



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 170**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01) **C07D 215/58** (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01) **A61P 25/22** (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07380216 .7**

96 Fecha de presentación : **19.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2016943**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54

Título: **Compuestos tetrahydro-quinolín-sulfonamida sustituidos, su preparación y uso como medicamentos.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2011

73

Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

72

Inventor/es: **Díaz Fernández, José Luis;**
Merce Vidal, Ramón y
Novak, Lajos

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 170 T3

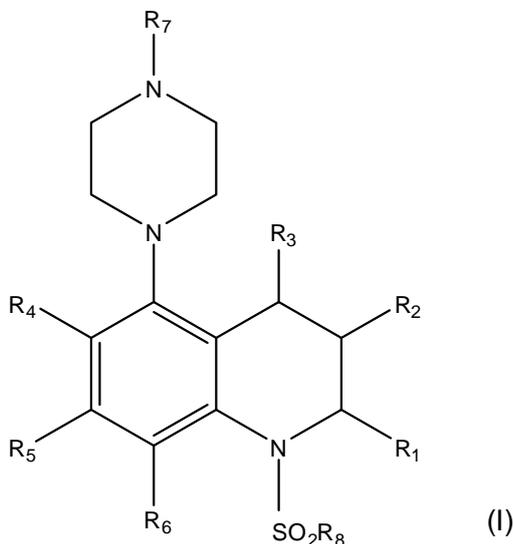
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos tetrahydro-quinolin-sulfonamida sustituidos, su preparación y uso como medicamentos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos tetrahydro-quinolin-sulfonamida sustituidos de fórmula general (I)



5

a un procedimiento para su preparación, a un medicamento que comprende estos compuestos y al uso de compuestos tetrahydro-quinolin-sulfonamida sustituidos para la preparación de medicamentos para la regulación del receptor 5-HT₆ así como para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con él.

Los nuevos compuestos de fórmula (I) muestran afinidad por los receptores 5-HT₆ y, por tanto, son eficaces para el tratamiento de enfermedades mediadas por estos receptores.

10

Antecedentes de la invención

La superfamilia de los receptores de serotonina (5-HT) incluye 7 clases (5-HT₁-5-HT₇) que engloban 14 subclases humanas [D. Hoyer, y *col.*, *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419]. El receptor 5-HT₆ es el último receptor de serotonina identificado mediante clonación molecular tanto en ratas [F. J. Monsma, y *col.*, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; M. Ruat, y *col.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 193, 268] como en seres humanos [R. Kohen, y *col.*, *J. Neurochem.*, 1996, 66, 47].

15

Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal, tal como el síndrome del intestino irritable. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ también son útiles en el tratamiento de la ansiedad, depresión y trastornos de la memoria cognitiva [M. Yoshioka, y *col.*, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 861, 244; A. Bourson, y *col.*, *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 1562; D.C. Rogers, y *col.*, *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, 1999, 127, 22P; A. Bourson, y *col.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 274, 173; A.J. Sleight, y *col.*, *Behav. Brain Res.*, 1996, 73, 245; T. A. Branchek, y *col.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 40, 319; C. Routledge, y *col.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1606].

20

Además, se ha demostrado que el receptor 5-HT₆ también desempeña un papel en la ingestión de alimentos [Neuropharmacology, 2001, 41, 210-219]. Los trastornos de ingestión de alimentos, particularmente la obesidad, son una amenaza grave y en rápido crecimiento para la salud de los seres humanos de todos los grupos de edad, ya que aumentan el riesgo de desarrollar otras enfermedades graves, incluso potencialmente mortales tales como diabetes o enfermedades coronarias.

25

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

30

Sorprendentemente, los autores de la presente invención han observado que los compuestos tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) muestran una afinidad por los receptores 5-HT₆ que oscila desde buena hasta excelente. Por tanto, estos compuestos, son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con los receptores 5-HT₆.

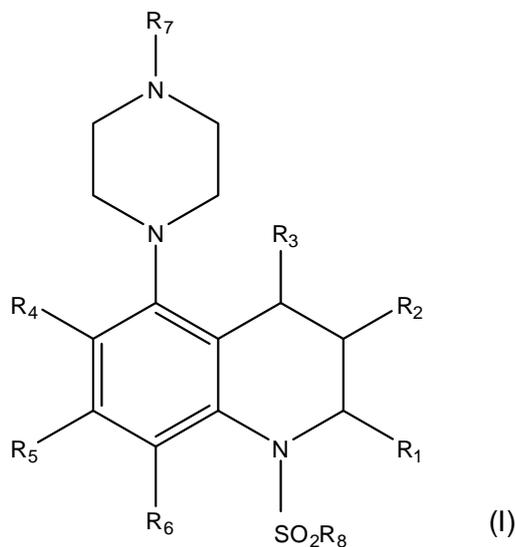
35

En la solicitud de Patente Internacional WO 2004/078176 A (Hoffmann-La Roche), se describen tetrahydro-isoquinolinas 2,5- y 2,6 sustituidas como agonistas de 5-HT₆ que son útiles como agentes terapéuticos. Más concretamente, estos compuestos son útiles para el tratamiento o la prevención de determinados trastornos del sistema nervioso central tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos obsesivo-compulsivos, migraña, enfermedad de Alzheimer (potenciación de la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia, ataques de pánico, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno por déficit de atención (ADD), síndrome de abstinencia por consumo de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia y también trastornos asociados con traumatismo espinal y/o daños craneales tales como hidrocefalia. Asimismo, pueden ser utilizadas en el tratamiento o prevención de determinados trastornos gastrointestinales tales como trastorno funcional del intestino grueso. Sin embargo, estos compuestos tienen una estructura nuclear diferente a la de las tetrahydro-quinolin-sulfonamidas de la invención, ya que son isómeros de posición con el átomo e nitrógeno en la posición 2.

Por lo tanto, el uso de tetrahydro-quinolin-sulfonamidas de fórmula general (I) de la invención para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con receptores 5-HT₆, no está divulgada o sugerida en la técnica anterior.

Objeto de la invención

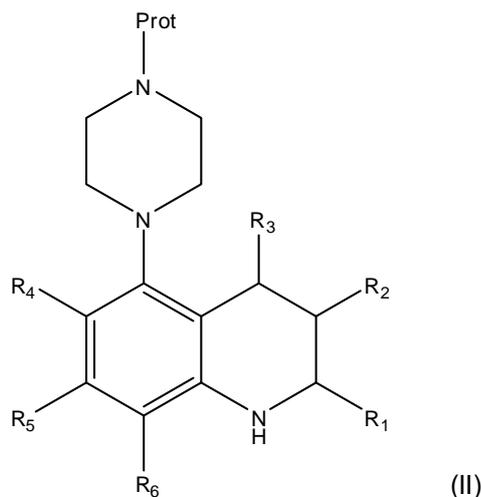
En primer lugar, un objeto de la presente invención es un derivado de tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I):



Los compuestos de fórmula general (I) han mostrado una alta afinidad por los receptores 5HT₆, y, por tanto, proporcionan una buena alternativa terapéutica para el tratamiento de los trastornos mediados por dichos receptores.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para producir los compuestos tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I).

Otro objeto adicional de la presente invención es un producto intermedio de fórmula general (II):



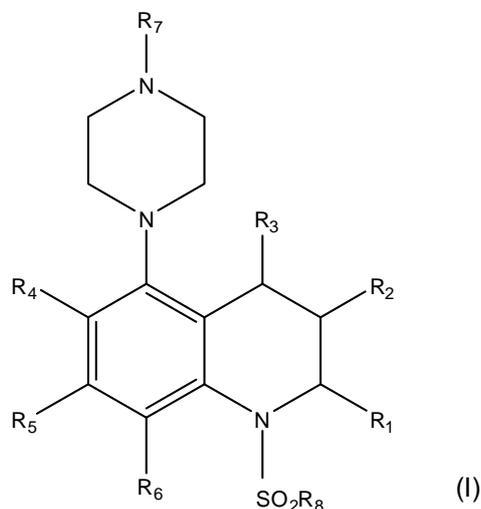
para obtener los compuestos de fórmula (I).

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos tetrahydro-quinolin-sulfonamida novedosos que son adecuados en particular como principios activos en medicamentos, preferiblemente en medicamentos para la regulación de los receptores 5-HT₆, para la potenciación cognitiva, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la ingesta alimenticia, trastornos del sistema nervioso central, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como síndrome del intestino irritable, ansiedad, pánico, depresión, trastornos de la memoria cognitiva, trastornos de demencia senil, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, esquizofrenia, psicosis, hipercinesia infantil, ADHD (trastornos por déficit de atención con hiperactividad) y otros trastornos mediados por 5-HT₆ particularmente en mamíferos, incluyendo seres humanos.

Del mismo modo, un objeto adicional de la presente invención es el uso de compuestos tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) en la fabricación de un medicamento para la potenciación cognitiva, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingestión de alimentos (ingesta alimenticia), particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II (Diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferiblemente diabetes tipo II, que está provocada por la obesidad, trastornos del sistema nervioso central, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como síndrome del intestino irritable, ansiedad, pánico, depresión, trastornos de la memoria cognitiva, trastornos de demencia senil, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, esquizofrenia, psicosis, hipercinesia infantil, ADHD (trastornos por déficit de atención con hiperactividad) y otros trastornos mediados por 5-HT₆ particularmente en mamíferos, incluyendo el hombre.

Descripción detallada de la invención

Un primer aspecto de la invención hace referencia a compuestos tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I)



25

en la que

R₁, R₂ y R₃, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -CN y -NRaRb, en el que

5 Ra y Rb, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido; o

Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heterocicloalifático C₃₋₉ saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos saturados, insaturados o aromáticos; o

10 Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heteroarilo C₅₋₁₄ no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos saturados, insaturados o aromáticos;

15 con la condición de que al menos uno de R₁, R₂ y R₃ sea un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) tal como se definió anteriormente;

R₄, R₅ y R₆, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R₇ representa un átomo de hidrógeno; o un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅; y

20 R₈ representa un radical arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅, -S-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₅), -N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₅), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, fenoxi, benciloxi y bencilo, y que puede estar unido mediante un grupo alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ lineal o ramificado, conteniendo el radical heteroarilo 1, 2 ó 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de N, O y S como miembros del anillo;

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

El término "condensado" según la presente invención significa que un anillo o sistema de anillos está unido a otro anillo o sistema de anillos, por lo cual los expertos en la técnica también usan los términos "anulado" o "anillado" para denominar este tipo de unión.

