

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 308**

51 Int. Cl.:
C07D 213/76 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08844327 .0**
96 Fecha de presentación: **30.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2203426**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2010**

54 Título: **COMPUESTOS DE BENCENOSULFONAMIDA APROPIADOS PARA TRATAR LOS TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR D3 DE LA DOPAMINA.**

30 Prioridad:
31.10.2007 EP 07119788

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.12.2011

73 Titular/es:
**ABBOTT GMBH & CO. KG
MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE**

72 Inventor/es:
**TURNER, Sean Colm;
HAUPT, Andreas;
BRAJE, Wilfried;
LANGE, Udo;
DRESCHER, Karla;
UNGER, Liliane;
JONGEN-RELO, Ana Lucia y
BESPALOV, Anton**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 371 308 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de bencenosulfonamida apropiados para tratar los trastornos que responden a la modulación del receptor D_3 de la dopamina

Antecedentes De La Invención

5 La presente invención se relaciona con novedosos compuestos N-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)bencenosulfonamida, en particular con los compuestos de la fórmula I, como se describe en este documento. Los compuestos poseen valiosas propiedades terapéuticas y son apropiados, en particular, para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor D_3 de la dopamina.

10 Las neuronas obtienen su información por medio de los receptores acoplados a la proteína G, inter alia. Un gran número de sustancias ejercen su efecto por medio de estos receptores. Uno de ellos es la dopamina. Los hallazgos confirmados existen con respecto a la presencia de la dopamina y su función fisiológica como un neurotransmisor. Los trastornos resultan en enfermedades del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, depresión y enfermedad de Parkinson. Estas enfermedades, y otras, se tratan con fármacos que interactúan con los receptores de la dopamina.

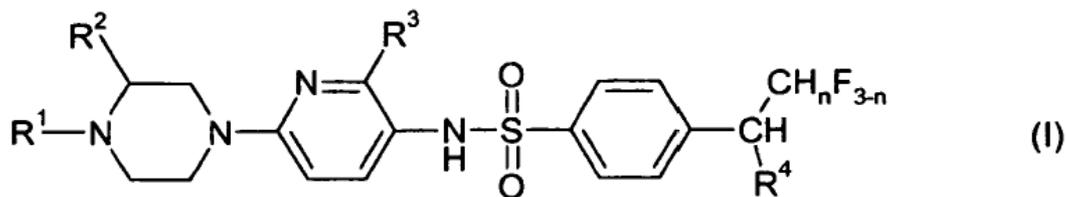
15 Hasta 1990, dos subtipos del receptor de la dopamina se han definido claramente de forma farmacológica, denominados los receptores D_1 y D_2 . Más recientemente, un tercer subtipo fue encontrado, principalmente, el receptor D_3 que parece mediar en algunos efectos de los fármacos antipsicóticos y contra el parkinson (J.C. Schwartz et al., "The Dopamine D_3 Receptor as a Target for Antipsychotics" in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, New York 1992, pages 135-144; M. Dooley et al., Drugs and Aging 1998, 12:495-514; J.N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90:231-59, "The Dopamine D_3 Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs"). Dado que luego, los receptores de la dopamina han sido divididos en dos familias. Por otra parte, existe el grupo D_2 , que consiste de los receptores D_2 , D_3 y D_4 , y, por otra parte, el grupo D_1 , que consiste de los receptores D_1 y D_5 .

25 Mientras que los receptores D_1 y D_2 se distribuyen débilmente, parece que los receptores D_3 se expresan de forma regioselectiva. Por lo tanto, estos receptores preferencialmente se encuentran en el sistema límbico y las regiones de proyección del sistema de dopamina mesolímbico, especialmente en el núcleo accumbens, pero también en otras regiones, tales como las amígdalas. Debido a que esta expresión regioselectiva comparativamente, los receptores D_3 son considerados como una diana que tiene pocos efectos secundarios y se asume que mientras que un ligando D_3 selectivo tendría las propiedades antipsicóticas conocidos, no tendría sus efectos secundarios neurológicos mediados por el receptor D_2 de la dopamina (P. Sokoloff et al., *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1):224 (1992), "Localization and Function of the D_3 Dopamine Receptor"; P. Sokoloff et al., *Nature*, 347:146 (1990), "Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D_3) as a Target for Neuroleptics").

35 Los compuestos N-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)bencenosulfonamida que tienen una afinidad para el receptor D_3 de la dopamina han sido descritos previamente en varias ocasiones, como por ejemplo en WO2004/089905. Estos compuestos poseen altas afinidades para el receptor D_3 de la dopamina, y por lo tanto han sido propuestos por ser apropiados para tratar enfermedades del sistema nervioso central. Desafortunadamente, su selectividad hacia el receptor D_3 no siempre es satisfactoria. Adicionalmente, algunos de estos compuestos tienen un perfil DMPK desfavorable (DMPK: estabilidad metabólica y/o farmacocinética), y/o puede mostrar interacciones cardiovasculares. En consecuencia, existe una creciente necesidad de proporcionar nuevos compuestos, que tienen una selectividad mejorada hacia los receptores D_3 o un perfil farmacológico mejorado, tal como un perfil DMPK favorable y/o puede mostrar menos interacciones cardiovasculares.

Resumen De La Invención

45 Se ha encontrado ahora que ciertos compuestos N-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)bencenosulfonamida muestran, un grado sorprendente e inesperado, enlace altamente selectivo con el receptor D_3 de la dopamina así como un perfil DMPK favorable, en particular en términos de estabilidad metabólica, y/o un perfil cardiovascular favorable, i.e. los compuestos muestran menos interacciones cardiovasculares. Tales compuestos son aquellos que tienen la fórmula general I, sus sales farmacéuticamente tolerables y los N-óxidos de estos:



en donde

R¹ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₃ lineal y alquilo C₁-C₃ lineal fluorinado;

R² es hidrógeno o metilo;

- 5 R³ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ fluorinado, alcoxi C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂ fluorinado,

R⁴ es alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ fluorinado; y

n es 0, 1 o 2.

- 10 Por lo tanto, la presente invención se relaciona con compuestos N-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)benzenosulfonamida de la fórmula I, así como con sus sales fisiológicamente toleradas y con los N-óxidos de los compuestos I y de sus sales fisiológicamente toleradas.

- 15 La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto N-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)benzenosulfonamida de la fórmula I y/o al menos una sal fisiológicamente tolerada de I y/o un N-óxido de estos, cuando sea apropiado junto con portadores y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Descripción Detallada De La Invención

- 20 Las enfermedades que responden a la influencia de los antagonistas o agonistas del receptor D₃ de la dopamina incluyen trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular trastornos afectivos, trastornos neuróticos, trastornos por el estrés y perturbaciones por el estrés y psicosis, y especialmente esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, abuso de drogas (también denominado abuso de droga), demencia, trastorno depresivo mayor, ansiedad, autismo, trastorno del déficit de atención con o sin hiperactividad y trastorno de la personalidad. Además, enfermedades mediadas por D₃ pueden incluir alteraciones de la función renal, en particular alteraciones de la función renal, las cuales se causan por la diabetes tales como diabetes mellitus, también denominada como nefropatía diabética (ver WO 00/67847).

- 25 De acuerdo con la invención, uno o más compuestos de la fórmula general I, que tiene los significados mencionados desde el principio pueden ser utilizados para tratar las indicaciones mencionadas anteriormente. A condición de que los compuestos de la fórmula I posean uno o más centros de asimetría, también es posible utilizar mezclas enantioméricas, en particular racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas; sin embargo, se prefieren los respectivos enantiómeros esencialmente puros, diastereómeros y tautómeros.

- 30 Así mismo es posible utilizar las sales toleradas fisiológicamente de los compuestos de la fórmula I, especialmente sales de adición de ácido con ácido fisiológicamente tolerado. Los ejemplos ácidos orgánicos e inorgánicos de fisiológicamente tolerada apropiados son el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄ tales como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos cicloalifáticos tales como ácidos S-(+)-10-canforsulfónico y sus ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido benzenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácidos di- y tricarboxílicos y ácidos hidroxicarboxílicos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mucico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico y ácido adípico, así como ácido cinámico cis- y trans-, ácido furoico y ácido benzoico. Otros ácidos utilizables se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in Drug Research], Volume 10, pages 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966. Las sales toleradas fisiológicamente de los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes como las sales mono-, bis-, tris y tetrakis-, es decir, pueden contener 1, 2, 3 o 4 de las moléculas de ácido mencionadas anteriormente por molécula de fórmula I. Las moléculas del ácido pueden estar presentes en su forma ácida o como un anión.

Como se utiliza en este documento, alquilo C₁-C₃ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1, 2 o 3 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

5 Como se utiliza en este documento, alquilo C₁-C₃ fluorinado es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de hidrógeno o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Los ejemplos de tales grupos son fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 1,1,2,2-tetrafluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil, 1-metil-2-fluoroetil, 1-metil-2,2-difluoroetil, 1-metil-2,2,2-trifluoroetil y 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoropropan-2-il.

10 Como se utiliza en este documento, alcoxi C₁-C₂ es un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 o 2 átomos de carbono que se une al remanente de la molécula vía un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales grupos son metoxi y etoxi.

Como se utiliza en este documento, alcoxi C₁-C₂ fluorinado es un grupo alcoxi como se define anteriormente, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Los ejemplos de tales grupos son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi.

15 Una primera modalidad preferida de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde R¹ es hidrógeno.

Otra modalidad preferida de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde R¹ es etilo o n-propilo.

