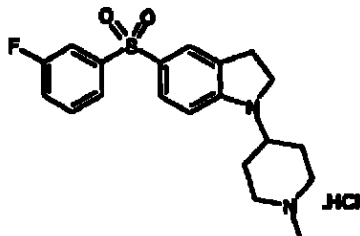
diclorometano (40 ml), se lava con carbonato de potasio (5%, 2 x 25 ml), salmuera y se seca sobre MgSO_4 . La solución se concentra para producir el material crudo como un aceite amarillo (322 mg) que se purifica mediante cromatografía instantánea (cartucho Flashmaster, 20 g) con un gradiente de MeOH (0-5% en diclorometano. El producto deseado como base libre (281 mg, 0.7 mmol) se disuelve en una pequeña cantidad de MeOH y se trata con HCl (1M en Et_2O , 0.77 mmol, 0.77 ml) para producir la sal de HCl; el solvente se remueve y el sólido blanco resultante se tritura con hexano primero y después se recrystaliza a partir de isopropanol (230 mg en ca. 20 ml), el producto deseado clorhidrato de 5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-(1-propil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E46) se aísla como cristales blancos (183 mg, 45%).

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 0.91 (3H, t), 1.70 (2H, m), 1.84 (2H, d), 2.05 (2H, q), 2.99 (6H, m), 3.52 (4H, t), 3.87 (1H, m), 6.62 (1H, d), 7.41 (3H, m), 7.60 (1H, d), 7.70 (1H, m), 7.96 (1H, t).

EM: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ 403, $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere 402.

EJEMPL 47**Clorhidrato de 5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E47)**

5



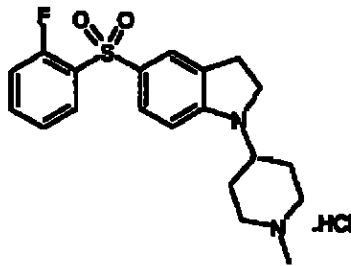
Una suspensión de clorhidrato de 5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E8) (111 mg, 0.28 mmol) en 1,2-diclorometano (3 ml) se trata con 37% de formaldehído acuoso (0.113 ml, 1.4 mmol) y la mezcla se agita a RT durante 10 minutos. Después se añade triacetoxiborohidruro de sodio (237 mg, 1.12 mmol) y la mezcla se agita a RT durante 2h adicionales. Después se añade diclorometano (20 ml) y la mezcla resultante se lava con 5% de solución K₂CO₃ acuosa (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). La solución orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dejar un aceite amarillo pálido. Este se disuelve en diclorometano (3 ml) y se trata con HCl 1M en dietil éter. La solución oscura resultante se evapora a sequedad y el residuo se tritura con dietil éter para producir un sólido blanco. Este se filtra y se seca *in vacuo* para producir clorhidrato de 5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E47), 63 mg (55%)

EM (electroaspersión): m/z (M+H)⁺ 375; C₂₀H₂₃FN₂O₂S requiere

M= 374.

EJEMPLO 48

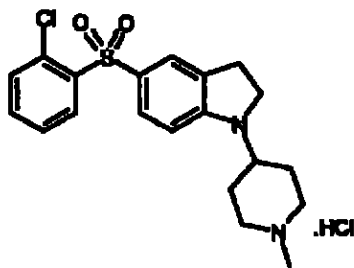
Clorhidrato de 5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-
dihidro-1H-indol (E48)



Véase el cuadro 4.

EJEMPLO 49

Clorhidrato de 5-[(2-clorofenil)sulfonil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-
dihidro-1H-indol (E49)

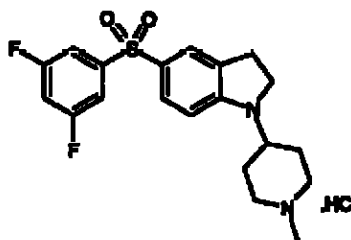


Véase le cuadro 4.

EJEMPL 50

Clorhidrato de 5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-
dihidro-1H-Indol (E50)

5



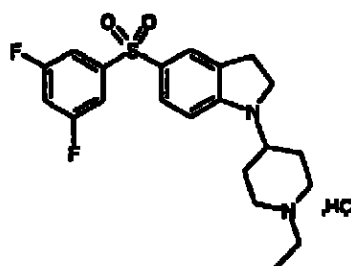
Véase el cuadro 4.