35 En una realización particular de los compuestos de fórmula (I), R₁, R₂ y R₃, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -CN y -NRaRb, en el que

40 Ra y Rb, independientes entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido; o

Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heterocicloalquilo C₃₋₇ saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos saturados, insaturados o aromáticos; o

45 Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heteroarilo C₅₋₁₀ no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos saturados, insaturados o aromáticos;

50 con la condición de que al menos uno de R₁, R₂ y R₃ sea un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) tal como se definió anteriormente

En una realización preferida, R₄, R₅ y R₆, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R₇ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅; y

R₈ representa un radical arilo de 6 a 10 miembros que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en -CH₃, -C₂H₅, Cl, Br, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -CN, -NH-CH₃ y -S-CH₃.

5 En otra realización particular de los compuestos de fórmula (I), R₄, R₅ y R₆, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R₇ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅, y

10 R₈ representa un radical arilo de 6 a 10 miembros que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en -CH₃, -C₂H₅, Cl, Br, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -CN, -NH-CH₃ y -S-CH₃.

En una realización preferida, R₁, R₂ y R₃, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -CN y -NRaRb, en el que

15 Ra y Rb, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido; o

Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heterocicloalquilo C₃₋₇ saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos saturados, insaturados o aromáticos; o

20 Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heteroarilo C₅₋₁₀ no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos saturados, insaturados o aromáticos;

25 con la condición de que al menos uno de R₁, R₂ y R₃ sea un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) tal como se definió anteriormente.

En otra realización particular, la tetrahidro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) se selecciona del siguiente grupo:

[1] Trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(4-metilbencenosulfonil)quinolina;

[2] Trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(4-metilbencenosulfonil)-quinolina;

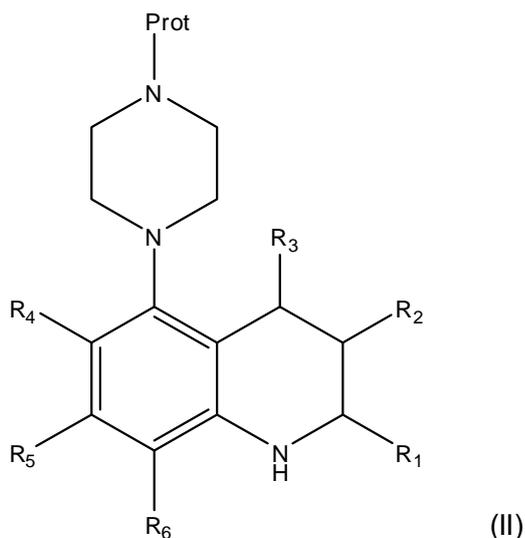
30 [3] Trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(α -naftilsulfonil)quinolina;

[4] Trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(β -naftilsulfonil)quinolina;

[5] Trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(bencenosulfonil)quinolina; y

[6] Trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(3-nitrofenilsulfonil)quinolina.

35 Otro aspecto de la presente invención hace referencia a un procedimiento para la preparación de al menos una tetrahidro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II)

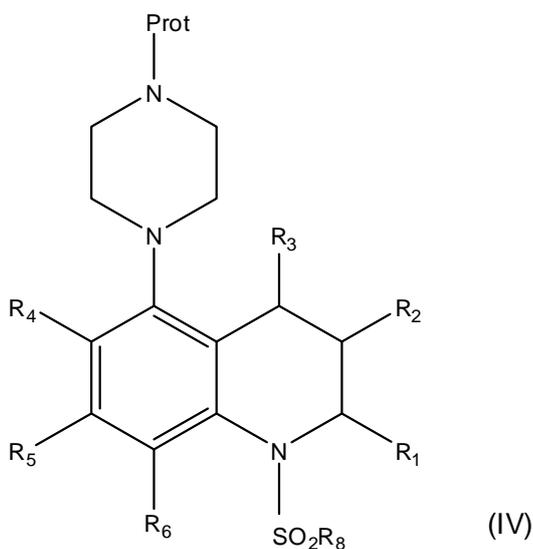


en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados dados previamente para la fórmula general (I), y Prot es un grupo protector de N;

con un derivado de sulfonilo de fórmula general (III):



en la que R_8 tiene el significado dado previamente para la fórmula general (I) y X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno; para producir el compuesto de fórmula general (IV):



10 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_8 tienen los significados dados previamente para la fórmula general (I), y Prot es un grupo protector de N;

eliminar el grupo protector de N para producir el compuesto de fórmula general (I) en la que R_7 representa un átomo de hidrógeno; y

opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (I) en la que R_7 representa un átomo de hidrógeno con un compuesto de fórmula general (V):



en la que X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno, y R' representa un radical alifático C_{1-6} , lineal o ramificado, saturado o insaturado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅;

20 para producir el compuesto de fórmula general (I) en la que R_7 tiene el significado dado previamente para la fórmula general (I) excepto un átomo de hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (II) Prot es cualquier grupo protector de N convencional adecuado, preferiblemente cualquiera de los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991] que pueda eliminarse en la etapa posterior adecuada mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción. Más preferiblemente, Prot es un grupo protector de N seleccionado de Fmoc (9-fluorofenilmetiloxicarbonilo), Alloc (aliloxicarbonilo) y Boc (terc-butoxicarbonilo); preferiblemente Boc.

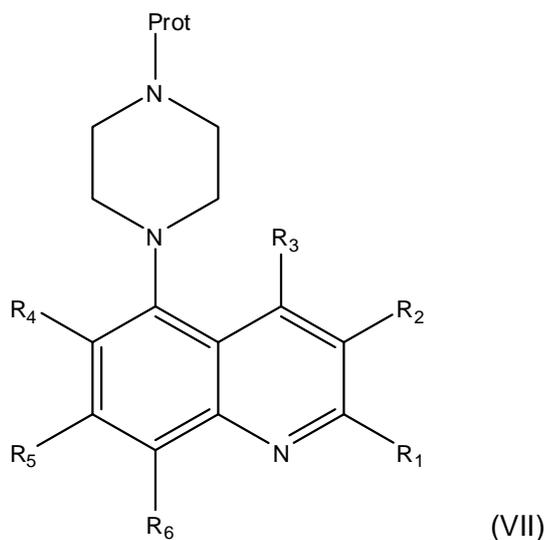
La reacción entre los compuestos de fórmula general (II) y (III) se lleva a cabo normalmente en presencia de un medio de reacción orgánico, preferiblemente en presencia de éter dialquílico, más preferiblemente éter dietílico o un éter cíclico, más preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, más preferiblemente cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, más preferiblemente metanol o etanol, un disolvente aprótico dipolar, más preferiblemente acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden usarse mezclas de al menos dos de las clases de los compuestos mencionados o al menos dos compuestos de una clase.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base adecuada, por ejemplo, en presencia de una base inorgánica, más preferiblemente hidróxidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos o en presencia de una base orgánica, más preferiblemente trietilamina, N-etildiisopropilamina o piridina.

Las temperaturas de reacción más adecuadas oscilan desde 0°C hasta temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25°C, y el tiempo de reacción es preferiblemente desde 5 minutos hasta 24 horas.

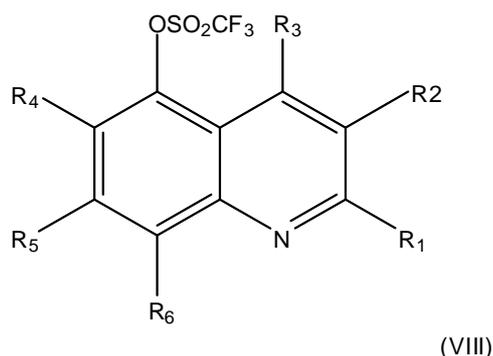
Los compuestos de fórmula general (III) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos convencionales conocidos en la técnica anterior, por ejemplo mediante procedimientos similares a los descritos en la bibliografía [E.E. Gilbert, Synthesis, 1969, 1, 3].

Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar mediante reducción de los compuestos de fórmula general (VII):

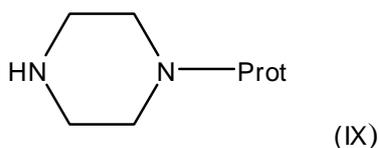


La reducción tiene lugar preferiblemente con la ayuda de un catalizador metálico tal como cloruro de níquel y un agente reductor tal como borohidruro de sodio según la metodología descrita en Nose y *col.* [Nose A., Kudo T., Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 2421]. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

Cuando R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno, los compuestos de fórmula general (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VIII):



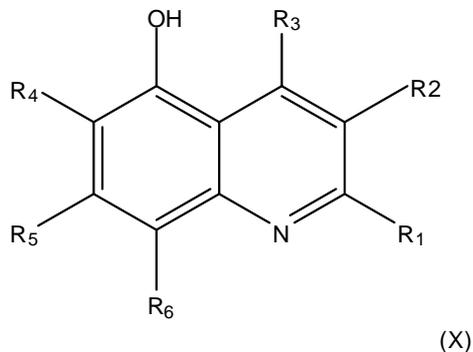
con un compuesto de fórmula general (IX)



- 5 a reflujo en presencia de un medio de reacción orgánico tal como tolueno, una base adecuada tal como carbonato de cesio y un sistema catalítico adecuado tal como acetato de paladio y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

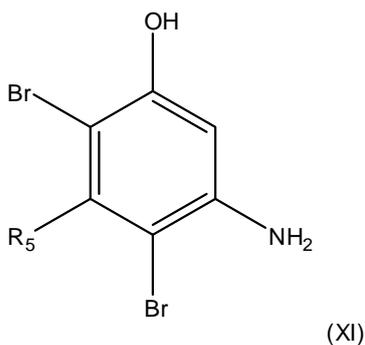
Los compuestos de fórmula general (IX) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según la metodología divulgada en la bibliografía [Bradbury y *col.*, J. Med. Chem. 1991, 34, 1078]. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan por referencia y forman parte de la descripción.

- 10 Los compuestos de fórmula general (VIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (X):

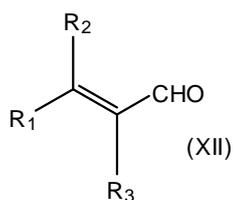


con anhídrido trifluorometansulfónico: $(F_3CSO_2)_2O$ según la metodología descrita en la bibliografía [documento WO 2005/014552]. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan por referencia y forman parte de la descripción.