20 Otra modalidad preferida de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, en donde R² es metilo. En los compuestos, en donde R² es metilo, el átomo de carbono que lleva R² crea un centro de quiralidad. Por lo tanto, una modalidad específica de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde R² es metilo y en donde el átomo de carbono que lleva R² tiene configuración S. Otra modalidad específica de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde R² es metilo y en donde el átomo de carbono que lleva R² tiene configuración R.

25 Del mismo modo se prefieren las mezclas de los compuestos en donde el átomo de carbono que lleva R² tiene configuración S o configuración R, respectivamente. Estas mezclas pueden contener cantidades iguales o cantidades no-iguales del compuesto I, que tienen configuración R con respecto a la fracción CH-R² y del compuesto que tienen la configuración S con respecto a CH-R². Las mezclas preferidas contienen el isómero-S en exceso o son enantioméricamente puras con respecto a CH-R².

30 El término "enantioméricamente puro" significa que la mezcla contiene el compuesto correspondiente en un exceso enantioméricamente de al menos 80 %, en particular al menos 90 % (ee).

Otra modalidad preferida de la invención, se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde R² es hidrógeno.

35 Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde R³ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, alquilo C₁ fluorinado, tal como trifluorometil, metoxi y alcoxi C₁ fluorinado tal como difluorometoxi y trifluorometoxi. En particular R³ se selecciona del hidrógeno, metilo o metoxi. Una modalidad preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde R³ es metilo. Otra modalidad preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde R³ es metoxi.

40 Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de estos, en donde n es 1.

45 Una preferencia particular se proporciona a los compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de estos, en donde n es 2.

50 Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de estas, en donde R⁴ es alquilo C₁-C₂, en particular metilo. En los compuestos de la presente invención, el átomo de carbono que lleva R⁴ crea un centro de quiralidad. Por lo tanto, una modalidad específica de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde R⁴ es alquilo C₁-C₂, en particular metilo y en donde el átomo de carbono que lleva R⁴ tiene configuración S. Otra modalidad específica de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus

sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde R^4 es alquilo C_1-C_2 , en particular metilo y en donde el átomo de carbono que lleva R^4 tiene configuración R.

5 Del mismo modo se prefieren las mezclas de los compuestos en donde el átomo de carbono que lleva R^4 tiene configuración S o configuración R, respectivamente. Estas mezclas pueden contener cantidades iguales o cantidades no-iguales del compuesto I, que tiene configuración R con respecto a la fracción $CH-R^2$ y del compuesto que tiene configuración S con respecto a $CH-R^4$. Las mezclas preferidas contienen uno de los isómero-S en exceso o son enantioméricamente puros con respecto a $CH-R^4$.

El término "enantioméricamente puro" significa que la mezcla contiene el compuesto correspondiente en un exceso enantioméricamente de al menos 80 %, en particular al menos 90 % (ee).

10 Una modalidad particular preferida la, de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estos, en donde

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

15 R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, alquilo C_1 fluorinado, tal como trifluorometil, metoxi y alcoxi C_1 fluorinado, tal como difluorometoxi y trifluorometoxi y en donde R^3 es en particular metilo;

R^4 es alquilo C_1-C_2 , en particular metilo; y

en donde la variable n es 1.

Otra modalidad particular preferida lb, de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estos, en donde

20 R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, alquilo C_1 fluorinado tales como trifluorometil, metoxi y alcoxi C_1 fluorinado tales como difluorometoxi y trifluorometoxi y en donde R^3 es en particular metilo;

R^4 es alquilo C_1-C_2 , en particular metilo; y

25 en donde la variable n es 2.

Otra modalidad particular preferida lc, de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estos, en donde

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

30 R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, alquilo C_1 fluorinado tal como trifluorometil, metoxi y alcoxi C_1 fluorinado tal como difluorometoxi y trifluorometoxi y en donde R^3 es en particular metilo;

R^4 es alquilo C_1-C_2 , en particular metilo; y en donde la variable n es 0.

Los compuestos de las modalidades la, lb y lc tienen dos centros de quiralidad y por lo tanto pueden existir en cuatro diferentes formas estereoisoméricas, principalmente en la forma de

35 1. el compuesto-RR, en donde ambos el átomo de carbono que lleva el radical R^4 y el átomo de carbono que lleva el radical R^2 tienen la configuración R,

2. el compuesto-SS, en donde ambos el átomo de carbono que lleva el radical R^4 y el átomo de carbono que lleva el radical R^2 tienen la configuración S,

3. el compuesto-RS, en donde el átomo de carbono que llevan el radical R⁴ tiene configuración R, mientras que el átomo de carbono que lleva el radical R² tiene configuración S, y

4. el compuesto-SR, en donde el átomo de carbono que llevan el radical R⁴ tiene configuración S, mientras que el átomo de carbono que lleva el radical R² tiene configuración R.

- 5 Los compuestos de las modalidades Ia, Ib y Ic pueden estar presentes como mezclas diastereoméricas, en donde los compuestos -RR, -SS, -RS y -SR pueden estar presentes en cantidades iguales o no-iguales, como mezclas enantioméricas (racémica o no-racémica), i.e. como una mezcla del compuesto-RR con el compuesto-SS o como una mezcla del compuesto-RS con el compuesto-SR y también la forma de los diastereómeros puros. El término "diastereómero puro" significa que el respectivo diastereómero constituye al menos 80 %, y en particular al menos 90 % del compuesto correspondiente I, i.e. otros diastereómeros están presentes en cantidades menores del 20 %, en particular menos del 10 %, basándose en la cantidad total del compuesto I.

Ejemplos de los compuestos de la modalidad Ia, incluyen 4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida y las sales farmacológicamente toleradas de esta. Este compuesto puede estar presente como estereoisómeros puros, principalmente:

- 15 4-((R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

4-((S)-2, 2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida,

4-((R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida,

o

4-((S)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida.

- 20 o como mezclas diastereoméricas de los compuestos -RR, SS, RS y -SR o como una mezcla enantiomérica (racémica o no-racémica) del compuesto-RR con el compuesto-SS o como una mezcla del compuesto-RS con el compuesto-SR.

Ejemplos de los compuestos de la modalidad Ib, incluyen 4-(2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida y las sales farmacológicamente toleradas de este. Este compuesto puede estar presente como estereoisómeros puros, principalmente:

- 25 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida,

4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida, o

4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida.

- 30 o como mezclas diastereoméricas de los compuestos -RR, -SS, -RS y -SR o como una mezcla enantiomérica (racémica o no-racémica) del compuesto -RR con el compuesto-SS o como una mezcla del compuesto-RS con el compuesto-SR.

Ejemplos de los compuestos de la modalidad Ic, incluyen 4-(2,2,2-Trifluoro-1-metiletil)-N-[2-metil-6-(3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida y las sales farmacológicamente toleradas de esta. Este compuesto puede estar presente como estereoisómeros puro, principalmente:

- 35 4-((R)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

4-((S)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida,

4-((R)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida,

o

- 40 4-((S)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida.

o como mezclas diastereoméricas de los compuestos RR-, SS-, RS- y -SR o como una mezcla enantiomérica (racémica o no-racémica) del compuesto-RR con el compuesto-SS o como una mezcla del compuesto-RS con el compuesto-SR.

5 Otra modalidad particular preferida Id, de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estos, en donde

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ se selecciona a partir del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, alquilo C₁ fluorinado tal como trifluorometil, metoxi y alcoxi C₁ fluorinado tal como difluorometoxi y trifluorometoxi y en donde R³ es en particular metilo;

10 R⁴ es alquilo C₁-C₂, en particular metilo; y

en donde la variable n es 1.

Otra modalidad particular preferida Ie, de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estos, en donde

R¹ es hidrógeno;

15 R² es hidrógeno;

R³ se selecciona a partir del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, alquilo C₁ fluorinado tal como trifluorometil, metoxi y alcoxi C₁ fluorinado tales como difluorometoxi y trifluorometoxi y en donde R³ es en particular metilo;

R⁴ es alquilo C₁-C₂, en particular metilo; y

en donde la variable n es 2.

20 Otra modalidad particular preferida If, de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, con sus sales farmacológicamente toleradas y con los N-óxidos de estas, en donde

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

25 R³ se selecciona a partir del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, alquilo C₁ fluorinado tal como trifluorometil, metoxi y alcoxi C₁ fluorinado tal como difluorometoxi y trifluorometoxi y en donde R³ es en particular metilo;

R⁴ es alquilo C₁-C², en particular metilo; y

en donde la variable n es 0.

30 Los compuestos de las modalidades Id, Ie y If pueden estar presentes como mezclas racémicas o no-racémicas el enantiómero R con el enantiómero-S y también la forma del enantiómero puro. El término "enantiómero puro" significa que el respectivo enantiómero constituye al menos el 80 %, y en particular al menos el 90 % del compuesto correspondiente I, i.e. el otro enantiómero está presente en cantidades menores del 20 %, en particular menos del 10 %, basándose en la cantidad total del compuesto I.

35 Los ejemplos de los compuestos de la modalidad Id, incluyen 4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida y las sales farmacológicamente toleradas de esta. Este compuesto puede estar presente como enantiómero puro, principalmente:

4-((R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

4-((S)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

o como mezclas del enantiómero -R y -S.

Los ejemplos de los compuestos de la modalidad Id, además incluyen 4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida y las sales farmacológicamente toleradas de esta. Este compuesto puede estar presente como enantiómero puro, principalmente:

4-((R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

5 4-((S)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

o como mezclas del enantiómero -R y -S.