10

EJEMPLO 51

Clorhidrato de 5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1-(1-etil-4-piperidinil)-2,3-
dihidro-1H-Indol (E50)

15



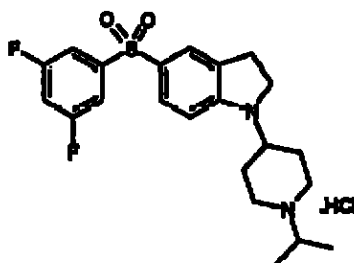
Véase el cuadro 4.

EJEMPLO 52

Clorhidrato de 5-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2,3-

dihidro-1H-indol (E51)

5



Véase el cuadro 4.

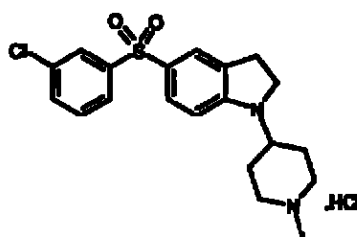
10

EJEMPLO 53

Clorhidrato de 5-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-[1-metil-4-piperidinil]-2,3-

dihidro-1H-indol (E53)

15

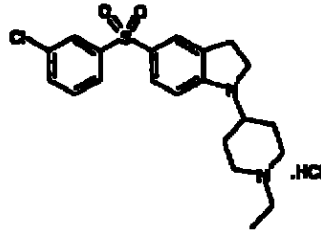


Véase le cuadro 4.

EJEMPL 54

Clorhidrato de 5-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-(1-etil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E54)

5



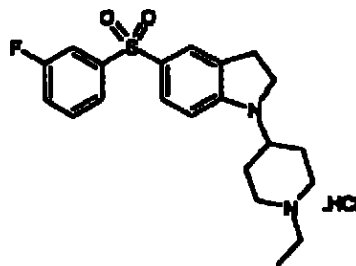
Véase el cuadro 4.

10

EJEMPLO 55

Clorhidrato de 5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-(1-etil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol (E55)

15

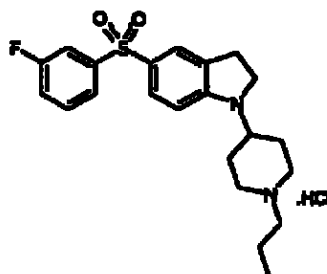


Véase el cuadro 4.

EJEMPLO 56

Clorhidrato de 5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-[1-(1-propil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-indol] (E56)

5



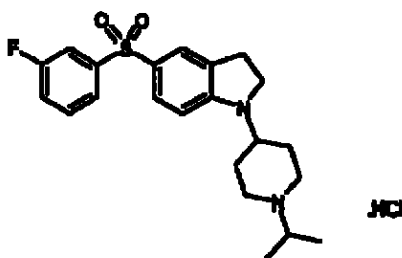
Véase el cuadro 4.

10

EJEMPLO 57

Clorhidrato de 5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-indol (E57)

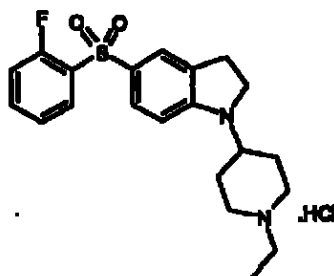
15



Véase el cuadro 4.

EJEMPLO 58**Clorhidrato de 5-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-(1-etil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-****1H-Indol (E58)**

5

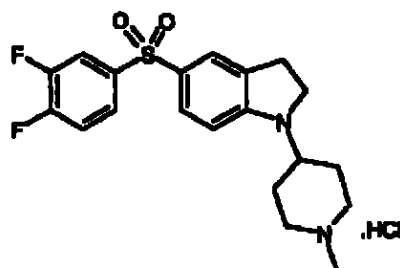


Véase el cuadro 4.

10

EJEMPLO 59**Clorhidrato de 5-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-2,3-****dihidro-1H-Indol (E59)**

15



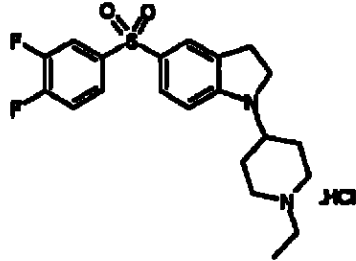
20

Véase el cuadro 4.