- 15 Los compuestos de fórmula general (X) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XI):

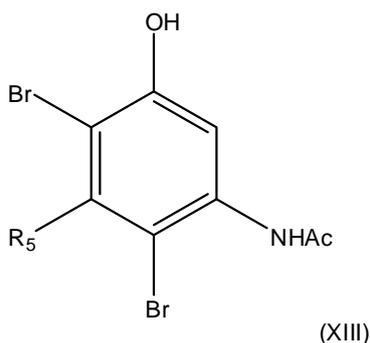


con el alquilenaldehído correspondiente de fórmula (XII):



según la metodología descrita en la bibliografía [Choi y *col.*, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9203]. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

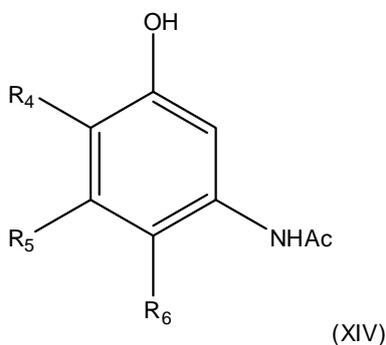
Los compuestos de fórmula general (XI) pueden prepararse hidrolizando un compuesto de fórmula general (XIII):



5

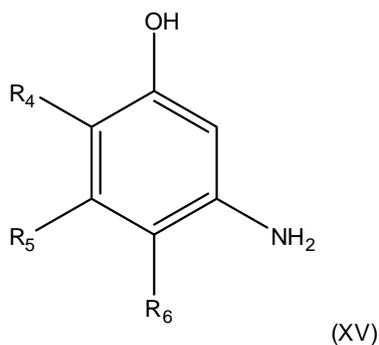
con un ácido adecuado.

Los compuestos de fórmula general (XIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XIV)



10 con un reactivo de bromación adecuado tal como clorobromato de benciltrimetilamonio según la metodología descrita en la bibliografía [Kajigaeshi y *col.*, J. Am. Chem. Soc. Jpn. 1998, 61, 2681]. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

Los compuestos de fórmula general (XIV) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XV)



15

con anhídrido acético según la metodología descrita en la bibliografía [Sarvari y *col.*, Tetrahedron 2005, 61, 10903]. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

5 Una vez que se han preparado los compuestos de fórmula general (II) y se han hecho reaccionar con los compuestos de fórmula general (III) para obtener los compuestos de sulfonamida de fórmula general (IV), estos últimos se desprotegen entonces con el fin de obtener los compuestos de fórmula general (I) en la que R₇ representa un átomo de hidrógeno. La eliminación del grupo protector de N se lleva a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior tal como se indicó previamente usando un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético (TFA).

Opcionalmente, los compuestos de fórmula general (I) en la que R₇ representa un átomo de hidrógeno se hacen reaccionar posteriormente con un compuesto de fórmula general (V):



10 en la que X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno, y R' representa un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅; con el fin de obtener los compuestos de fórmula general (I) en la que R₇ tiene el significado dado previamente para la fórmula general (I) excepto un átomo de hidrógeno.

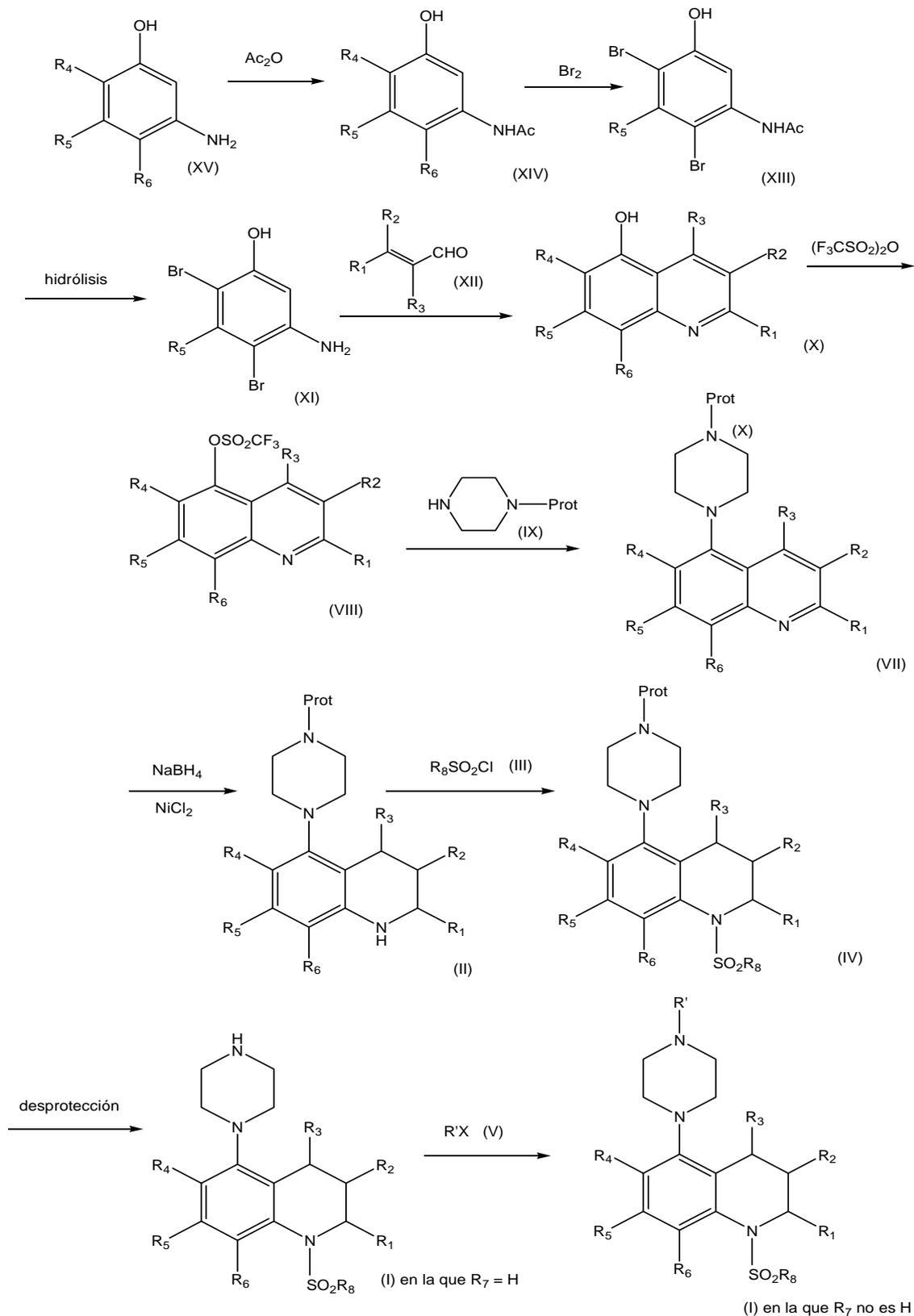
15 La reacción entre los compuestos de fórmula general (I) en la que R₇ es hidrógeno y los compuestos de fórmula general (V) se lleva a cabo normalmente en presencia de un medio de reacción orgánico, más preferiblemente éter dialquílico, incluso más preferiblemente éter dietílico, o un éter cíclico, incluso más preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo, incluso más preferiblemente tolueno, un alcohol, incluso más preferiblemente metanol o etanol, un disolvente aprótico dipolar, incluso más preferiblemente acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o
20 cualquier medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden usarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o al menos dos compuestos de una clase.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base adecuada, más preferiblemente en presencia de hidróxidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos metálicos, incluso más preferiblemente hidruro de sodio, metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, compuestos organometálicos, incluso más preferiblemente butil-litio o terc-butil-litio.
25

Las temperaturas de reacción más adecuadas oscilan desde 0°C hasta la temperatura de ebullición del medio de reacción y los tiempos de reacción son preferiblemente desde 1 hora hasta 24 horas.

El proceso general para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha descrito anteriormente se representa también en el esquema general I:

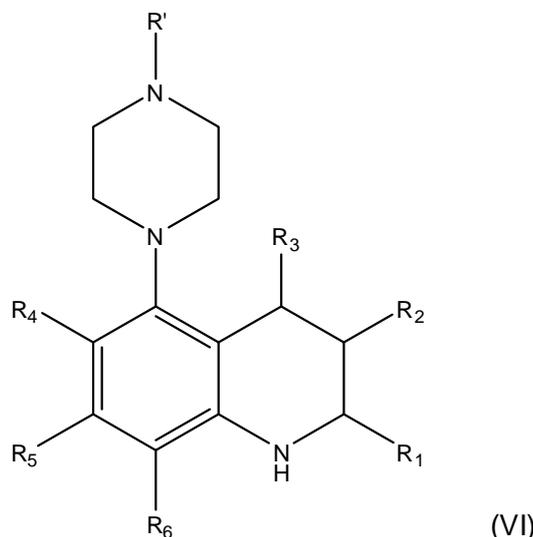
Esquema I



Los derivados tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) resultantes pueden purificarse y/o aislarse según procedimientos convencionales conocidos en la técnica anterior.

Preferiblemente, los derivados tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y, si es necesario, ajustando el pH de forma que se obtenga un sólido que puede aislarse mediante filtración; o los derivados sulfonamida pueden extraerse con un disolvente inmiscible con agua, preferiblemente cloroformo, y purificarse mediante cromatografía o recristalización en un disolvente adecuado.

- 5 Otro aspecto de la presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de al menos una tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) en la que R_7 tiene el significado dado previamente para la fórmula general (I) excepto un átomo de hidrógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (VI)



- 10 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados dados previamente para la fórmula general (I), y R' es un radical alifático C_{1-6} , lineal o ramificado, saturado o insaturado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅;

con un derivado de sulfonilo de fórmula general (III):



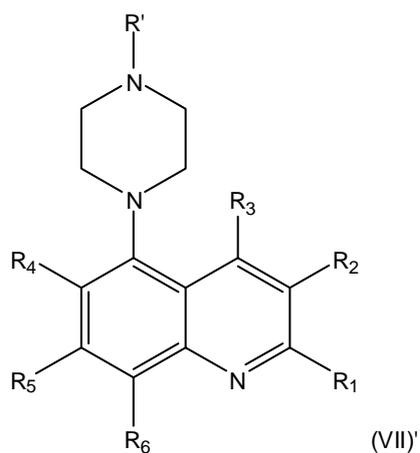
- 15 en la que R_8 tiene el significado dado previamente para la fórmula general (I) y X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno.

- 20 La reacción entre los compuestos de fórmula general (VI) y (III) se lleva a cabo normalmente en presencia de un medio de reacción orgánico, más preferiblemente éter dialquílico, incluso más preferiblemente éter dietílico, o un éter cíclico, incluso más preferiblemente tetrahydrofurano o dioxano, un hidrocarburo, incluso más preferiblemente tolueno, un alcohol, incluso más preferiblemente metanol o etanol, un disolvente aprótico dipolar, incluso más preferiblemente acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden usarse mezclas de al menos dos de las clases de los compuestos mencionados o al menos dos compuestos de una clase.

- 25 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base adecuada, más preferiblemente en presencia de hidróxidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos metálicos, incluso más preferiblemente hidruro de sodio, metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, compuestos organometálicos, incluso más preferiblemente butil-litio o terc-butil-litio.

Las temperaturas de reacción más adecuadas oscilan desde 0°C hasta la temperatura de ebullición del medio de reacción, y los tiempos de reacción son preferiblemente desde 1 hora hasta 24 horas.