Los ejemplos de los compuestos de la modalidad Ie, incluyen 4-(2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida y las sales farmacológicamente toleradas de estos. Este compuesto puede estar presente como enantiómero puro, principalmente:

10 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

o como mezclas del enantiómero -R y -S.

Los ejemplos de los compuestos de la modalidad Ie, además incluyen 4-(2-Fluoro-1-metiletil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida-bencenosulfonamida y las sales farmacológicamente toleradas de esta.

15

Este compuesto puede estar presente como enantiómero puro, principalmente:

4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

o como mezclas del enantiómero -R y -S.

20 Los ejemplos de los compuestos de la modalidad If, incluyen 4-(2,2,2-Trifluoro-1-metiletil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida y las sales farmacológicamente toleradas de esta. Este compuesto puede estar presente como enantiómero puro, principalmente:

4-((R)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

4-((S)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

25 o como mezclas del enantiómero -R y -S.

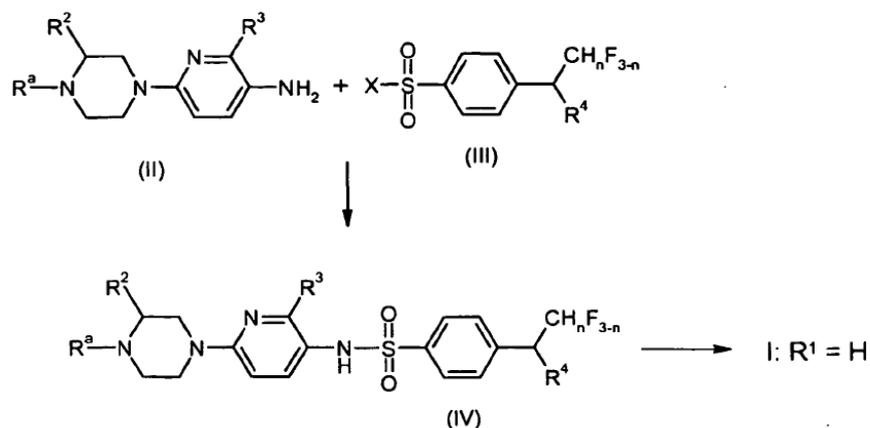
Los ejemplos de los compuestos de la modalidad If, además incluyen N-(2-Metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida y las sales farmacológicamente toleradas de esta. Este compuesto puede estar presente como enantiómero puro, principalmente:

N-(2-Metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida

30 N-(2-Metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida

Los compuestos I, de acuerdo con la invención se preparan en analogía con métodos conocidos de la literatura. Un enfoque importante con los compuestos de acuerdo con la invención se ofrece por la reacción de un compuesto II 2-(piperazin-1-il)-5-aminopiridina con un derivado del ácido bencenosulfónico III como se muestra en el esquema 1.

Esquema I:



En el esquema 1, n, R², R³ y R⁴ tienen los significados previamente mencionados. R^a es un grupo protector de nitrógeno o seleccionado del alquilo C₁-C₃ lineal y alquilo C₁-C₃ lineal fluorinado. Los grupos protectores de N apropiados se describen, por ejemplo, en P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2nd ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp 186-237 y en la literatura citada en este documento. Los ejemplos preferidos de los grupos protectores de N son por ejemplo grupos oxicarbonilo tales como alcoxicarbonilo C₁-C₆, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y Boc (ter-butoxicarbonilo) y otros grupos oxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonil, 9-fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc) y 2-trimetilsililetoxicarbonil (Teoc), o 2-propenil (alil). X es un grupo saliente desplazable nucleofílicamente, en particular un átomo de halógeno y, especialmente, cloro o bromo.

Los compuestos de la fórmula IV, en donde R^a es un grupo protector de nitrógeno, en particular un grupo alcoxicarbonilo C₁-C₆ tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y Boc (ter-butoxicarbonilo), son novedosos y por lo tanto forman también parte de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula IV, en donde R^a es alquilo C₁-C₃ lineal o alquilo C₁-C₃ lineal fluorinado corresponden a los compuestos I, en donde R¹ es alquilo C₁-C₃ lineal o alquilo C₁-C₃ lineal fluorinado.

La reacción mostrada en el esquema 1, se lleva a cabo bajo las condiciones reacción que son habituales para la preparación de los compuestos arilsulfonamida o ésteres arilsulfónicos, respectivamente, y que se describen, por ejemplo, en J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1985, p 444 y la literatura citada en este documento, European J. Org. Chem. 2002 (13), pp. 2094-2108, Tetrahedron 2001, 57 (27) pp. 5885-5895, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10(8), pp. 835-838 and Synthesis 2000 (1), pp. 103-108.

La reacción habitualmente se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo en un éter, tal como dietil éter, diisopropil éter, metil ter-butil éter o tetrahidrofurano, un halohidrocarburo, tal como diclorometano, un hidrocarburo alifático o cicloalifático, tal como pentano, hexano o ciclohexano, o un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno, cumeno y similares, o en una mezcla de los solventes mencionados anteriormente.

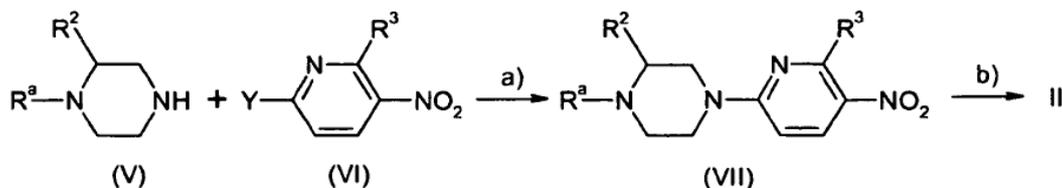
La reacción del compuesto II con el compuesto III, habitualmente se lleva a cabo en la presencia de una base auxiliar. Las bases apropiadas son bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio, y bases orgánicas, por ejemplo trialkilaminas, tales como trietilamina, o compuestos de piridina, tales como piridina, lutidina y similares. Los últimos compuestos pueden a la vez servir como solventes. La base auxiliar se emplea habitualmente en al menos cantidades equimolares, basándose en el compuesto amina II.

La reacción del compuesto II con el compuesto III, produce el compuesto IV el cual, en el caso de que R^a sea un grupo protector de N, se desprotege para producir el compuesto de la fórmula general I, en donde R¹ es hidrógeno. La desprotección del compuesto IV se puede lograr mediante métodos estándar, por ejemplo por los métodos según se describen en P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2nd ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp 186-237 y en la literatura citada en este documento. Luego se pueden utilizar métodos habituales para hacer reaccionar estos compuestos con un agente alquilante R¹-Z, en el cual R¹ es alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃ fluorinado y Z es un grupo saliente desplazable nucleofílicamente (por ejemplo halógeno, tal como cloro, bromo o yodo), dando lugar a un compuesto I en el cual R¹ es un alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃ fluorinado. Las condiciones de reacción que se

necesitan para esto se revelan en, por ejemplo, WO 02/83652, Tetrahedron 2000, 56(38) pp. 7553-7560 and Synlett. 2000 (4), pp. 475-480.

Los compuestos de la fórmula general II se conocen per se o se pueden preparar de la manera presentada en el esquema 2.

5 **Esquema 2:**



En el esquema 2, R^a , R^2 , y R^3 tienen los significados mencionados anteriormente. Y es un grupo saliente desplazable nucleofílicamente, en particular un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o un grupo alquilsulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo.

- 10 La reacción mostrada en la etapa a) del esquema 2 se lleva a cabo bajo las condiciones de reacción que son habituales para una sustitución nucleofílica sobre un radical aromático y que se describen, por ejemplo, en Tetrahedron 1999, 55 (33), pp. 10243-10252, J. Med. Chem. 1997, 40(22), pp. 3679-3686 and Synthetic Communications, 1993, 23(5), pp. 591-599. Cuando sea apropiado, puede ser ventajoso convertir un átomo de nitrógeno en el anillo de piridina en su N-óxido (ver, por ejemplo, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2002 41 (11), pp. 1937-1940, J. Med. Chem. 1985, 28(2), pp. 248-252 and Tetrahedron Lett. 2002 43(17) pp. 3121-3123). En relación con la posterior reducción del grupo nitro en VII (etapa b), el grupo N-óxido también se reduce. Para ello, la reducción se lleva a cabo, por ejemplo, en la presencia de las sales de indio.

- Si Y en el compuesto VI es bromo, el acoplamiento en la etapa a) del esquema 2, también se puede lograr bajo catálisis con paladio en la presencia de una base auxiliar, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de cesio. Los catalizadores de paladio particularmente apropiados en esta relación son compuestos de paladio(0) o compuestos de paladio que son capaces de formar un compuesto de paladio(0) bajo condiciones de reacción, por ejemplo dicloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0), ventajosamente en combinación con ligandos de fosfina, por ejemplo triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina, trialquilfosfinas, tales como tributilfosfina, y cicloalquilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina, y, especialmente, utilizando ligandos de quelato de fosfina, tales como 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil. Las condiciones que se necesitan para las reacciones de esta naturaleza se describen, por ejemplo, en Tetrahedron Lett. 2001, 42(22), p. 3681 and Tetrahedron Lett. 2002, 43(12), pp. 2171-2173.