EJEMPLO 60

Clorhidrato de 5-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-(1-etil-4-piperidinil)-2,3-
dihidro-1H-indol (E60)

5



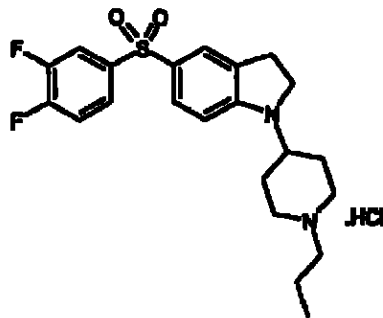
Véase el cuadro 4.

10

EJEMPLO 61

Clorhidrato de 5-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-(1-propil-4-piperidinil)-2,3-
dihidro-1H-indol (E61)

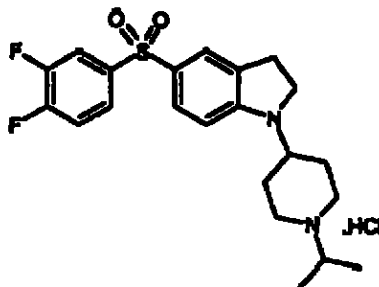
15



Véase el cuadro 4.

EJEMPL 62**Clorhidrato de 5-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-****2,3-dihidro-1H-Indol (E62)**

5

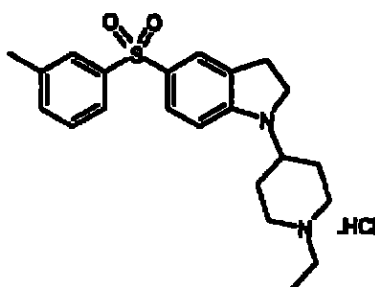


Véase el cuadro 4.

10

EJEMPLO 63**Clorhidrato de 5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1-[1-etil-4-piperidinil]-2,3-dihidro-****1H-indol (E63)**

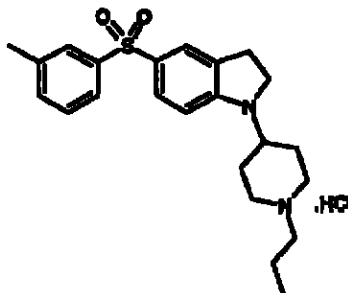
15



Véase el cuadro 4.

EJEMPLO 64**Clorhidrato de 5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1-(1-propil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-Indol (E64)**

5



Véase el cuadro 4.

10

Los siguientes ejemplos: E38-E45, E48-E64, se preparan mediante la aminación reductiva de los ejemplos de amina secundaria: E8, E9, E10, E12, E24, E25, E26, E27, al usar los compuestos de carbonilo especificados. En cada caso el método utilizado es análogo (véase la columna de notas) al especificado en los casos ejemplificados totalmente: E30, E37,

15

E46 o E47.

CUADRO 4

	Número de ejemplo	Fluoruro de sulfonilo	Compuesto carbonilo	Método	Caracterización espectral	Notas
5	E38	E3b	2,2-dimetilpropanal	E37	EM: m/z (M+H) ⁺ 413, C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ S requiere 412.	Base libre - sólido blanco cristalizado a partir de metanol - no purificado adicionalmente o convertido a sal
10	E39	E3b	Acetaldehído	E37	EM: m/z (M+H) ⁺ 371, C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂ S requiere 370	Sólido blanco
	E40	E3b	Propionaldehído	E37	EM: m/z (M+H) ⁺ 385, C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ S requiere 384	Sólido crema
15	E41	E15b	Formalina	E30	EM: m/z (M+H) ⁺ 375, C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S requiere 374	Se cristaliza a partir de propan-2-ol y dietil éter como un sólido blanco
	E42	E27	acetaldehído	E46	EM: m/z (M+H) ⁺ 407, C ₂₁ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere 406	La sal se aísla sin cristalización o trituración
	E43	E27	Acetona	E46	EM: m/z (M+H) ⁺ 421, C ₂₂ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere 420	La sal se aísla sin cristalización o trituración
20	E44	E27	propionaldehído	E46	EM: m/z (M+H) ⁺ 421, C ₂₂ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere 420	La sal se aísla sin cristalización o trituración