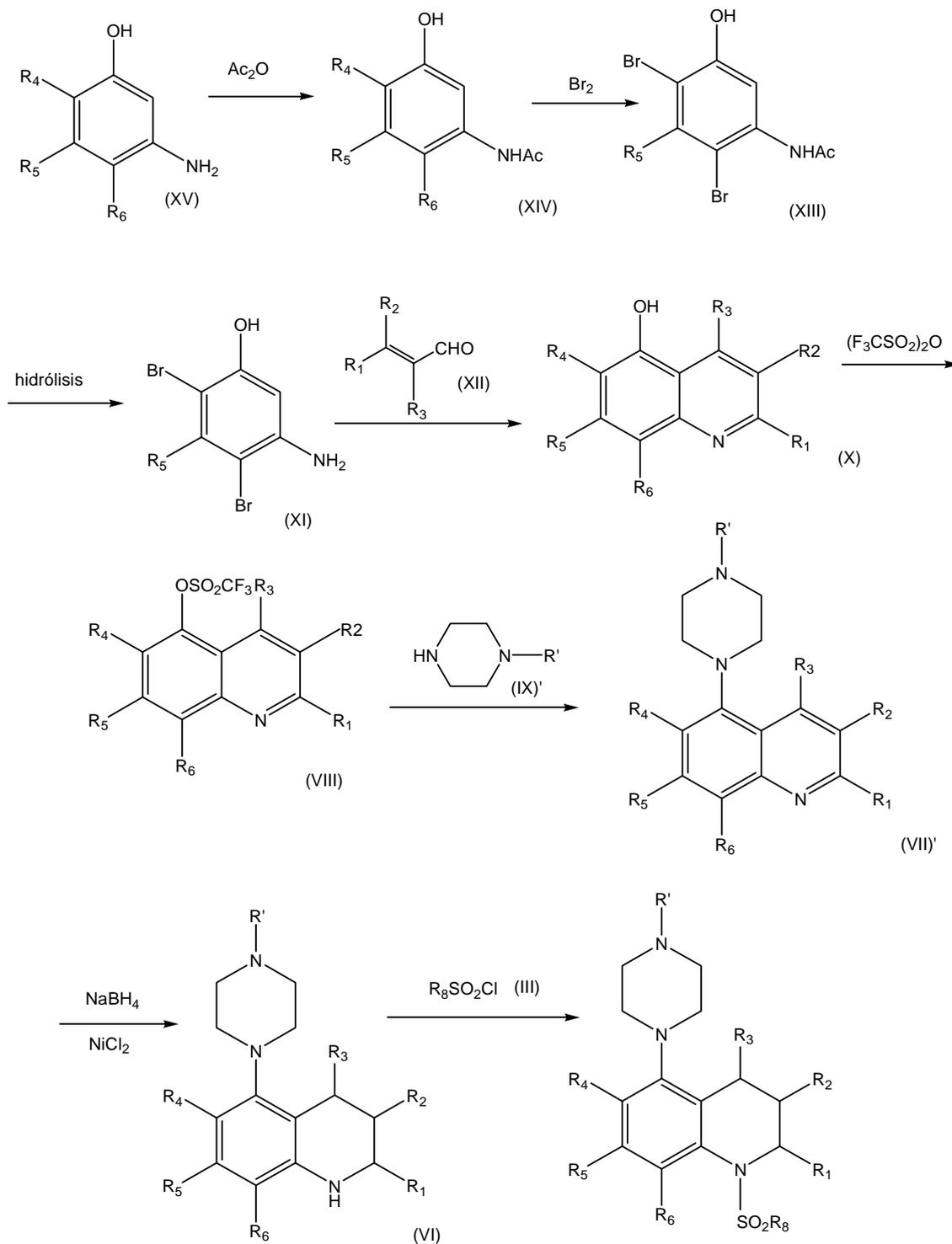
Los compuestos de fórmula general (VI) se obtienen mediante reducción de los compuestos de fórmula general (VII)'



según un proceso análogo al descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula general (II).

En el esquema general II se representa el proceso general para preparar los compuestos de fórmula general (I) en la que R_7 tiene el significado dado previamente para la fórmula general (I) excepto un átomo de hidrógeno:

Esquema II:



(I) en la que R_7 no es H

Preferiblemente, los derivados tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) resultantes pueden aislarse mediante filtración, concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y, si es necesario, ajustando el pH de forma que se obtenga un sólido que puede aislarse mediante filtración, o los derivados sulfonamida pueden extraerse con un disolvente inmiscible con agua, preferiblemente cloroformo, y purificarse mediante cromatografía o

recristalización en un disolvente adecuado, tal como se describió anteriormente.

Si los derivados tetrahidro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, pueden separarse dichas mezclas mediante procesos convencionales conocidos en la técnica anterior, por ejemplo procedimientos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

Los compuestos de fórmula general (I) y estereoisómeros de los mismos pueden obtenerse en forma de la sal correspondiente según procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar dicho compuesto con al menos un ácido inorgánico y/o orgánico, preferiblemente en un medio de reacción adecuado. Los medios de reacción adecuados incluyen, por ejemplo, cualquiera de los facilitados anteriormente. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, sin limitarse a los mismos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido sulfúrico, ácido nítrico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, sin limitarse a los mismos, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico o derivados de los mismos, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido canforsulfónico.

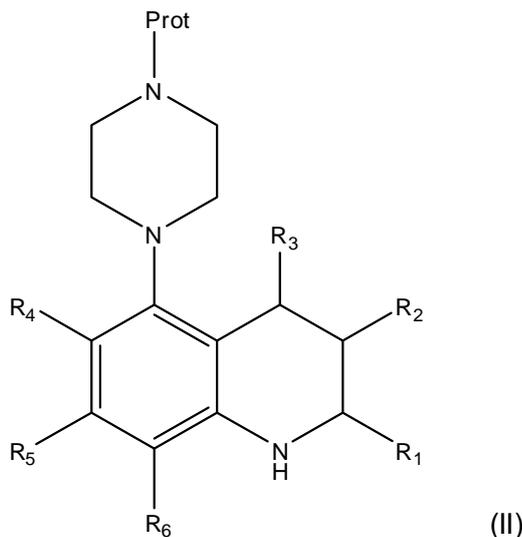
El término "sal" ha de entenderse que significa cualquier forma de los compuestos tetrahidro-quinolin-sulfonamida sustituidos en las que adoptan una forma iónica o están cargados y acoplados con un contraión (un catión o anión) o están en disolución. Por esto también han de entenderse complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que se complejan mediante interacciones iónicas.

La expresión "sal fisiológicamente aceptable" se entiende en particular, en el contexto de esta invención, como una sal (tal como se definió anteriormente) formada o bien con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del principio activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que se toleran fisiológicamente (especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos) o con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente (especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos). Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son las sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclorhidrato o clorhidrato, metilioduro, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de bases particulares son las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y las sales con NH_4 .

También pueden obtenerse solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos tetrahidro-quinolin-sulfonamida sustituidos de fórmula general (I) y de los estereoisómeros correspondientes mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

El término "solvato" según esta invención ha de entenderse que significa cualquier forma de los compuestos tetrahidro-quinolin-sulfonamida sustituidos en los que se ha unido a ellos otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) mediante una unión no covalente incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

Otro aspecto de la invención es un compuesto intermedio de fórmula general (II):



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados dados previamente para la fórmula general (I), y Prot es un grupo protector de N.

seleccionado de Fmoc, Alloc y Boc; preferiblemente Boc.

En otra realización particular, el compuesto de fórmula general (II) se selecciona del siguiente grupo:

- [i] 4-(1,2,3,4-tetrahydro-2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 5 [ii] 4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo; y
- [iii] 4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-etilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

Otro aspecto de la presente invención hace referencia a un medicamento que comprende al menos uno de los compuestos tetrahydro-quinolin-sulfonamida sustituidos de fórmula general (I) opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, y opcionalmente al menos un agente auxiliar fisiológicamente aceptable.

Tal como ya se ha mencionado, los compuestos tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) tienen una fuerte afinidad por los receptores 5-HT₆ y pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos. Por este motivo, los medicamentos que comprenden al menos uno de ellos son particularmente adecuados para la regulación del receptor 5-HT₆ y por tanto para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno o una enfermedad que están mediados al menos parcialmente mediante los receptores 5-HT₆.

En una realización preferida de la presente invención dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingesta alimenticia, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de la obesidad, para la profilaxis y/o tratamiento de la bulimia, para la profilaxis y/o tratamiento de la anorexia, para la profilaxis y/o tratamiento de la caquexia, para la profilaxis y/o tratamiento de la diabetes tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina); para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria; o para la mejora de la cognición (para la potenciación cognitiva).

En otra realización preferida de la presente invención, dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos gastrointestinales, preferiblemente síndrome del colon irritable; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; para la profilaxis y/o tratamiento de la ansiedad; para la profilaxis y/o tratamiento de ataques de pánico; para la profilaxis y/o tratamiento de la depresión; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos bipolares; para la profilaxis y/o tratamiento de la demencia senil; para la profilaxis y/o tratamiento de la psicosis; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos neurodegenerativos; seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; para la profilaxis y/o tratamiento de la esquizofrenia o para la profilaxis y/o tratamiento del trastorno de hiperactividad (ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad).

El medicamento obtenido según la presente invención es particularmente adecuado para la administración a mamíferos, incluyendo el hombre. El fármaco puede administrarse preferiblemente a todos los grupos de edad, concretamente, niños, adolescentes y adultos.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos una tetrahydro-quinolin-sulfonamida sustituida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato correspondiente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆ o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos que están mediados al menos parcialmente por receptores 5-HT₆.

En una realización particular de la presente invención, las tetrahydro-quinolin-sulfonamidas de fórmula general (I) se usan en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingesta alimenticia; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos cognitivos; o para la mejora de la cognición (para la potenciación cognitiva). En una realización preferida, las tetrahydro-quinolin-sulfonamidas de fórmula general (I) se usan en la fabricación de un medicamento para la regulación del apetito, para la reducción, aumento o mantenimiento del peso corporal; para la profilaxis y/o tratamiento de la obesidad, para la profilaxis y/o tratamiento de la bulimia, para la profilaxis y/o tratamiento de la anorexia; para la profilaxis y/o tratamiento de la caquexia; para la profilaxis y/o tratamiento de la diabetes tipo II; o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la memoria.

En otra realización particular de la presente invención, las tetrahydro-quinolin-sulfonamidas de fórmula general (I) se usan en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos gastrointestinales, preferiblemente síndrome del colon irritable; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; para la profilaxis y/o tratamiento de la ansiedad; para la profilaxis y/o tratamiento de ataques de pánico; para

la profilaxis y/o tratamiento de la depresión; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos bipolares; para la profilaxis y/o tratamiento de la demencia senil; para la profilaxis y/o tratamiento de la psicosis; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos neurodegenerativos; seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; para la profilaxis y/o tratamiento de la esquizofrenia; o para la profilaxis y/o tratamiento del trastorno de hiperactividad (ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad).