- En la etapa b), el grupo nitro en el compuesto VII se reduce al grupo NH_2 para producir el compuesto II. Las condiciones de reacción que se necesitan para la etapa b) corresponden a las condiciones habituales para la reducción de grupos nitro aromáticos que han sido descritos ampliamente en la literatura (ver, por ejemplo, J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd ed., J. Wiley & Sons, New-York, 1985, p. 1183 y la literatura citada en esta referencia). La reducción se puede lograr, por ejemplo, mediante la reacción del compuesto nitro VII con un metal tal como hierro, zinc o estaño bajo condiciones de reacción ácidas, i.e. utilizando hidrógeno naciente, o utilizando un hidruro complejo tal como hidruro de aluminio litio o borohidruro de sodio preferiblemente en la presencia de compuestos de metal de transición de níquel o cobalto tal como $\text{NiCl}_2(\text{P}(\text{fenil})_3)_2$, o CoCl_2 , (ver Ono et al. Chem. Ind. (London), 1983 p.480), o utilizando NaBH_2S_3 (ver Lalancette et al. Can. J. Chem. 49, 1971, p. 2990), siendo con esto posible llevar a cabo estas reducciones, dependiendo del reactivo dado, en sustancia o en un solvente o diluyente. De manera alterna, la reducción de VII a II se puede llevar a cabo con hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo utilizando hidrógeno en la presencia de catalizadores basándose en platino, paladio, níquel, rutenio o rodio. Los catalizadores pueden contener el metal de transición en forma elemental o en la forma de un compuesto complejo, de una sal o de un óxido del metal de transición, siendo con esto posible, para el propósito de modificar la actividad, utilizar coligandos habituales, por ejemplo compuestos de fosfina orgánica, tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-n-butilfosfinas o fosfitos. El catalizador se emplea habitualmente en cantidades a partir de 0.001 a 1 mol por mol del compuesto VII, calculado como metal catalizador. En una variante preferida, la reducción se realiza utilizando cloruro de estaño (II) en analogía con los métodos descritos en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2002, 12(15), pp. 1917-1919 and J. Med. Chem. 2002, 45 (21), pp. 4679-4688. La reacción de VII con el cloruro de estaño (II) preferiblemente se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, preferiblemente un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol o butanol.

Los N-óxidos de los compuestos de fórmula I, se pueden obtener mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula I con un agente oxidante, en particular un hidroperóxido o peróxido inorgánico o orgánico, tal como peróxido de hidrógeno, o ácidos percarboxílicos, tales como ácido peracético, ácido perbenzoico o ácido m-cloroperbenzoico.

5 Si no se indica de otra manera, las reacciones descritas anteriormente generalmente se llevan a cabo en un solvente a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente empleado. De manera alterna, la energía de activación que se necesita para la reacción puede ser introducida en la mezcla de reacción utilizando microondas, algo que se ha demostrado que es de valor, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas por metales de transición (con respecto a las reacciones utilizando microondas, ver Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff. y también, de una manera general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002).

15 Los ejemplos de los solventes que pueden ser utilizados son éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, metil ter-butil éter o tetrahidrofurano, solventes polares apróticos tales como dimetilformamida, dimetil sulfoxido, dimetoxietano y acetonitrilo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno, cetonas tales como acetona o metil etil cetona, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano y dicloroetano, ésteres tales como acetato de etilo y metil butirato, ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido propiónico, y alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol.

20 Si se desea, es posible que una base este presente con el fin de neutralizar los protones que se liberan en las reacciones. Las bases apropiadas incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio, alcóxidos tales como metóxido de sodio o etóxido de sodio, hidruros de metal alcalino tales como hidruros de sodio, compuestos organometálicos tales como compuestos butilitio o compuestos de alquilmagnesio, y bases de nitrógeno orgánico tales como trietilamina o piridina. Los últimos compuestos pueden a la vez servir como solventes.

25 El producto crudo se aísla de una manera habitual, como por ejemplo por filtración, destilación completa del solvente o extracción a partir de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos resultantes pueden ser purificados de una manera habitual, como por ejemplo por medio de recristalización a partir de un solvente, por medio de cromatografía o por medio de la conversión en una sal de adición de ácido.

30 Las sales de adición de ácido se preparan de una manera habitual mediante la mezcla de la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado en solución en un solvente orgánico como por ejemplo un alcohol inferior tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, un éter tal como metil ter-butil éter o diisopropil éter, una cetona tal como acetona o metil etil cetona, o un éster tal como acetato de etilo. Por ejemplo, la base libre de fórmula I y cantidades apropiadas del ácido correspondiente, tales como de 1 a 4 moles por mol de fórmula I, se disuelven en un solvente apropiado, preferiblemente en un alcohol inferior tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol. Se puede aplicar calentamiento para disolver los sólidos, si es necesario. Los solventes, en donde la sal de adición de ácido de I es insoluble (anti-solventes), se pueden adicionar para precipitar la sal. Los anti-solventes apropiados comprenden alquilésteres C₁-C₄ de ácidos alifáticos C₁-C₄ tales como acetato de etilo, hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos tales como hexano, ciclohexano, heptano, etc., di-alquiléteres C₁-C₄ tales como metil ter-butil éter o diisopropil éter. Una parte o todos los anti-solventes se pueden adicionar a la solución caliente de la sal y la solución obtenida así, se enfría; el resto del anti-solvente luego se adiciona hasta que la concentración de la sal en el licor madre es tan inferior como aproximadamente 10 mg/l o menos.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I, son sorprendentemente ligandos del receptor D₃ de las dopaminas altamente selectivo. Debido a su baja afinidad para otros receptores tales como receptores D₁, receptores D₄, receptores α1-adrenérgico y/o α2-adrenérgico, receptores muscarinérgicos, receptores de la histamina, receptores del opio y, en particular, receptores D₂ de la dopamina, se puede esperar que los compuestos den lugar a menos efectos secundarios que los neurolépticos clásicos, que son antagonistas del receptor D₂.

45 La alta afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención para los receptores D₃ se refleja en muy bajos valores de K_i in-vitro de por lo general menos del 60 nM (nmol/l), preferiblemente de menos del 30 nM y, en particular de menos del 20 nM. El desplazamiento de [¹²⁵I]-yodosulfuro, por ejemplo, puede ser utilizado en los estudios de enlace del receptor para determinar las afinidades del enlace de los receptores D₃.

50 La selectividad de los compuestos de la invención para el receptor D₂ relativo al receptor D₃, expresada como K_i(D₂)/K_i(D₃), es por lo general de al menos 20, preferiblemente al menos 40. El desplazamiento de [³H]SCH23390, [¹²⁵I] iodolpride o [¹²⁵I] espiperona pueden ser utilizados, por ejemplo, en la realización de los estudios de enlace del receptor sobre los receptores D₁, D₂ y D₄.

55 Debido a su perfil de enlace, los compuestos pueden ser utilizados para tratar enfermedades o trastornos que responden a los ligandos de la dopamina D₃, es decir, se puede esperar que sean efectivos para tratar aquellos trastornos médicos o enfermedades en las cuales se ejerce una influencia sobre (modulación) el receptor D₃ de la

dopaminas conduce a una mejora en el cuadro clínico o a que la enfermedad sea curada. Los ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

5 Los trastornos o enfermedades del sistema nervioso central se entienden en el sentido de trastornos que afectan la médula espinal y, en particular, el cerebro. En el sentido de la invención, el término "trastornos" se refiere a las alteraciones y/o anomalías que por lo general se consideran como que son funciones o condiciones patológicas y que pueden manifestarse por sí mismas en la forma de signos particulares, síntomas y/o mal funcionamiento. Mientras que el tratamiento de acuerdo con la invención se puede dirigir hacia trastornos individuales, es decir, anomalías o condiciones patológicas, también es posible para diferentes anomalías, que se pueden relacionar causativamente entre sí, para ser combinadas en patrones o síndromes que se pueden tratar de acuerdo con la invención.

10 Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención son, en particular, alteraciones psiquiátricas y neurológicas. Estas alteraciones incluyen, en particular, alteraciones orgánicas, incluyendo alteraciones sintomáticas tales como psicosis del tipo de reacción exógena aguda o psicosis de presencia de causa orgánica o exógena como por ejemplo en asociación con alteraciones metabólicas, infecciones y endocrinopatologías; psicosis endógena tal como esquizofrenia y esquizotipo y alteraciones delirantes; alteraciones afectivas tales como depresiones, trastorno depresivo mayor, manía y/o condiciones depresivas maníacas; formas mezcladas de las alteraciones descritas anteriormente; trastornos neuróticos y somatomorfes y también alteraciones en asociación con el estrés; alteraciones disociativas tales como la pérdida de conciencia, obnubilación de la conciencia, conciencia doble y alteraciones de la personalidad; autismo; alteraciones en la atención y comportamiento de la vigilia y del sueño tales como alteraciones del comportamiento y alteraciones emocionales cuyo inicio se encuentra en la infancia y la juventud como por ejemplo hiperactividad en niños, déficits intelectuales tales como alteraciones de la atención (trastornos del déficit de atención con o sin hiperactividad), alteraciones de la memoria y alteraciones cognitivas tales como problemas de aprendizaje y de la memoria (deterioro de la función cognitiva), demencia, narcolepsia y alteraciones del sueño tales como síndrome de piernas inquietas; alteraciones del desarrollo; estados de ansiedad; delirio; alteraciones sexuales tales como impotencia en los hombres; alteraciones en la comida tales como anorexia o bulimia; adicción; trastorno bipolar; y otras alteraciones psiquiátricas.

Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención también incluyen enfermedad de Parkinson y epilepsia y, en particular, las alteraciones afectivas conectadas a estas.