5

10

15

20

Número de ejemplo	Fluoruro de sulfonilo	Compuesto carbonilo	Método	Caracterización espectral	Notas
E45	E9	Acetona	E46	EM: m/z (M+H) ⁺ 403, C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₂ S requiere 402	Tiempo de reacción = 5 días
E48	E9	Formalina	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 375, C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S requiere M=374	
E49	E12	Formalina	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 391 y 393, C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S requiere M=390 y 392	Tiempo de reacción = 3h; recristalización de producto a partir de EtOH
E50	E10	Formalina	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 393, C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere M=392	Tiempo de reacción = 3.5h
E51	E10	Acetaldehído	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 407, C ₂₁ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere M=406	Tiempo de reacción = 20h
E52	E10	Acetona	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 421, C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere M=420	Tiempo de reacción = 2 días
E53	E24	formalina	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 391 y 393, C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S requiere M=390 y 392	Tiempo de reacción = 14h
E54	E24	acetaldehído	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 405 y 407, C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ S requiere M=404 y 406	Tiempo de reacción = 14h; producto purificado mediante HPLC antes de la conversión a sal HCl como E54

	Número de ejemplo	Fluoruro de sulfonilo	Compuesto carbonilo	Método	Caracterización espectral	Notas
5	E55	E8	Acetaldehído	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 389, C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O ₂ S requiere M= 388	Tiempo de reacción = 14 h; el producto se recristaliza a partir de iPrOH
	E56	E8	Propion-aldehído	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 403, C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₂ S requiere M= 402	Tiempo de reacción = 14 h; el producto se recristaliza a partir de iPrOH/EtOH
10	E57	E8	Acetona	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 403, C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₂ S requiere M= 402	Tiempo de reacción = 5 días; el producto purificado mediante HPLC antes de la conversión a sal HCl como en E54
	E58	E9	Acetaldehído	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 389, C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O ₂ S requiere M= 388	
15	E59	E25	formalina	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 393, C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere M= 392	Tiempo de reacción = 3 días; el producto purificado por cromatografía en gel de sílice se eluye con 0-3% de MeOH en CH ₂ Cl ₂
20	E60	E25	Acetaldehído	E47	EM (electroaspersión) : m/z (M+H) ⁺ 407, C ₂₁ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere M= 406	Tiempo de reacción = 3 días de producto purificado por cromatografía en gel de sílice, se eluye con 0-3% de MeOH en CH ₂ Cl ₂ antes de la formación de sal de HCl

5

10

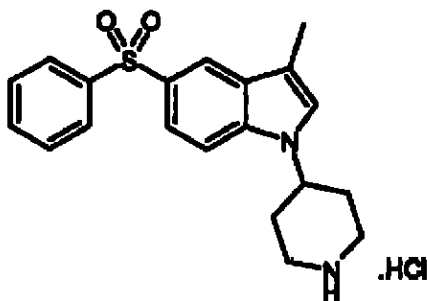
15

20

Número de ejemplo	Fluoruro de sulfonilo	Compuesto carbonilo	Método	Caracterización espectral	Notas
E61	E25	Propion-aldehído	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 421, C ₂₂ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere M= 420	Tiempo de reacción = 3 días de producto purificado por cromatografía en gel de sílice, se eluye con 0-3% de MeOH en CH ₂ Cl ₂ antes de la formación de sal de HCl
E62	E25	Acetona	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 421, C ₂₂ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere M= 420	Tiempo de reacción = 6 días de producto purificado por cromatografía en gel de sílice, se eluye con 0-3% de MeOH en CH ₂ Cl ₂ antes de la formación de sal de HCl
E63	E26	Acetaldehído	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 385, C ₂₂ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₂ S requiere M= 384	Tiempo de reacción = 1.5h de producto purificado por cromatografía en gel de sílice, se eluye con 0-7.5% de MeOH en CH ₂ Cl ₂ antes de la formación de sal de HCl
E64	E26	Propion-aldehído	E47	EM(ES): m/z (M+H) ⁺ 399, C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ S requiere M= 398	Tiempo de reacción = 1.5h de producto purificado por cromatografía en gel de sílice, se eluye con 0-7.5% de MeOH en CH ₂ Cl ₂ antes de la formación de sal de HCl

EJEMPLO 65**Clorhidrato de 3-metil-5-(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-1H-indol (E65)**

5



4-[3-metil-5-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de
1,1-dimetiletilo (D54) (80 mg, 0.175 mmol) se trata con HCl 4M en dioxano (5
10 ml) como se describe en el ejemplo E8 para producir clorhidrato de 3-metil-5-
(fenilsulfonil)-1-(4-piperidinil)-1H-indol (E65) como un sólido blanco (54 mg,
95%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 2.05 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.10
(2H, m), 3.40 (2H, m, oscurecido por H_2O), 4.75 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.62
15 (3H, m), 7.68 (1H, m), 7.76 (1H, d $J = 8.8$ Hz), 7.96 (2H, m), 8.17 (1H, s) y
8.89 (2H, br. d).