Cualquier medicamento según la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la administración a seres humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos incluyendo bebés, niños y adultos. El medicamento puede producirse mediante procedimientos convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo del índice de "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", Segunda Edición, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Segunda Edición, Swarbrick, J. y Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York (2002); "Modern Pharmaceutics", Cuarta Edición, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. Nueva York 2002 y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. Y Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

El medicamento de la presente invención puede administrarse, por ejemplo, por vía parenteral en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. En las composiciones inyectables de este tipo pueden incluirse excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y soluciones tampón. Estos medicamentos pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intramuscular, vía intraperitoneal o vía intravenosa.

Los medicamentos según la presente invención también pueden formularse en composiciones que pueden administrarse por vía oral que contienen uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma líquida o sólida. Estas composiciones pueden contener componentes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden tomar cualquier forma conveniente, tal como comprimidos, bolitas, gránulos, cápsulas, pastillas para chupar, disoluciones acuosas u oleaginosas, suspensiones, emulsiones o formas en polvo secas adecuadas para su reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o retardada. Las formas multiparticuladas, tales como bolitas o gránulos, pueden introducirse, por ejemplo, dentro de una cápsula, comprimirse en comprimidos o suspenderse en un líquido adecuado.

Se conocen formulaciones de liberación controlada adecuadas, materiales y procedimientos para su preparación de la técnica anterior, por ejemplo del índice de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. Hadgraft, J. y Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, (2000); "Controlled Drug Delivery", volumen I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. y Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), volumen 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), volumen 2, 698-728.

Los medicamentos según la presente invención también pueden comprender un recubrimiento entérico, de forma que su disolución dependa del valor de pH. Debido a dicho recubrimiento, el medicamento puede pasar el estómago sin disolverse y el compuesto de tetrahidro-quinolin-sulfonamida respectivo se libera en el tracto intestinal. Preferiblemente, el recubrimiento entérico es soluble a un valor de pH de 5 a 7,5. Los materiales y procedimientos adecuados para la preparación se conocen de la técnica anterior.

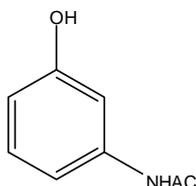
Habitualmente, los medicamentos según la presente invención pueden contener un 1-60% en peso de uno o más compuestos tetrahidro-quinolin-sulfonamida sustituidos tal como se define en el presente documento y un 40-99% en peso de una o más sustancias auxiliares (aditivos).

Las formas orales líquidas para su administración también pueden contener ciertos aditivos tales como edulcorantes, saborizantes, conservantes y agentes emulsionantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para la administración oral, que contienen aceites comestibles. Dichas composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente en, por ejemplo, cápsulas de gelatina en dosis unitarias.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o mediante un supositorio.

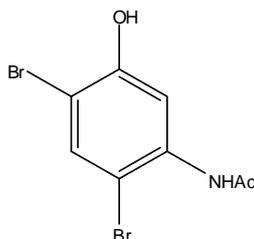
La dosis diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las respectivas especies u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad, etcétera. La dosis diaria para seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo desde 0,01 mg hasta 4000 mg, preferiblemente de 0,1 mg a 2000 mg, más preferiblemente de 0,5 mg a 1000 mg de principio activo que se va a administrar durante una o varias tomas al día.

La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos.

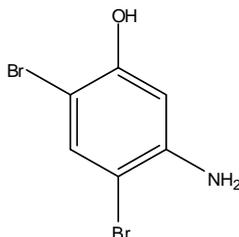
Ejemplos**Ejemplo 1: Preparación de 3-acetilaminofenol**

5 Se añadió anhídrido acético (10 ml, 92 mmol) a una mezcla agitada de 3-aminofenol (10 g, 91 mmol) y ZnO (8 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min, se disolvió en acetona (50 ml), se eliminó por filtración el precipitado, se lavó el filtrado con acetona, y se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el compuesto diacilo en MeOH (130 ml) y tras añadir disolución saturada de NaHCO₃, se calentó a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío, se acidificó el residuo con HCl, y después se extrajo con EtOAc. Se secó la disolución orgánica y la evaporación del disolvente proporcionó un compuesto monoacetilado bruto (12,7 g) que se recristalizó a partir de una mezcla de CH₂Cl₂ – MeOH (20:1). Se filtró el precipitado y se lavó con CH₂Cl₂ – MeOH hasta dar un sólido blanco.

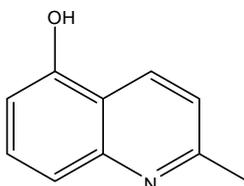
Rendimiento: 11,5 g (83,6%); R_f = 0,6 (CH₂Cl₂ – MeOH 9:1).

Ejemplo 2: Preparación de N-(2,4-dibromo-5-hidroxifenil)acetamida

15 Se disolvieron 10 g (66 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 1 en 200 ml de MeOH y se añadieron 700 ml de CH₂Cl₂. Se añadió clorobromato de benciltrimetilamonio (2 eq, 45,7 g) durante 1 hora, después se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente (se añadió más reactivo cuando fue necesario). Se evaporó el disolvente y se añadió agua (500 ml) al residuo. Se extrajo la mezcla 4 veces con éter (1 l). Tras evaporar el disolvente, se lavó el producto bruto con CH₂Cl₂ para obtener cristales pardo-blancos. Rendimiento: 15 g (73,5%); R_f = 0,47 (CH₂Cl₂ – MeOH 19:1).

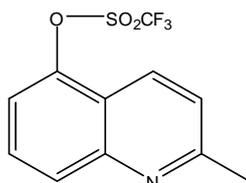
Ejemplo 3: Preparación de 5-amino-2,4-dibromofenol

25 Se sometió a reflujo una suspensión de 15 g del compuesto preparado en el ejemplo 2 en 70 ml de HCl al 30% y 200 ml de agua durante 3 h. Se neutralizó la suspensión con NaOAc. Se recogió el precipitado, se extrajo la disolución madre con EtOAc, se secó (MgSOH₄), se evaporó. Los productos recogidos se lavaron 3 veces con agua. Rendimiento: 12,9 g (99%); R_f = 0,28 (hexano - acetona 5:2).

Ejemplo 4: Preparación de 2-metilquinolin-5-ol

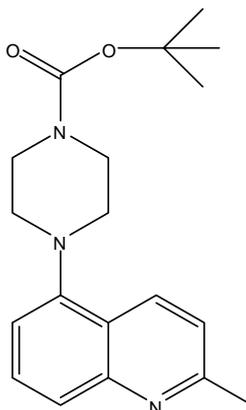
- 5 Se añadió crotonaldehído a una mezcla agitada del 5-amino-2,4-dibromofenol preparado en el ejemplo 3 (13 g, 49 mmol), ácido acético (65 ml) y HCl (65 ml) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 1,5 h bajo argón. Se añadieron HBr (65 ml) y anilina (13 ml) y se sometió la mezcla a reflujo durante 5 h. Tras enfriar, se neutralizó la mezcla de reacción añadiendo NaHCO_3 (~180 g) y después se extrajo con EtOAc. Se secó el extracto orgánico (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar un sólido negro (22 g). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyentes: CH_2Cl_2 -MeOH 98:2). Rendimiento 5 g (49%), sólido pardo-blanco. $R_f = 0,43$ (CH_2Cl_2 – MeOH 9:1).

Ejemplo 5: Preparación de trifluorometansulfonato de 2-metilquinolin-5-ilo

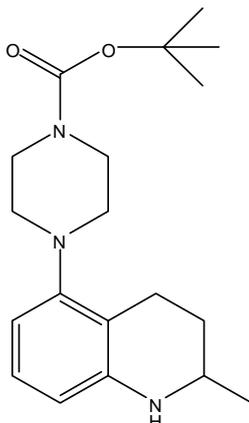


- 10 Se añadió anhídrido trifluorometansulfónico gota a gota (3,8 ml, 22,6 mmol) a una disolución agitada y enfriada del 2-metilquinolin-5-ol preparado en el ejemplo 4 (2,3 g, 14,4 mmol) y piridina (5,9 ml) en CH_2Cl_2 (40 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, bajo Ar. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando hexano – acetona 10:1 como eluyente. Rendimiento: 3,95 g
- 15 (93,8%), aceite amarillo. $R_f = 0,42$ (hexano-acetona 10:4).

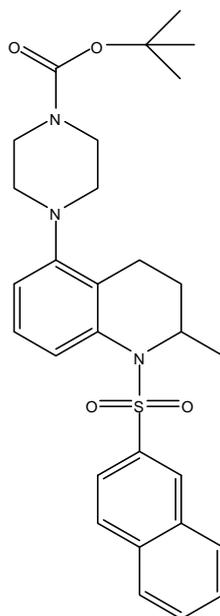
Ejemplo 6: Preparación de 4-(2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



- 20 Se calentó a reflujo una mezcla agitada de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (243 mg), CsCO_3 (6,63 g), y 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (1,01 g) en tolueno seco (60 ml) durante 15 min y bajo argón. Tras enfriar, se añadió una disolución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,03 g, 16,3 mmol) y el trifluorometansulfonato de 2-metilquinolin-5-ilo preparado en el ejemplo 5 (3,95 g, 13,6 mmol) en tolueno (100 ml), y se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró hasta la mitad de su valor, y después se extinguió con disolución saturada de NH_4Cl (50 ml). Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con EtOAc, y se concentraron las disoluciones orgánicas combinadas a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en
- 25 columna usando CH_2Cl_2 como eluyente. Rendimiento: 4,29 g (96,6%), aceite pardo. $R_f = 0,64$ (CH_2Cl_2 – MeOH (19:1)).

Ejemplo 7: Preparación de 4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

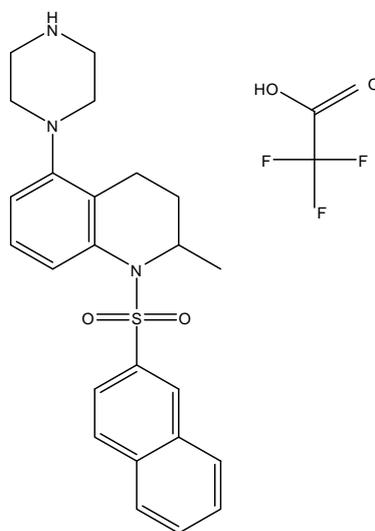
5 Se añadió por partes NaBH_4 (3,96 g, 104,8 mmol) a una mezcla agitada y fría (0°C) del 4-(2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo preparado en el ejemplo 6 (4,29 g, 13,1 mmol) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (0,78 g, 3,3 mmol) en MeOH (250 ml) y después se continuó con la agitación durante 3 h. Se añadió NaBH_4 cuando fue necesario. Se evaporó a vacío el disolvente, se trató el residuo con agua y después se extrajo con CH_2Cl_2 . Tras secar sobre MgSOH_4 , se evaporó a vacío el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (2,8 g, 51%). $R_f = 0,85$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 19:1).