30 También son tratables las enfermedades adictivas (abuso de sustancias), es decir, trastornos psíquicos y alteraciones del comportamiento que se causan por el abuso de sustancias psicotrópicas tales como productos farmacéuticos o narcóticos, y también otros comportamientos de adicción tales como adicción a los juegos y/o trastornos del control del impulso no clasificados en otra parte. Los ejemplos de sustancias adictivas incluyen opioides tales como morfina, heroína y codeína: cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo del canal del cloro del GABA; sedantes, hipnóticos y tranquilizantes como por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotores tales como 3,4-metilenedioxi-N-metilamfetamina (éxtasis); anfetaminas y sustancias similares a las anfetaminas tales como metilfenidato; y otros estimulantes incluyendo cafeína. Las sustancias adictivas que vienen particularmente en consideración son opioides, cocaína, anfetaminas o sustancias similares a las anfetaminas, nicotina y alcohol.

40 En lo que respecta al tratamiento de las enfermedades de adicción, se proporciona particular preferencia a aquellos compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I, los cuales por sí mismo no poseen ningún efecto psicotrópico. Esto también se puede observar en una prueba utilizando ratas, las cuales, después de haber sido administradas con los compuestos que pueden ser utilizados de acuerdo con la invención, reducen su auto administración de las sustancias psicotrópicas, por ejemplo la cocaína.

45 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para tratar trastornos cuyas causas pueden al menos parcialmente ser atribuidos a una actividad anómala de los receptores D₃ de la dopamina.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, hacia aquellos trastornos que pueden ser influenciados, dentro del sentido de un tratamiento médico oportuno, mediante el enlace de preferiblemente socios de enlace (ligandos) administrados exógenamente con los receptores D₃ de la dopamina.

50 Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención frecuentemente se caracterizan por el desarrollo progresivo, es decir, las condiciones descritas anteriormente cambian a través del tiempo; por regla general, la severidad aumenta y las condiciones posiblemente se puede unir entre sí u otras condiciones pueden aparecer además de aquellas que ya existen.

55 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser utilizados para tratar un gran número de signos, síntomas y/o mal funcionamiento que se conectan con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, las

condiciones mencionadas anteriormente. Estos signos, síntomas y/o mal funcionamiento incluyen, por ejemplo, una relación disfuncional con la realidad, falta de visión y capacidad para cumplir las normas sociales o las exigencias de la vida, cambios en temperamento, cambios de las conductas individuales, tales como hambre, sueño, sed, etc., y en el estado de ánimo, alteraciones en la capacidad de observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular labilidad emocional, alucinaciones, ego-alteraciones, distracción, ambivalencia, autismo, despersonalización y percepciones falsas, ideas delirantes, hablar cantando, falta de sincinesia, marcha de corta etapa, postura flexionada del tronco y las extremidades, temblor, pobreza de la expresión facial, habla monótona, depresiones, apatía, decisión y espontaneidad impedida, pobre capacidad de asociación, ansiedad, nerviosismo, tartamudeo, fobia social, alteraciones del pánico, síntomas de abstinencia en asociación con la dependencia, síndromes maniformes, estados de excitación y confusión, disforia, síndromes disquinéticos y tic nerviosos, tales como síndrome de corea Huntington y Gilles-de-la- Tourette, síndromes de vértigo tales como posicional periférico, vértigo rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondría y similares.

En el sentido de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular como prevención de recaídas o fase de prevención, así como el tratamiento de signos agudos o crónicos, síntomas y/o mal funcionamiento. El tratamiento se puede orientar sintomáticamente, como por ejemplo para la supresión de síntomas.

Se puede llevar a cabo durante un periodo corto, ser orientado en el mediano plazo o puede ser un tratamiento a largo plazo, como por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

Por lo tanto los compuestos de acuerdo con la invención son preferencialmente apropiados para tratar enfermedades del sistema nervioso central, en particular para tratar trastornos afectivos; alteraciones neuróticas, alteraciones del estrés y trastornos somatoformes y psicosis, y, en particular, para tratar la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

Debido a su alta selectividad con respecto al receptor D₃, los compuestos I de acuerdo con la invención también son apropiados para tratar alteraciones de la función renal, en particular alteraciones de la función renal que se causan por la diabetes (ver WO 00/67847) y, especialmente, la nefropatía diabética.

Además, los compuestos de la presente invención pueden poseer otras propiedades farmacológicas y/o toxicológicas que los hacen especialmente apropiados para el desarrollo como productos farmacéuticos. Como ejemplo, los compuestos de fórmula I, que tienen una baja afinidad para el receptor HERG se podría esperar que tengan una menor probabilidad de inducir la prolongación QT (considerando como un indicador de un riesgo de causa de arritmia cardíaca. (Para una discusión de la prolongación de QT ver por ejemplo A. Cavalli et al., J. Med. Chem. 2002, 45:3844-3853 y la literatura citada en este documento; un ensayo HERG es comercialmente disponible de GENION Forschungsgesellschaft mbH, Hamburg, Germany).

En el contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos descritos involucra un método. En este método, una cantidad efectiva de uno o más compuestos, como una regla formulada de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo que se trata, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productivo o animal doméstico. Si dicho medicamento está indicado, y en que forma se realiza, depende del caso individual y se somete a una evaluación médica (diagnóstico) que tiene en cuenta los signos, síntomas y/o mal funcionamiento que están presentes, los riesgos de desarrollar signos particulares, síntomas y/o mal funcionamiento, y otros factores.

Como regla, el tratamiento se realiza por medio de la administración única o diaria repetida, cuando sea apropiado junto, o alternando, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen el compuesto activo, de tal manera que una dosis diaria de preferiblemente aproximadamente 0.01 a 1000 mg/kg, más preferiblemente de 0.1 a 1000 mg/kg de peso corporal en el caso de administración oral, o a partir de aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg, más preferiblemente de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal en el caso de administración parenteral, se suministra a un individuo que será tratado.

La invención también se relaciona con la producción de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero y en particular un ser humano, un animal de granja o un animal doméstico. Por lo tanto, los compuestos se administran habitualmente en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con al menos un compuesto de acuerdo con la invención y, cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones, por ejemplo, pueden ser administradas vía oral, rectal, vaginal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas apropiadas son formas medicinales sólidas tales como polvos, gránulos, comprimidos (en particular comprimidos con película), pastillas, sobres, sellos, comprimidos cubiertos de azúcar, cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina suave; supositorios o formas medicinales vaginales; formas medicinales semisólidas tales como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o

parches; y también formas medicinales líquidas tales como soluciones, emulsiones (en particular emulsiones aceite en agua), suspensiones tales como lociones, preparaciones de inyección y preparaciones de infusión, y gotas para los ojos y gotas para los oídos. También se pueden utilizar dispositivos de liberación implantados para administrar inhibidores de acuerdo con la invención. Además, también es posible utilizar liposomas o microesferas.

- 5 Cuando se producen las composiciones, los compuestos de acuerdo con la invención usualmente se mezclan o diluyen con un excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículos, portadores o medio para el compuesto activo.

Los excipientes apropiados se enumeran en las monografías especialistas de medicina. Además, las formulaciones pueden comprender portadores farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares habituales, tales como
 10 deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores del olor; correctores del gusto; resina; hidrocoloides; solventes; solubilizantes; agentes de neutralización; aceleradores de difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes reengrasantes y sobreengrasantes; las materias primas para ungüentos, cremas o aceites; derivados de
 15 silicona; auxiliares de difusión; estabilizantes; esterilizantes; bases de supositorios; auxiliares de comprimidos, tales como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegrantes o cubiertas; propulsores; agentes de secado; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación en este sentido se basa en conocimientos especialistas como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related
 20 fields], 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla.

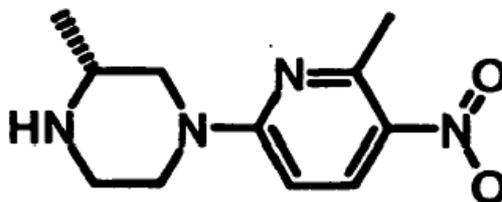
Los compuestos fueron caracterizados ya sea vía proton-NMR en d_6 -dimetilsulfóxido o d-cloroformo en un
 25 instrumento NMR 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o por espectrometría de masas, generalmente se registran vía HPLC-MS en un gradiente rápido sobre material-C18 (modo ionización electrospray (ESI)), o punto de fusión.

La propiedades espectrales de resonancia nuclear magnética (NMR) se refieren a los cambios químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los cambios en el espectro ^1H NMR corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del cambio, referida como la multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete amplio (s. br.), doblete (d), doblete amplio (d br.), triplete
 30 (t), triplete amplio (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete (m).

Ejemplos de preparación:

I. Preparación del compuesto intermedio IV

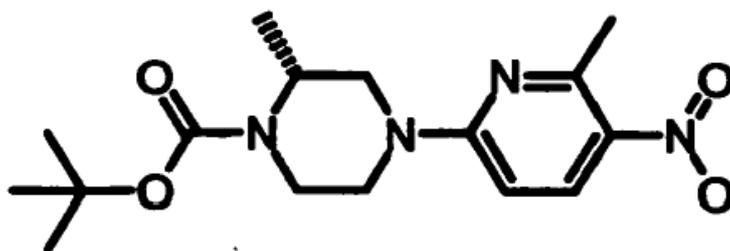
Preparación del Ejemplo 1: (R)-4-{5-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metil-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster 1.1 (R)-2-Metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina



35 0.72 g de (R)-2-metil-piperazina (4.17 mmol) se disolvieron en 10 mL de N,N-dimetilformamida. 1.165 g de carbonato de potasio (8.43 mmol) y 0.44 g de 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina se adicionaron y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo fue sometido a partición entre agua y dietil éter. La capa acuosa fue extraída con dietil éter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se
 40 secaron sobre sulfato de sodio, se filtran y el filtrado se evaporó a sequedad para producir 0.85 g del compuesto de título.