EM (electroaspersión): m/z ($M+H$) $^+$ 354; $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere
 $M = 354$.

20 **Datos farmacológicos**

Los compuestos de la invención se pueden probar para la
actividad biológica *in vivo* de acuerdo con el siguiente ensayo de ciclaza.

Ensayo de cicliasa

0.5 μ l del compuesto de prueba en 100% de dimetilsulfóxido (DMSO) se añade a una placa de ensayo de 384 pozos sólida, blanca (para mediciones de respuesta de dosis la parte superior de la escala de concentración es 7.5 μ M final). 10 μ l de membranas lavadas de células 5TH₆ HeLa (para preparación véase WO 98/27080) en regulador de pH básico (50 mM de HEPES pH 7.4 (KOH), 10 mM de MgCl₂, 100 mM de NaCl, 10 μ M de 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) (Sigma-Aldrich)) se añade a todos los pozos seguido por 10 μ l de regulador de pH 2x ATP (es decir regulador de pH básico que contiene 3 mM de ATP) con 5-TH (en una concentración equivalente a una respuesta de dosis de 4 x EC₅₀). La mezcla resultante entonces se incuba a temperatura ambiente durante 30–45 minutos para dejar la producción de cAMP.

La producción de cAMP entonces se mide al usar el equipo de ensayo cAMP de quimioluminiscencia DiscoverRx™ HitHunter™ (DiscoverRx Corporation, 42501 Albrae Street, Fremont, CA 94538; Código de producto: 90-0004L) o cualquier ensayo de medición de cAMP adecuado.

Los valores de IC₅₀ se estiman de mediciones de unidades designadas arbitrariamente (ADU) de un instrumento Perkin Elmer Viewlux al usar una curva logística de parámetro cuatro adaptada dentro de EXCEL (Bowen, W.P. and Jerman, J.C. (1995), regresión no lineal al usar hojas extendidas. *Trends in Pharmacol, Sci.*, 16, 413–417). Los valores K_i funcionales se calculan usando el método de Cheng. Y. C. and Prussof, W. H.

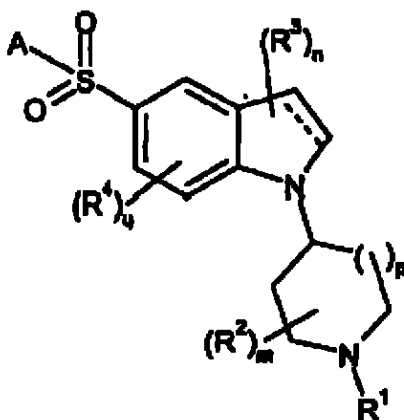
(Biochemical Pharmacol (1973) 22 3099-3108). pIC_{50} y fpK_i son el $\log_{10}$ negativo de la IC_{50} molar y K_i funcional respectivamente.

Los compuestos de los ejemplos E1-4, 6, 8-28, 30-37, 39-60 y 63-65 se prueban en el ensayo de ciclase anterior y muestra afinidad para el receptor 5-HT₆, que tiene valores de $pK_i \geq 8.0$ en receptores 5-HT₆ clonados humanos. Los compuestos de los ejemplos E5, 7, 29, 38 y 61-62 también se prueban en el ensayo de ciclase anterior y muestran afinidad para el receptor 5-HT₆, que tiene valores de $pK_i > 6.5$ en receptores 5-HT₆ clonados humanos.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable:

10



(I)