Ejemplo 8: Preparación de 4-[2-metil-1-(β -naftilsulfonil)quinolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

10

15 Se añadió cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,33 g, 1,45 mmol) a una disolución del 4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo preparado en el ejemplo 7 (0,4 g, 1,2 mmol), en piridina (3 ml). Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 3 h. Se evaporó a vacío el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (usando CH_2Cl_2 como eluyente). Rendimiento: 0,26 g (41,2%). $R_f = 0,7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{acetona}$ 98:2).

Ejemplo 9: Síntesis de trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(β-naftilsulfonil)quinolina (compuesto 4)

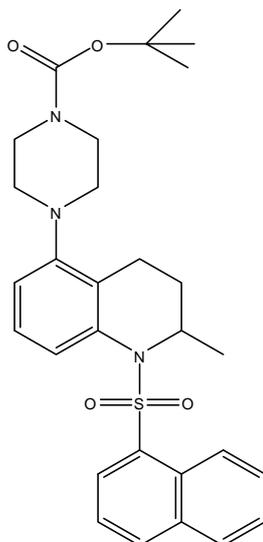


5 Se disolvió el compuesto preparado en el ejemplo 8 (260 mg, 0,62 mmol) en una mezcla de 1 ml de TFA y 4 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante 30 min. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante una columna de gel de sílice corta (usando CH_2Cl_2 - MeOH 98:2 como eluyente). Rendimiento: 180 mg (85,6%) $R_f = 0,38$ (CH_2Cl_2 - MeOH 9:1).

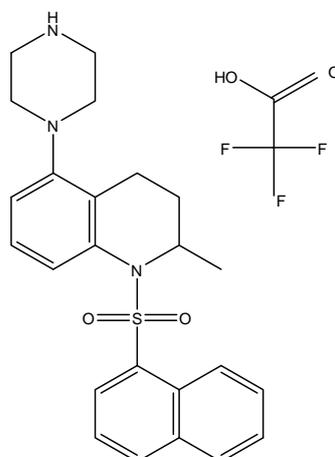
10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$: 0,94 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 1,06 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, CH_3), 1,94 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 2,37 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 2,63 (a, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$), 2,76 (a, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$), 2,99 (a, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$ y $\text{C}_5\text{-H}$), 3,11 (a, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$ y $\text{C}_5\text{-H}$), 4,29 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,31 (dd, $J = 8,7$ y $1,5$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 7,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 8,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 8,11 (s a, , $\text{C}_1\text{-H}$), 8,92 (s a, 2H, NH_2+).

15 $^{13}\text{C RMN (CDCl}_3)$: 20,69 (C-4), 23,15 (CH_3), 31,83 (C-3), 43,15 (C-3' y C-5'), 48,50 (C-2' y C-6'), 53,24 (C-2), 116,33 (C-6), 122,26 (C-3''), 123,50 (C-8), 126,83 (C-7), 127,82 (C-7''), 127,95 (C-5''), 128,10 (C-1''), 129,17 (C-6''), 129,23 (C-4''), 129,38 (C-8''), 130,20 (C-4a), 131,61 (C-8a''), 134,42 (C-4a''), 135,04 (C-2''), 136,08 ((C-8a), 149,23 (C-5).

Ejemplo 10: Preparación de 4-[2-metil-1-(α-naftilsulfonil)quinolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



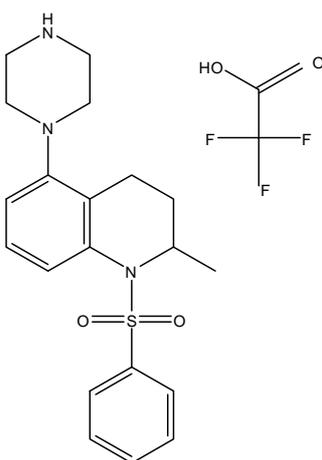
20 Se añadió cloruro de 1-naftalensulfonilo (0,33 g, 1,45 mmol) a una disolución del 4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo preparado en el ejemplo 7 (0,4 g, 1,2 mmol), en piridina (3 ml). Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 30 h. Se evaporó a vacío el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (usando CH_2Cl_2 como eluyente). Rendimiento: 0,24 g (38,4%). $R_f = 0,7$ (CH_2Cl_2 - acetona 98:2).

Ejemplo 11: Síntesis de trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(α -naftilsulfonyl)quinolina (compuesto 3)

5 Se disolvió el 4-[2-metil-1-(α -naftilsulfonyl)quinolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo preparado en el ejemplo 10 (260 mg, 0,62 mmol) en una mezcla de 1 ml de TFA y 4 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante 30 min. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante una columna de gel de sílice corta (usando CH_2Cl_2 - MeOH 98:2 como eluyente). Rendimiento: 190 mg (97%) R_f = 0,38 (CH_2Cl_2 - MeOH 9:1).

10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$: 0,61 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 1,01 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 1,26 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH_3), 1,84 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 2,23 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 2,36 (a, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$), 2,60 (a, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$), 2,98 (a, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$ y $\text{C}_5\text{-H}$), 3,08 (a, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$ y $\text{C}_5\text{-H}$), 4,17 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,29 (m, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,31 (m, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 8,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 8,92 (s a, 2H, NH_2^+).

15 $^{13}\text{C RMN (CDCl}_3)$: 20,39 (C-4), 22,94 (CH_3), 31,87 (C-3), 43,12 (C-3' y C-5'), 48,46 (C-2' y C-6'), 52,69 (C-2), 116,58 (C-6), 123,95 (C-8), 124,40 (C-8), 124,84 (C-3''), 126,68 (C-7''), 126,78 (C-7), 127,15 (C-7''), 128,05 (C-8a''), 128,69 (C-5''), 130,17 (C-2''), 130,84 (C-8a''), 133,93 (C-4a''), 134,65 (C-4''), 135,72 (C-8a''), 149,02 (C-5).

Ejemplo 12: Síntesis de trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(bencenosulfonyl)quinolina (Compuesto 5)

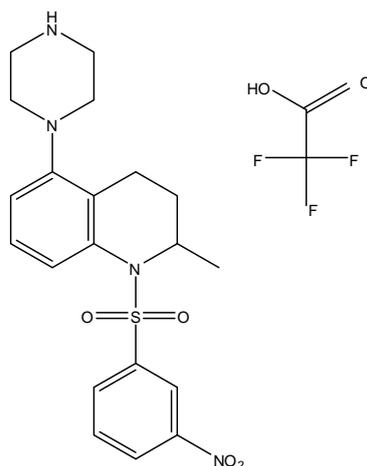
20 Se añadió cloruro de bencenosulfonylo (0,26 g, 1,45 mmol) a una disolución del 4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo preparado en el ejemplo 7 (0,4 g, 1,2 mmol), en piridina (3 ml). Se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 1,5 h. Se evaporó a vacío el disolvente y se purificó el residuo mediante una columna corta (usando CH_2Cl_2 como eluyente), R_f = 0,64 (CH_2Cl_2 - acetona 1%). Se descarboxiló el producto en una mezcla de 1 ml de TFA y 4 ml de CH_2Cl_2 mediante agitación durante 30 min. Tras evaporar el disolvente, se purificó el producto bruto mediante una columna de gel de sílice corta (usando CH_2Cl_2 - MeOH 98:2 como eluyente).
25 Rendimiento: 0,25 g (40,0%). R_f = 0,35 (CH_2Cl_2 - MeOH (9:1)).

$^1\text{H-RMN (DMSO-d}_6)$: 0,98 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 1,06 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H, CH_3), 1,97 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 2,46 (M, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 2,80 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$), 2,86 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$), 3,14 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$ y $\text{C}_5\text{-H}$), 3,20 (M, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$

y C₅-H), 4,20 (m, 1H, C₂-H), 6,93 (d, J= 7,8 Hz, C₆-H), 7,24 (m, 1H, C₇-H), 7,27 (m, 1H, C₈-H), 7,36 (d, J= 7,8 Hz, 2H, C₂-H y C₆-H), 7,47 (t, J= 7,8 Hz, 2H, C₃-H y C₅-H), 7,63 (t, J= 7,4 Hz, 1H, C₄-H), 8,99 (s a, 2H, NH₂).

¹³C-RMN (DMSO_d₆): 20,65 (C-4), 23,22 (CH₃), 31,87 (C-3), 43,24 (C-3' y C-5'), 48,61 (C-2' y C-6'), 53,23 (C-2), 116,37 (C-6), 123,53 (C-8), 126,79 (C-7), 129,26 (C-3'' y C-5''), 130,30 (C-4a), 133,31 (C-4''), 135,99 (C-8a), 137,83 (C-1''), 149,23 (C-5).

Ejemplo 13: Síntesis de trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(3-nitrofenilsulfonyl)quinolina (compuesto 6)

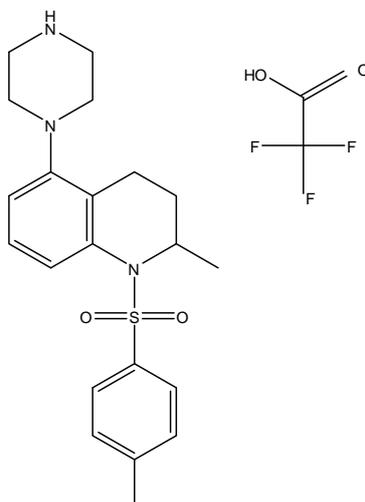


Se añadió cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo (0,12 g, 1,54 mmol) a una disolución del 4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo preparado en el ejemplo 7 (0,15 g, 0,45 mmol), en piridina (3 ml). Se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 40 h. Se evaporó a vacío el disolvente y se purificó el residuo mediante una columna corta (usando CH₂Cl₂ como eluyente) *R_f* = 0,57 (CH₂Cl₂ – acetona 1%). Se descarboxiló el producto en una mezcla de 1 ml de TFA y 4 ml de CH₂Cl₂ mediante agitación durante 30 min. Tras evaporar el disolvente, se purificó el producto bruto mediante una columna de gel de sílice corta (usando CH₂Cl₂ - MeOH 98:2 como eluyente). Rendimiento: 137 mg (55%). *R_f* = 0,22 (CH₂Cl₂ – MeOH 9:1).