ESI-MS: 237.1 [M+H]⁺

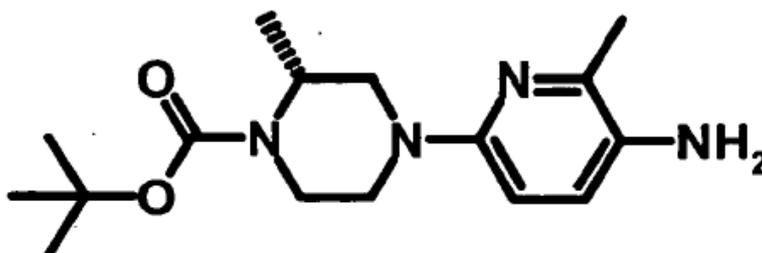
1.2 (R)-2-Metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster



5 0.85 g de (R)-2-metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina (3.6 mmol) se disolvieron en 12 mL de tetrahidrofurano. Una solución de 0.775 g de di-ter.-butildicarbonato (0.355 mmol) en 3 mL de tetrahidrofurano y 1.5 mL de trietilamina se adicionaron. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, el solvente se evaporó y el residuo se volvió a disolver en dietiléter y la solución se lavó dos veces con solución acuosa diluida de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para producir 1.2 g del producto de título.

ESI-MS: 337.1 [M+H]⁺

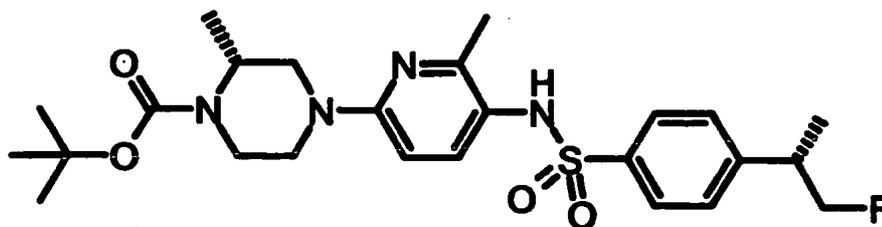
1.3 (R)-2-Metil-4-(6-metil-5-amino-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster



10 1.2 g de (R)-2-metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (3.57 mmol) se disolvieron en 20 mL de acetato de etilo. 10% de Pd sobre carbón vegetal y 3 mL de ácido acético se adicionaron, y la mezcla fue hidrogenada durante 4 h a 50°C al terminar. El catalizador se filtró completamente y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se trató con agua y el pH se ajustó a pH 8-9 con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La fase acuosa fue extraída dos veces con diclorometano, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto crudo fue purificado vía cromatografía de sílica gel utilizando un instrumento ISCO Companion™ (diclorometano-acetato de etilo 0-50%) para obtener 0.88 g del producto de título.

ESI-MS: 307.2 [M+H]⁺

20 1.4 (R)-4-(5-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster



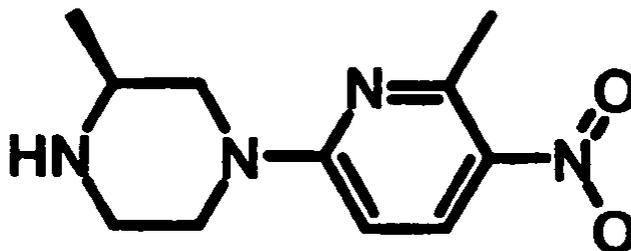
25 0.105 g de (R)-2-metil-4-(6-metil-5-amino-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (0.34 mmol) y 0.085 g de ((S)-2-fluoro-1-metiletil)-bencenosulfonilcloruro (0.36 mmol) se disolvieron en 5 mL de piridina y la solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se trató con dietil éter. La fase orgánica posteriormente se lavó dos veces con cloruro de amonio acuoso diluido y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto

crudo fue purificado vía cromatografía de silica gel utilizando un sistema cromatográfico ISCO Companion (ciclohexano-acetato de etilo 15-40%) para obtener 0.162 g del producto.

ESI-MS: 507.2 [M+H]⁺

5 Preparación del Ejemplo 2: (S)-4{5-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metil-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster

2.1 (S)-2-Metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina

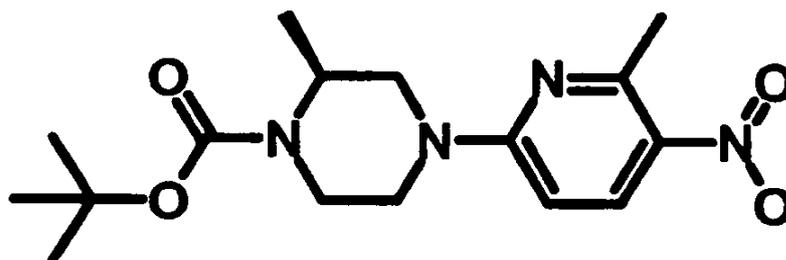


0.72 g de (S)-2-metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina fueron preparados como se describe en el ejemplo de preparación 1.1 para la síntesis de (R)-2-Metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina.

10 ESI-MS: 237.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ[ppm] 8.2 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.3-4.45 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.7-2.95 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 1.15 (s, 3H).

2.2 (S)-2-Metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster

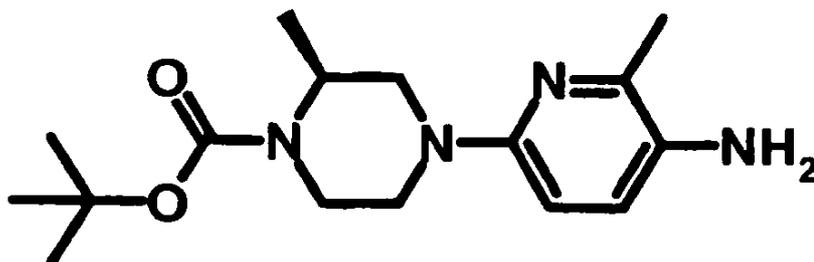


15

1.13 g de (S)-2-metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster fueron preparados como se describe en el ejemplo de preparación 1.2, para la síntesis del (R)-2-Metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster.

ESI-MS: 337.2 [M+H]⁺

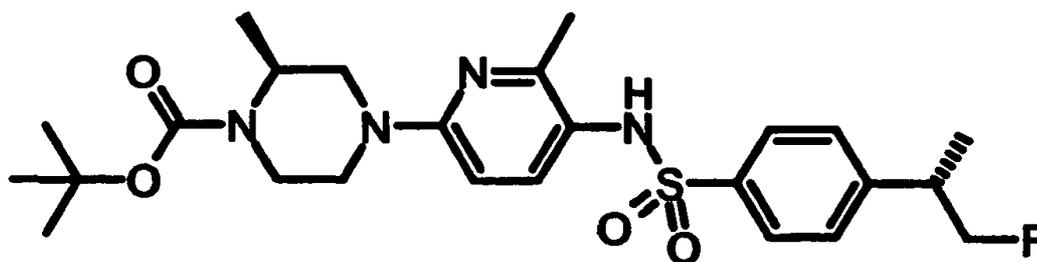
20 2.3 (S)-2-Metil-4-(6-metil-5-amino-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster



5 1.13 g del (S)-2-metil-4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (3.36 mmol), se disolvieron en 65 mL de metanol y 5 mL de acetato de etilo y la solución fue sometida a hidrogenación en un H-cube™ (Thalos Ltd.) a 40 °C (velocidad de flujo 1 mUmin). Los solventes fueron retirados bajo presión reducida y el residuo fue purificado vía cromatografía de silica gel utilizando un instrumento ISCO Companion™ (diclorometano-acetato de etilo 0-45%) para obtener 0.58 g del producto de título.

ESI-MS: 307.2 [M+H]⁺

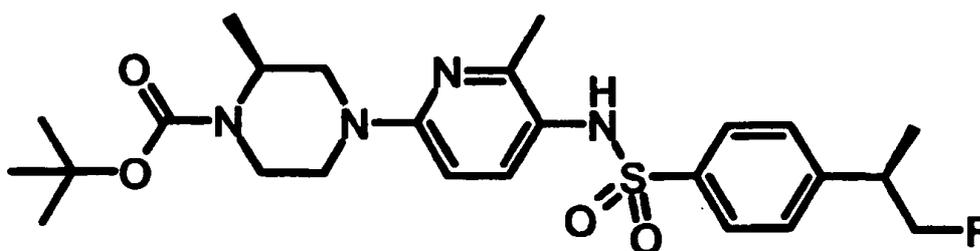
2.4 (S)-4-{5-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metil-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster



10 0.105 g de (S)-2-metil-4-(6-metil-5-amino-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (0.34 mmol) y 0.085 g de ((S)-2-fluoro-1-metiletil)-bencenosulfonilcloruro (0.36 mmol) se disolvieron en 5 mL de piridina y la solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se trató con dietil éter. La fase orgánica posteriormente se lavó dos veces con cloruro de amonio acuoso diluido y agua.
 15 La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado vía cromatografía de silica gel utilizando un sistema cromatográfico ISCO Companion (ciclohexano-acetato de etilo 15-40%) para obtener 0.162 g del producto.