- en donde R^1 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos halógeno o ciano; R^2 representa alquilo de C_{1-6} o R^2 se puede enlazar a R^1 para formar un grupo $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$; m representa un número entero de cero a 4, tal que cuando m es mayor de 1, dos grupos R^2 se pueden enlazar para formar un grupo CH_2 , $(CH_2)_2$, CH_2OCH_2 o $(CH_2)_3$; p representa un número entero de cero a 2;
- 20 --- representa un enlace sencillo o doble; R^3 representa alquilo de C_{1-6} o $=O$; n representa un número entero de cero a 2; R^4 representa halógeno, ciano, haloalquilo de C_{1-6} , haloalcoxi de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alcanilo de C_{1-6} o un grupo $-CONR^5R^6$; q representa un número entero de

cero a 3; R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-8}
 o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo
 heterociclilo que contiene nitrógeno o heteroarilo que contiene nitrógeno; A
 representa un grupo -arilo, -heteroarilo, -aril-arilo, aril-heteroarilo, -heteroaril-
 5 arilo o -heteroaril-heteroarilo; en donde dichos grupos arilo y heteroarilo de A
 se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo 1,
 2 o 3) que pueden ser el mismo o diferente, y que se seleccionan del grupo
 que consiste de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi,
 alquilo de C_{1-8} , trifluorometanosulfonilo, pentafluoroetilo, alcoxi de C_{1-8} ,
 10 arilalcoxi de C_{1-8} , alquiltio de C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} -
 alcoxi C_{1-8} , alcanilo de C_{1-8} , alcoxycarbonilo de C_{1-8} , alquilsulfonilo de C_{1-8} ,
 alquilsulfinilo de C_{1-8} , alquilsulfonilo de C_{1-8} , alquilsulfonilalquilo de C_{1-8} ,
 arilsulfonilo, arilsulfonilo de C_{1-8} , alquilsulfonamido de C_{1-8} ,
 alquilamido de C_{1-8} , alquilsulfonamido C_{1-8} -alquilo C_{1-8} , alquilamido C_{1-8} -alquilo
 15 C_{1-8} , arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamidoalquilo de C_{1-8} ,
 arilcarboxamidoalquilo de C_{1-8} , aroilo, aroilalquilo de C_{1-8} , arilalcanoilo de C_{1-8} ,
 o un grupo $CONR^9R^{10}$ o $SO_2NR^9R^{10}$, en donde R^9 y R^{10} representan
 independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-8} o R^9 y R^{10} junto con el átomo
 de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo heterociclilo que
 20 contiene nitrógeno o heteroarilo que contiene nitrógeno.

2.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la
 reivindicación 1, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,
 caracterizado además porque R^1 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-8} .

270
~~28~~

3.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, caracterizado además porque A representa un fenilo, tiazolilo o pirazolilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, CN, alquilo de C₁₋₃ y alcoxi de C₁₋₃.

4.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, caracterizado además porque es un compuesto de E1-E65.

10 5.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 6.- Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y para uso en terapia.

20 7.- Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, desviación cognoscitiva relacionada con la edad, ADHD, obesidad, daño cognoscitivo benigno, esquizofrenia, déficits cognoscitivos en esquizofrenia y apoplejía.

8.- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la producción de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, desviación cognoscitiva relacionada con la edad, ADHD, obesidad, daño cognoscitivo benigno, esquizofrenia, déficits cognoscitivos en esquizofrenia y apoplejía.

9.- Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 5 para uso en el tratamiento de depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, desviación cognoscitiva relacionada con la edad, ADHD, obesidad, daño cognoscitivo benigno, esquizofrenia, déficits cognoscitivos en esquizofrenia y apoplejía.

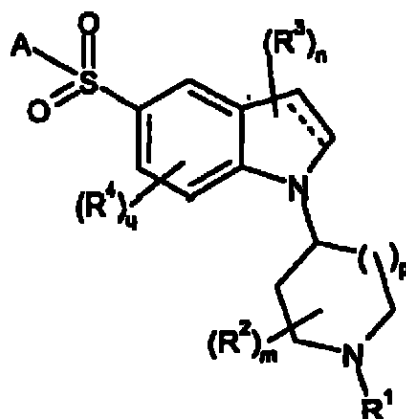
10.- Un método de tratamiento de depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, desviación cognoscitiva relacionada con la edad, ADHD, obesidad, daño cognoscitivo benigno, esquizofrenia, déficits cognoscitivos en esquizofrenia y apoplejía, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva y segura a un paciente en necesidad de esta de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención describe derivados de indol nuevos
tales como compuestos de la fórmula (I)

5

10



(I)

que poseen potencia antagonista en el receptor 5-HT₆ y el uso de dichos
compuestos o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos
15 en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y otros trastornos del CNS.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference LCC/PB61068	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/GB2005/003835	International filing date (day/month/year) 05/10/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/10/2004
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