¹H-RMN (DMSO_d₆): 0,93 (m, 1H, C₄-H), 1,07 (m, 1H, C₃-H), 1,28 (d, J= 6,3 Hz, 3H, CH₃), 2,02 (m, 1H, C₃-H), 2,48 (M, 1H, C₄-H), 2,79 (m, 4H, C₂-H y C₆-H), 3,10 (m, 2H, C₃-H y C₅-H), 3,19 (M, 2H, C₃-H y C₅-H), 4,19 (m, 1H, C₂-H), 6,99 (d, J= 6,3 Hz, C₆-H), 7,31 (m, 2H, C₇-H y C₈-H), 7,81 (m, 2H, C₂-H y C₅-H), 7,86 (d, J= 7,8 Hz, 1H, C₆-H), 8,46 (dd, J= 8,0 y 1,0 Hz, 1H, C₄-H), 8,90 (s a, 2H, NH₂).

¹³C-RMN (DMSO_d₆): 21,16 (C-4), 23,41 (CH₃), 32,25 (C-3), 43,28 (C-3' y C-5'), 48,48 (C-2' y C-6'), 54,11 (C-2), 116,79 (C-6), 121,31 (C-2''), 123,62 (C-8), 127,18 (C-7), 127,96 (C-4''), 130,53 (C-4a), 131,48 (C-5''), 132,69 (C-6''), 135,48 (C-8a), 138,83 (C-1''), 147,74 (C-3''), 149,47 (C-5).

Ejemplo 14: Síntesis de trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(4-metilbenzenosulfonyl)quinolina (compuesto 2)

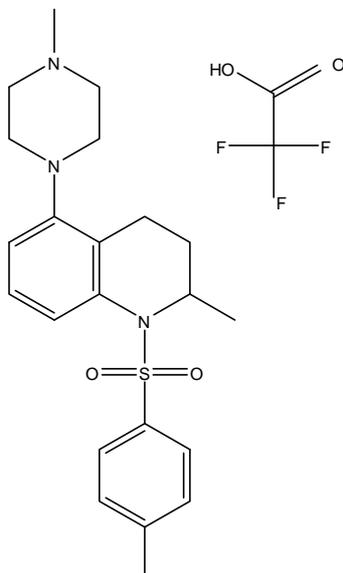


Se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (276 mg, 1,45 mmol) a una disolución del 4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo preparado en el ejemplo 7 (0,4 g, 1,21 mmol), en piridina (3 ml). Se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 2 h. Se evaporó a vacío el disolvente y se purificó el residuo mediante una columna corta (usando CH₂Cl₂ como eluyente), $R_f = 0,78$ (CH₂Cl₂ – acetona 1%). Se descarboxiló el producto en una mezcla de 1 ml de TFA y 4 ml de CH₂Cl₂ mediante agitación durante 30 min. Tras evaporar el disolvente, se purificó el producto bruto mediante una columna de gel de sílice corta (usando CH₂Cl₂ - MeOH 98:2 como eluyente). Rendimiento: 400 mg (63%). $R_f = 0,08$ (CH₂Cl₂ – MeOH 9,5:0,5).

¹H RMN (CDCl₃): 1,08 (m, 2H, C₃-H), 1,23 (d, J= 6,3 Hz, 3H, CH₃), 1,95 (m, 1H, C₃-H), 2,33 (s, 3H, CH₃), 2,46 (m, 1H, C₄-H), 2,80 (a, 2H, C₂-H y C₆-H), 2,86 (a, 2H, C₂-H y C₆-H), 3,15 (a, 2H, C₃-H y C₅-H), 3,21 (a, 2H, C₃-H y C₅-H), 4,20 (m, 1H, C₂-H), 6,92 (d, J= 7,5 Hz, 1H, C₆-H), 7,23 (m, 1H, C₈-H), 7,26 (m, 5H, C₇-H, C₂-H, C₃-H, C₅-H, C₆-H), 8,96 (s a, 2H, NH₂⁺).

¹³C RMN (CDCl₃): 20,67 (C-4), 21,09 (CH₃), 23,09 (CH₃), 31,69 (C-3), 43,26 (C-3' y C-5'), 48,59 (C-2' y C-6'), 53,05 (C-2), 116,19 (C-6), 123,41 (C-8), 126,68 (C-7), 126,85 (C-2" y C-6"), 129,61 (C-3" y C-5"), 130,11 (C-4a), 135,12 (C-1"), 136,08 (C-8a), 143,71 (C-4"), 149,20 (C-5).

Ejemplo 15: Síntesis de trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(4-metilbenceno-sulfonil)quinolina (compuesto 1)



Se disolvieron 0,26 g (0,52 mmol) de la 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(4-metilbencenosulfonil)quinolina preparada en el ejemplo 14 y 67 mg (1,56 mmol, 45%) de NaH en 2 ml de DMF a 0°C. Tras agitar 1h a 0°C, se enfrió la mezcla hasta -78°C y se añadió Mel (32 µl, 0,52 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 noche a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente, se disolvió el residuo en 15 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: CH₂Cl₂ – MeOH 0,5%). Rendimiento: 82 mg (38%) $R_f = 0,65$ (CH₂Cl₂ – MeOH 9:1).

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,89 (m, 1H, C₄-H), 1,00 (m, 1H, C₃-H), 1,24 (d, J= 6,5 Hz, 3H, CH₃), 1,96 (m, 1H, C₃-H), 2,22 (s, 3H, N-CH₃), 2,32 (s, 3H, CH₃), 2,39 (m, 1H, C₄-H), 2,4 (a, 4H, C₂-H y C₆-H), 2,63 (s a, 4H, C₃-H y C₅-H), 4,14 (m, 1H, C₂-H), 6,88 (dd, J= 6,5 y 2,5 Hz, 1H, C₆-H), 7,18 (m, 2H, C₇-H y C₈-H), 7,20 (m, 2H, C₂-H y C₆-H), 7,25 (d, J= 8,1, 2H, C₃-H y C₅-H).

¹³C RMN (DMSO-d₆): 21,05 (CH₃), 21,17 (C-4), 23,57 (CH₃), 32,30 (C-3), 45,64 (CH₃), 51,27 (C-2' y C-6'), 53,44 (C-2), 54,84 (C-3' y C-5'), 115,92 (C-6), 122,91 (C-8), 126,51 (C-7), 126,86 (C-2" y C-6"), 129,56 (C-3" y C-5"), 130,58 (C-4a), 134,86 (C-1"), 135,91 (C-8a), 143,60 (C-4"), 150,10 (C-5).

A continuación, se describen procedimientos para determinar la actividad farmacológica de los compuestos tetrahidro-quinolin-sulfonamida sustituidos.

Procedimientos farmacológicos:

I) Unión al receptor de serotonina 5-HT₆

Receptor Biology suministró membranas celulares de células HEK-293 que expresaban el receptor 5HT₆ humano recombinante. En dichas membranas la concentración del receptor es de 2,18 pmol/mg de proteína y la concentración de proteínas es de 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el procedimiento de B. L. Roth y col.

[B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, 1403] con los siguientes cambios puntuales.

5 Se diluyen las membranas comerciales (dilución 1:40) con el tampón de unión: Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,5 mM (pH 7,4). El radioligando usado es [³H]-LSD a una concentración de 2,7 nM con un volumen final de 200 µl. Se inicia la incubación añadiendo 100 µl de suspensión de membranas, (≈ 22,9 µg de proteínas de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. Se finaliza la incubación mediante filtración rápida en un recolector de células Brandel a través de filtros de fibra de vidrio fabricados por Schleicher & Schuell GF 3362 tratados previamente con una disolución de polietilenimina al 0,5%. Se lavan los filtros tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Se transfieren los filtros a matraces y se añaden 5 ml de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H a cada matraz. Se deja alcanzar el equilibrio a los matraces durante varias horas antes de realizar el recuento con un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. Se determina la unión inespecífica en presencia de 100 µM de serotonina. Se realizaron las pruebas por triplicado. Se calcularon las constantes de inhibición (K_i, nM) mediante análisis de regresión no lineal usando el programa EBDA/LIGAND [Munson y Rodbard, Analytical Biochemistry, 1980, 107, 220], cuya parte respectiva se incorpora al presente documento como referencia y forma parte de la descripción.

La siguiente tabla muestra los resultados de unión para algunos de los compuestos objeto de la presente invención.

Compuesto	% de inhibición 10 ⁻⁷ M	K _i (nM)
1		
2		
3	85,8	31,4 ± 0,8
4		
5		
6		

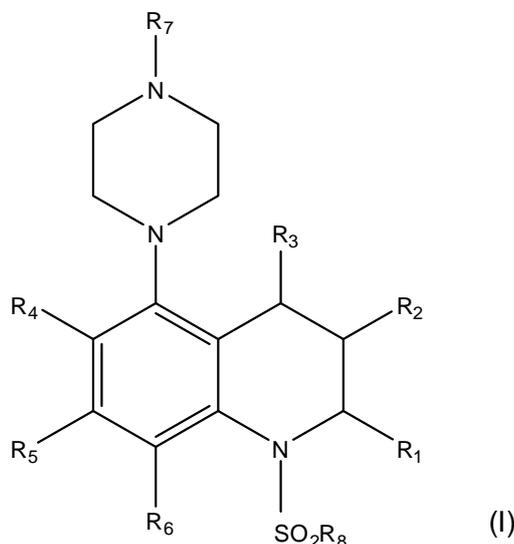
Formulación farmacéutica

20 Ejemplo de fórmula por comprimido:

Compuesto 3	5 mg
Lactosa	60 mg
Celulosa cristalina	25 mg
Povidona K 90	5 mg
Almidón pregelatinizado	3 mg
Dióxido de silicio coloidal	1 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Peso total por comprimido	100 mg

REIVINDICACIONES

1. Una tetrahidro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I)



en la que

- 5 R_1 , R_2 y R_3 , independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alifático C_{1-6} , lineal o ramificado, saturado o insaturado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -CN y NRaRb, en el que
- Ra y Rb, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alifático C_{1-6} lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido; o
- 10 Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heterocicloalifático C_{3-9} saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos, saturados, insaturados o aromáticos; o
- 15 Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heteroarilo C_{5-14} no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos, saturados, insaturados o aromáticos;
- con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 sea un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) tal como se definió anteriormente;
- 20 R_4 , R_5 y R_6 , independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- R_7 representa un átomo de hidrógeno; o un radical alifático C_{1-6} lineal o ramificado, saturado o insaturado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅; y
- 25 R_8 representa un radical arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-5} , -O-alquilo C_{1-5} , -S-alquilo C_{1-5} , -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo C_{1-5} , -O-C(=O)-alquilo C_{1-5} , F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-5}), -N(alquilo C_{1-5})₂, -NH-C(=O)-alquilo C_{1-5} , -N(alquilo C_{1-5})-C(=O)-alquilo C_{1-5} , -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-5}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-5})₂, -S(=O)₂-alquilo C_{1-5} , -S(=O)₂-fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, fenoxi, benciloxi y bencilo, y que puede estar unido mediante un grupo alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} o alquinilenilo C_{2-6} lineal o ramificado, conteniendo el radical heteroarilo 1, 2 ó 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de N, O, y S como miembros del anillo;
- 30 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o disatereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable, isómero, profármaco o solvato de la misma.
- 35 2. Una tetrahidro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que R_1 , R_2 y R_3 ,

independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -CN y -NRaRb, en el que

5 Ra y Rb, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido; o

Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heterocicloalquilo C₃₋₇ saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos saturados, insaturados o aromáticos; o

10 Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heteroarilo C₅₋₁₀ no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos saturados, insaturados o aromáticos;

15 con la condición de que al menos uno de R₁, R₂ y R₃ sea un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) tal como se definió anteriormente

3. Una tetrahidro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) según la reivindicación 2, en la que R₄, R₅ y R₆, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R₇ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅; y

20 R₈ representa un radical arilo de 6 a 10 miembros que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en -CH₃, -C₂H₅, Cl, Br, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -CN, -NH-CH₃ y -S-CH₃.