ESI-MS: 507.2 [M+H]⁺

20 Ejemplo de Preparación 3: (S)-4-{5-[4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metil-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster

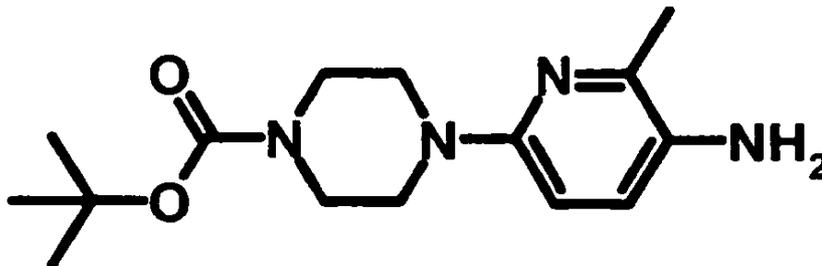


El compuesto fue preparado como se describe para la síntesis del (S)-4-{5-[4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metilpiperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster en el ejemplo de preparación 2.4 para obtener 0.194 g del producto.

ESI-MS: 507.2 [M+H]⁺

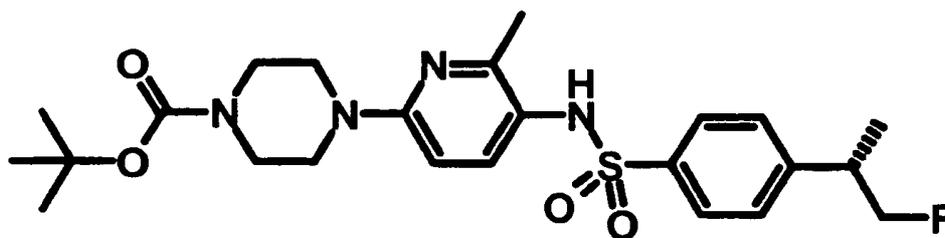
Ejemplo de Preparación 4: 4-{5-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster

4.1 4-(6-Metil-5-amino-piridin-2-il)-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster



5

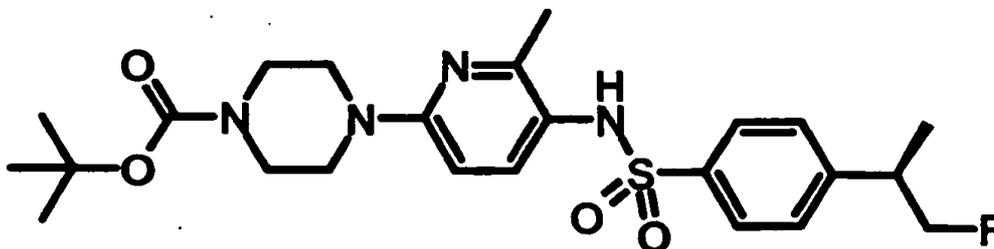
El compuesto de título fue preparado por analogía a los métodos descritos en los ejemplos de preparación 1.1 a 1.3
4.2 4-{5-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster



10 El compuesto fue preparado como se describe para la síntesis del (S)-4-{5-[4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metilpiperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster en el ejemplo de preparación 2.4.

ESI-MS: 493.2 [M+H]⁺

15 Ejemplo de Preparación 5: 4-{5-[4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-piperazina 1-ácido carboxílico ter-butil éster



El compuesto fue preparado como se describe para la síntesis del (S)-4-{5-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metilpiperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster en el ejemplo de preparación 2.4.

20 ESI-MS: 493.2 [M+H]⁺

Ejemplo de Preparación 6: (R)-4-{5-[4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metilpiperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster

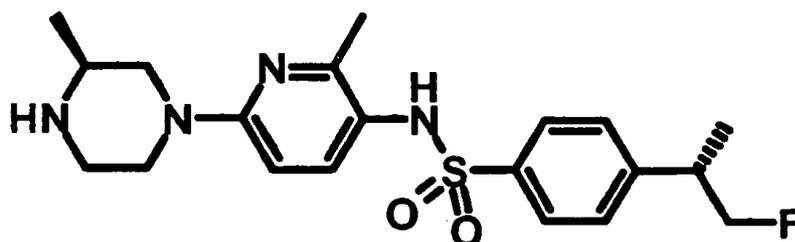
El compuesto fue preparado como se describe para la síntesis del (S)-4-{5-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metilpiperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster en el ejemplo de preparación 2.4.

ESI-MS: 507.2 [M+H]⁺

- 5 Ejemplo de Preparación 7: 4-{5-[4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster 450 mg, rendimiento del 86%.

II. Preparación de los compuestos I

Ejemplo 1: 4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

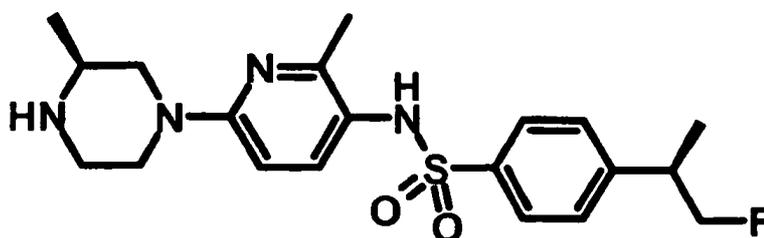


- 10 0.162 g del (S)-4-{5-[4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metilpiperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (0.32 mmol) se disolvieron en 5 mL de diclorometano. A la solución, se le adicionaron 1.5 mL de 6N ácido clorhídrico en isopropanol. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en agua y la solución se ajustó a pH 8-9 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla fue extraída tres veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se trató con 0.3 mL de acetonitrilo (que contiene 0.1 % de ácido trifluoroacético) y 0.3 mL de acetonitrilo/agua (que contiene 0.1% de ácido trifluoroacético). El precipitado formado se recolectó, se lavó con acetonitrilo/agua 1:1 y se secó para producir 0.025 g del producto de título.

ESI-MS: 407.2 [M+H]⁺

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ[ppm] 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.3 d, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.4, m, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.7-2.95 (several m, 3H), 2.4 (t, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.1 (d, 3H).

Ejemplo 2: 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



- 25 0.194 g del (S)-4-{5-[4-((R)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-2-metil-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (0.38 mmol) se disolvieron en 5 mL de diclorometano. A la solución, se le adicionaron 1.5 mL de ácido clorhídrico 6N en isopropanol. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en agua y la solución se ajustó a pH 8-9 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla fue extraída tres veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para producir 0.128 g del producto de título.

ESI-MS: 407.2 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ[ppm] 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.7-2.95 (several m, 3H), 2.4 (t, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.1 (d, 3H).

Si no se indica de otra manera, los compuestos de los siguientes ejemplos 3 a 18 fueron preparados por analogía a los métodos revelados en Los ejemplos 1 y 2.

5 **Ejemplo 3: 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida**

Ejemplo 4: 4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

Ejemplo 5: 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

10 100 mg, rendimiento del 99%. ESI-MS: 393.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ[ppm] 1.24 (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 4.48 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 9.00 (br s, 1H), 9.43 (s, 1H).

Ejemplo 6: 4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

460 mg, rendimiento del 99%. ESI-MS: 393.1 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ[ppm] 1.24 (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 4.48 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 9.00 (br s, 1H), 9.43 (s, 1H).

Ejemplo 7 (comparativo): N-(5-Bromo-2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida

20 4-{5-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-6-metil-piridin-2-il}-piperazina-1-ácido carboxílico ter-butílic éster (370 mg, 0.754 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3 mL) y se adicionó N-bromosuccinimida (201 mg, 1.13 mmol). La solución resultante se calentó a 80°C con irradiación de microondas durante 35 mins. La solución fría luego fue sometida a partición entre solución de NaHCO₃ y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y purificó por cromatografía de columna para proporcionar el producto deseado. Sólido de color amarillo. Cantidad 135 mg. Rendimiento del 38%. Caracterizado como sal HCl:

25 ESI-MS: 473.1, 471.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ[ppm] 1.24 (d, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 4.52 (dd, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 9.15 (br s, 2H), 9.85 (s, 1H).

Ejemplo 8: 4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

420 mg, rendimiento del 99%. ESI-MS: 411.1 [M+H]⁺

30 ¹H-NMR (CD₃OD, 400 Hz): δ[ppm] 1.38 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.28 (m, 5H), 3.79 (m, 4H), 5.97 (td, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.64 (d, 2H).

Ejemplo 9: 4-((S)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

181 mg, rendimiento del 99%. ESI-MS: 411.1 [M+H]⁺

35 ¹H-NMR (CD₃OD, 400 Hz): δ[ppm] 1.38 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.28 (m, 5H), 3.79 (m, 4H), 5.97 (td, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.64 (d, 2H).

Ejemplo 10: 4-((R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

230 mg, rendimiento del 99%. ESI-MS: 411.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400 Hz): δ[ppm] 1.38 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.28 (m, 5H), 3.79 (m, 4H), 5.97 (td, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.64 (d, 2H).

Ejemplo 11: 4-(2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

Caracterizado como sal HCl:

ESI-MS: 430.1 [M+H]⁺

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ[ppm] 1.45 (d, 3H), 1.90 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 4.98 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.63 (d, 4H), 8.93 (s, 2H), 9.55 (s, 1H).

Ejemplo 12: 4-((R)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

420 mg, rendimiento del 99%. Caracterizado como sal HCl:

ESI-MS: 430.1 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ[ppm] 1.45 (d, 3H), 1.90 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 4.98 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.63 (d, 4H), 8.93 (s, 2H), 9.55 (s, 1H).