5-SULFONYL-1-PIPERIDINYL SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVES AS 5-HT₆ RECEPTOR ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF CNS DISORDERS

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/003835

2/4

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/04 A61K31/404 A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/011284 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; FU, JIAN-MIN) 13 February 2003 (2003-02-13) Examples	1-10
Y	US 2004/024023 A1 (BERNOTAS RONALD CHARLES ET AL) 5 February 2004 (2004-02-05) table I	1-10
A	WO 02/085892 A (WYETH) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application the whole document	1-10
A	WO 2004/026831 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 1 April 2004 (2004-04-01) the whole document	1-10
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
"Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 March 2006		Date of mailing of the international search report 22/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/003835

215

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10: The search for this claim was based on the alleged effects of the compounds / compositions claimed. Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2005/003835

216

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03011284	A	13-02-2003	BR 0211561 A CA 2452743 A1 EP 1411925 A1 JP 2005500345 T MX PA04001089 A	30-11-2004 13-02-2003 28-04-2004 06-01-2005 20-05-2004
US 2004024023	A1	05-02-2004	US 2006030593 A1	09-02-2006
WO 02085892	A	31-10-2002	BR 0209056 A CA 2444095 A1 CN 1518547 A EP 1385842 A1 HU 0303958 A2 JP 2004526787 T MX PA03009476 A NO 20034648 A PL 367297 A1 ZA 200309004 A	10-08-2004 31-10-2002 04-08-2004 04-02-2004 28-04-2004 02-09-2004 12-02-2004 20-11-2003 21-02-2005 21-02-2005
WO 2004026831	A	01-04-2004	AU 2003267063 A1 BR 0314363 A CA 2498946 A1 CN 1681783 A EP 1542973 A1 JP 2006502177 T MX PA05002836 A	08-04-2004 19-07-2005 01-04-2004 12-10-2005 22-06-2005 19-01-2006 27-05-2005

PATENT COOPERATION TREATY

217

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.

PCT/GB2005/003835

International filing date (day/month/year)

05.10.2005

Priority date (day/month/year)

07.10.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07D401/04, A61K31/404, A61P25/28

Applicant

GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523855 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Boston, E

Telephone No. +49 89 2399-8229



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

219

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 10 "with respect to industrial applicability"

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 10 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. -
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/GB2005/003835

220

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, Inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

To section III

Claim 10 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

To section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

- D1: WO 03/011284 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; FU, JIAN-MIN) 13 February 2003
D2: US 2004/024023 A1 (BERNOTAS RONALD CHARLES ET AL) 5 February 2004
D3: WO 02/085892 A (WYETH) 31 October 2002
D4: WO 2004/026831 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 1 April 2004

The present application is directed to indole derivatives which act as antagonists of the 5-HT₆ receptor and are thus considered useful for the treatment of CNS diseases like Alzheimer. The claimed structures are characterized by the presence of a piperidine group in position 1 and a group A-SO₂ in position 5.

No document of the prior art provides specific examples with the above mentioned combination of substituents in position 1 and 5. Thus the requirements of Art. 33(2) PCT are met.

The most relevant documents of the prior art are represented by D1 and D2. D1 anticipates structures with a group Aryl-SO₂ in position 5 and an amine substituent in position 3. D2 (table 1) provides structures with a piperidine ring in position 1. Both documents are directed to the treatment of CNS disorders based on 5-HT₆ antagonism. A person skilled in the art would thus have expected that the presently claimed structures are active as well, since they represent a combination of features known from D1 and D2. In this context it is important to note that D4 (e.g. example 15) anticipates indoles (CNS, Alzheimer) with a group Ph-SO₂ in position 2 and a piperidine in position 4. Thus a person skilled in the art would have been motivated to relocate the essential substituents according to D1 and D2 in order to arrive at the claimed structures. In the absence of

convincing comparative data the involvement of an inventive step cannot be acknowledged (Art. 33(3) PCT).

For the assessment of the present claim 10 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

224

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

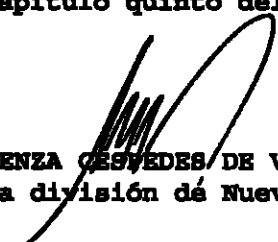
REFERENCIA	Radicación No.	7 34252
	Solicitud internacional	PCT/GB2005/003855
	Fecha inicio fase nacional	07/05/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9707

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall 10 AGO. 2007