25 4. Una tetrahidro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que R₄, R₅ y R₆, independientes entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R₇ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅, y

R₈ representa un radical arilo de 6 a 10 miembros que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en -CH₃, -C₂H₅, Cl, Br, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -CN, -NH-CH₃ y -S-CH₃.

30 5. Una tetrahidro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) según la reivindicación 4, en la que R₁, R₂ y R₃, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -CN y -NRaRb, en el que

35 Ra y Rb, independientes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido; o

Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heterocicloalquilo C₃₋₇ saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos saturados, insaturados o aromáticos; o

40 Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno puente forman un radical heteroarilo C₅₋₁₀ no sustituido o al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillos mono o bicíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos saturados, insaturados o aromáticos;

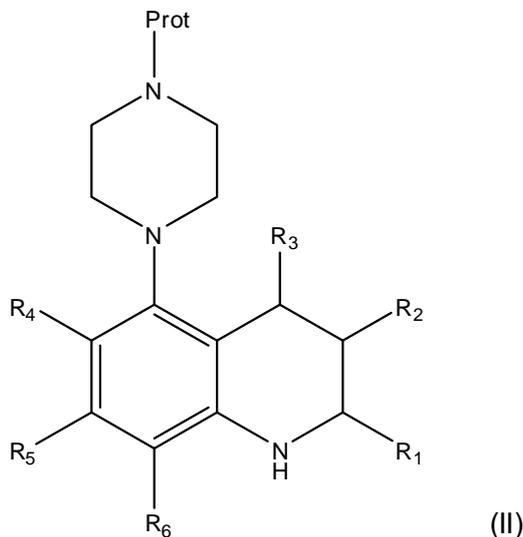
45 con la condición de que al menos uno de R₁, R₂ y R₃ sea un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) tal como se definió anteriormente

6. Una tetrahidro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionada del siguiente grupo:

- | | | |
|--------|---------------------|---|
| [1] | Trifluoroacetato de | 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(4-metilbencenosulfonil)quinolina; |
| 50 [2] | Trifluoroacetato de | 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(4-metilbencenosulfonil)-quinolina; |
| [3] | Trifluoroacetato de | 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(α-naftilsulfonil)quinolina; |

- [4] Trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(β-naftilsulfonyl)quinolina;
- [5] Trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(bencenosulfonyl)quinolina; y
- [6] Trifluoroacetato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(3-nitrofenilsulfonyl)quinolina.

7. Un procedimiento para producir una tetrahidro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II)

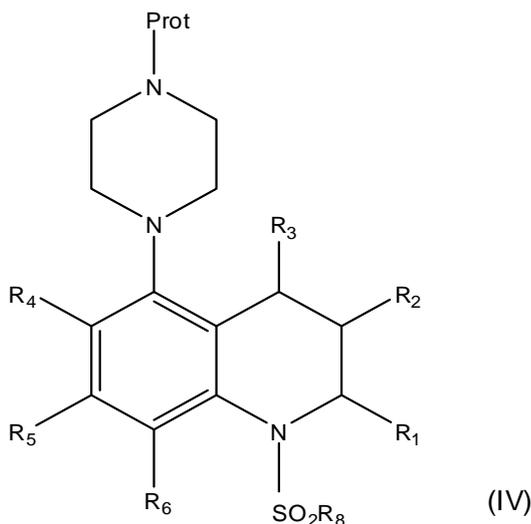


en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen los significados dados en la reivindicación 1, y Prot es un grupo protector de N;

con un derivado de sulfonilo de fórmula general (III):



en la que R₈ tiene el significado dado en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno; para producir el compuesto de fórmula general (IV):



15 en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈ tienen los significados dados en la reivindicación 1, y Prot es un grupo protector de N;

eliminar el grupo protector de N para producir el compuesto de fórmula general (I) en la que R₇ representa un átomo de hidrógeno; y

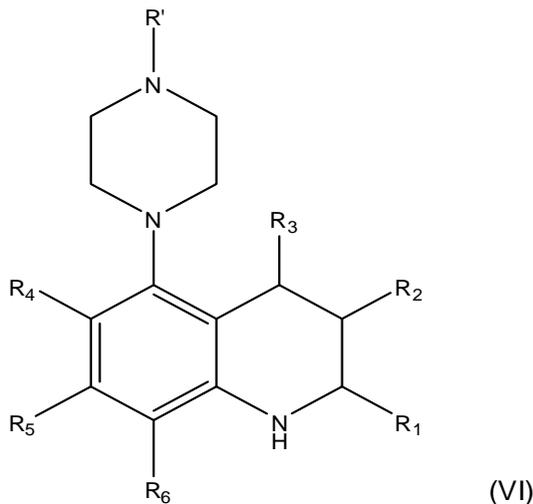
opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (I) en la que R₇ representa un átomo de hidrógeno con un compuesto de fórmula general (V):



en la que X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno, y R' representa un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅;

5 para producir el compuesto de fórmula general (I) en la que R₇ es tal como se definió en la reivindicación 1 excepto un átomo de hidrógeno.

8. Un procedimiento para producir una tetrahydro-quinolin-sulfonamida de fórmula general (I) en la que R₇ es tal como se definió en la reivindicación 1 excepto un átomo de hidrógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (VI)



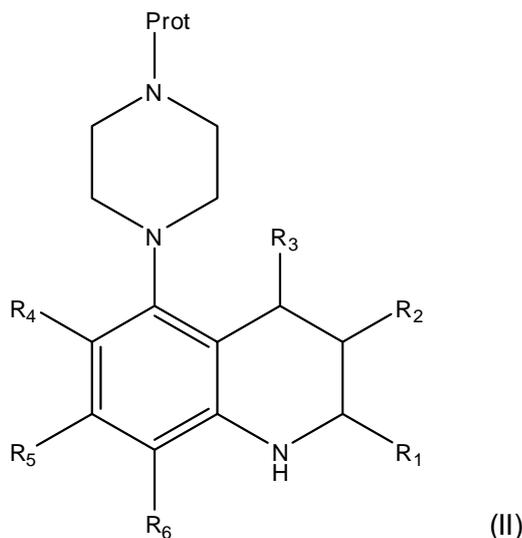
10 en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen los significados dados en la reivindicación 1, y R' es un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado que puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en F, -OH, -O-CH₃ y -O-C₂H₅;

con un derivado de sulfonilo de fórmula general (III):



en la que R₈ tiene el significado dado en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno.

9. Un compuesto de fórmula general (II)



20 en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen los significados dados en la reivindicación 1, y Prot es un grupo protector de N seleccionado de Fmoc, Alloc y Boc; preferiblemente Boc.

10. El compuesto de fórmula general (II) según la reivindicación 9 seleccionado del siguiente grupo:
- [i] 4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
 - [ii] 4-(1,2,3,4-tetrahidro-3-metilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo; y
 - [iii] 4-(1,2,3,4-tetrahidro-3-etilquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.
- 5 11. Un medicamento que comprende al menos una tetrahidro-quinolin-sulfonamida sustituida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y opcionalmente al menos un agente auxiliar fisiológicamente aceptable.
12. El medicamento según la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades o trastornos que están mediados al menos parcialmente por receptores 5-HT₆.
- 10 13. El medicamento según la reivindicación 12 para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingesta alimenticia, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de la obesidad, para la profilaxis y/o tratamiento de la bulimia, para la profilaxis y/o tratamiento de la anorexia, para la profilaxis y/o tratamiento de la caquexia, para la profilaxis y/o tratamiento de la diabetes tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina); para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria; o para la mejora de la cognición (para la potenciación cognitiva).
- 15 14. El medicamento según la reivindicación 12 para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de trastornos gastrointestinales, preferiblemente síndrome del colon irritable; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; para la profilaxis y/o tratamiento de la ansiedad; para la profilaxis y/o tratamiento de ataques de pánico; para la profilaxis y/o tratamiento de la depresión; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos bipolares; para la profilaxis y/o tratamiento de la demencia senil; para la profilaxis y/o tratamiento de la psicosis; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos neurodegenerativos; seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; para la profilaxis y/o tratamiento de la esquizofrenia o para la profilaxis y/o tratamiento del trastorno de hiperactividad (ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad).
- 20 15. Uso de al menos una tetrahidro-quinolin-sulfonamida sustituida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆.
- 25 16. Uso de al menos una tetrahidro-quinolin-sulfonamida sustituida según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos que están mediados al menos parcialmente por receptores 5-HT₆.
- 30 17. Uso de al menos una tetrahidro-quinolin-sulfonamida sustituida según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingesta alimenticia; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos cognitivos; o para la mejora de la cognición (para la potenciación cognitiva).
- 35 18. Uso según la reivindicación 17 para la regulación del apetito, para la reducción, aumento o mantenimiento del peso corporal; para la profilaxis y/o tratamiento de la obesidad, para la profilaxis y/o tratamiento de la bulimia, para la profilaxis y/o tratamiento de la anorexia; para la profilaxis y/o tratamiento de la caquexia; para la profilaxis y/o tratamiento de la diabetes tipo II; o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la memoria.
- 40 19. Uso de al menos una tetrahidro-quinolin-sulfonamida sustituida según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos gastrointestinales, preferiblemente síndrome del colon irritable; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; para la profilaxis y/o tratamiento de la ansiedad; para la profilaxis y/o tratamiento de ataques de pánico; para la profilaxis y/o tratamiento de la depresión; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos bipolares; para la profilaxis y/o tratamiento de la demencia senil; para la profilaxis y/o tratamiento de la psicosis; para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos neurodegenerativos; seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; para la profilaxis y/o tratamiento de la esquizofrenia; o para la profilaxis y/o tratamiento del trastorno de hiperactividad (ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad).
- 45