Ejemplo 13: 4-((S)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

62 mg, rendimiento del 47%. Caracterizado como sal HCl:

ESI-MS: 430.1 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ[ppm] 1.45 (d, 3H), 1.90 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 4.98 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.63 (d, 4H), 8.93 (s, 2H), 9.55 (s, 1H).

Ejemplo 14: 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

160mg, rendimiento del 80%. Caracterizado como sal HCl:

ESI-MS: 409.1 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ[ppm] 1.23 (d, 3H), 3.12 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 4.52 (dd, 2H), 6.37 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.28 (m, 3H).

Ejemplo 15: 4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

24mg, rendimiento del 18%. Caracterizado como sal HCl:

ESI-MS: 409.1 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ[ppm] 1.23 (d, 3H), 3.12 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 4.52 (dd, 2H), 6.37 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.28 (m, 3H).

Ejemplo 16: 4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

57mg, rendimiento del 28%. Caracterizado como sal HCl:

ESI-MS: 427.1 [M+H]⁺

30 ¹H-NMR (CD₃OD, 400 Hz): δ[ppm] 1.38 (d, 3H), 3.28 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 5.97 (dt, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (d, 2H).

Ejemplo 17: N-(2-Metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-bencenosulfonamida

42mg, rendimiento del 31 %.

ESI-MS: 445.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ[ppm] 1.48 (d, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 5.20 (br s, 2H), 6.17 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.63 (m, 3H).

Ejemplo 18: N-(2-Metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-bencenosulfonamida

45mg, rendimiento del 62%.

5 ESI-MS: 445.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ[ppm] 1.48 (d, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 5.20 (br s, 2H), 6.17 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.63 (m, 3H).

III. Ejemplos de formas de administración galénicas

A) Comprimidos

10 Los comprimidos de la siguiente composición se presionan sobre una prensa para comprimidos de una manera habitual:

40 mg de sustancia del Ejemplo 1

120 mg de almidón de maíz

13.5 mg de gelatina

15 45 mg de lactosa

2.25 mg de Aerosil® (ácido silícico puro químicamente en dispersión fina submicroscópicamente)

6.75 mg de almidón de patata (como una pasta al 6%)

B) comprimidos recubiertos de azúcar

20 mg de sustancia del Ejemplo 1

20 60 mg de composición del núcleo

70 mg de composición de sacarificación

25 La composición del núcleo se compone de 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de copolímero 60:40 vinilpirrolidona/acetato de vinilo. La composición de sacarificación se compone de 5 partes de azúcar de caña, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Los comprimidos cubiertos de azúcar que han sido preparados de esta manera posteriormente se proporcionan con una cubierta resistente al jugo gástrico.

IV. Investigaciones Biológicas

Estudios de enlace del receptor:

30 La sustancia que se probó, se disolvió ya sea en metanol/Chremophor® (BASF-AG) o en dimetil sulfoxido y a continuación se diluyó con agua a la concentración deseada.

a) Receptor D₃ de la dopamina:

35 La mezcla de ensayo (0.25 ml) se compone de membranas de ~10⁶ células HEK-293 que poseen 40 mg de sustancia a partir del Ejemplo 1 receptores D₃ de la dopamina humanos expresados estables, 0.1 nM [¹²⁵I]-yodosulfuro y la solución reguladora de incubación (enlace total) o, además de, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o 1 μM espiperona (enlace no específico). Cada mezcla de ensayo se realizó por triplicado.

La solución reguladora de incubación contenía tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y 0.1% de albúmina de suero de bovino, quinolona 10 mM y 0.1% de ácido ascórbico (preparada fresca diariamente). La solución reguladora se ajustó a pH 7.4 con HCl.

b) Receptor D_{2L} de la dopamina:

5 La mezcla de ensayo (1 ml) se compone de membranas a partir de - 10⁶ células HEK-293 que poseen receptores D_{2L} de la dopamina humana expresados establemente (isoforma grande) y 0.01 nM [¹²⁵I] yodoespiperona y solución reguladora de incubación (enlace total) o, además de, sustancia de prueba (curva de inhibición) o haloperidol 1mM (enlace no específico). Cada mezcla de ensayo se realizó por triplicado.

La solución reguladora de incubación contenía tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y 0.1% de albúmina de suero de bovino. La solución reguladora se ajustó a pH 7.4 con HCl.

c) Medición y análisis:

10 Después de haber sido incubadas a 25°C durante 60 minutos, las mezclas de ensayo se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B bajo vacío utilizando un dispositivo recolector de células. Los filtros fueron transferidos a viales de viales de centelleo utilizando un sistema de transferencia de filtro. Después de que 4 ml de Ultima Gold® (Packard) han sido adicionados, las muestras se agitaron durante una hora y la radioactividad luego se contó en un Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000 o 2200CA). Los valores cpm se convirtieron en dpm utilizando una serie de apagado estándar y el programa que pertenece al instrumento.

15 Las curvas de inhibición fueron analizadas por medio del análisis de regresión no-lineal iterativo utilizando el Sistema de Análisis Estadístico (SAS) el cual es similar al programa " LIGAND" descrito por Munson and Rodbard.

En estas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención muestran afinidades muy buenas para el receptor D₃ (< 100 nM, frecuentemente < 50 nM, en particular < 10 nM) y se unen selectivamente al receptor D₃.

Los resultados de los ensayos de enlace se dan en la Tabla 1.

20 < 10nM, ++ <100nM, + < 1000nM

Tabla 1:

Ejemplo	Ki (D ₃) [nM]	Selectividad vs. D _{2L} *
1	+++	>50
2	+++	>50
5	+++	>50
6	+++	>50
7 comparativo	+	>10
8	+++	>50
9	+++	>50
10	+++	>50
11	+++	>50
12	+++	>50
13	+++	>50
14	+++	>50
15	+++	>50

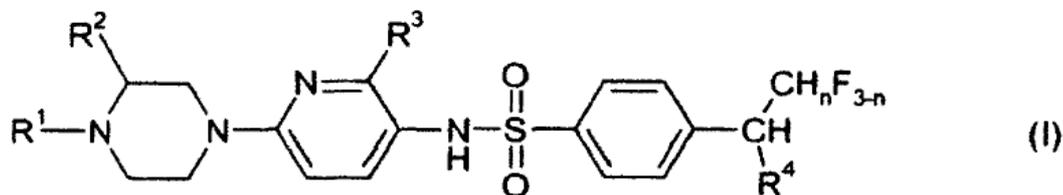
ES 2 371 308 T3

(continuación)

Ejemplo	Ki (D ₃) [nM]	Selectividad vs. D _{2L} *
16	+++	>50
17	+++	>50
18	+++	>50
* Ki(D _{2L})/Ki(D ₃)		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto N-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il) bencenosulfonamida de la fórmula I



en donde

- 5 R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 lineal y alquilo C_1-C_3 lineal fluorinado;
- R^2 es hidrógeno o metilo;
- R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 fluorinado, alcoxi C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2 fluorinado,
- 10 R^4 es alquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_2 fluorinado;
- n es 0, 1 o 2;
- y las sales toleradas fisiológicamente de estos compuestos y los N-óxidos de estos.
2. El compuesto como se reivindica en las reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno.
3. El compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^2 es metilo.
- 15 4. El compuesto como se reivindica en las reivindicación 3, en donde el átomo de carbono que lleva R^2 tiene configuración S.
5. El compuesto como se reivindica en las reivindicación 3, en donde el átomo de carbono que lleva R^2 tiene configuración R.
6. El compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^2 es hidrógeno.
- 20 7. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^3 es metilo.
8. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^4 es metilo.
9. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 8, en donde el átomo de carbono que lleva R^4 tiene la configuración S.
- 25 10. El compuesto como se reivindica en las reivindicación 8, en donde el átomo de carbono que lleva R^4 tiene la configuración R.
11. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde n es 1.
12. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde n es 2.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste de:
- 4-(2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-(3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida
- 30 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

- 4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida.
 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida
 4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida
 4-(2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida
 5 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida
 4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il]-bencenosulfonamida
 4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 4-((S)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 4-((R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 10 4-(2, 2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 4-((R)-2, 2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 4-((S)-2, 2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-N-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 4-(2-Fluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 15 4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-1-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 4-((S)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 4-((R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-(2-metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida
 N-(2-Metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-4-(2, 2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida
 20 N-(2-Metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-4-((S)-2, 2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida
 N-(2-Metoxi-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-4-((R)-2, 2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida
 y las sales toleradas fisiológicamente de estos compuestos.

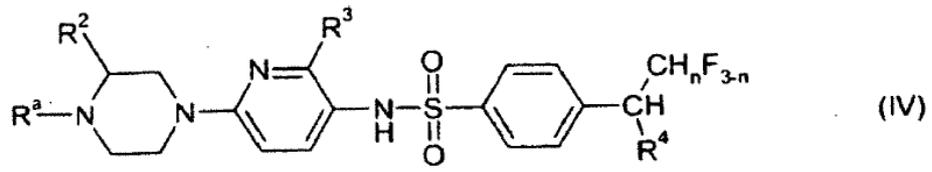
25 **14.** Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, opcionalmente junto con al menos un portador o sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para ser utilizado como medicamento.

30 **16.** El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para ser utilizado como medicamento para tratar un trastorno médico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor D₃ de la dopamina.

17. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para utilizar como medicamento para tratar un trastorno médico, en donde el trastorno médico se selecciona de la esquizofrenia, la drogadicción, nefropatía diabética y el trastorno bipolar.

18. Un compuesto de la fórmula IV



en donde R^a es un grupo protector de N y en donde n , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en las reivindicaciones 1 a 12.