

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 828**

51 Int. Cl.:  
**C07D 215/40** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 487/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08157490 .7**  
96 Fecha de presentación: **25.03.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1956004**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **Derivados de quinolina y su uso como ligandos 5-HT6**

30 Prioridad:  
**27.03.2002 GB 0207289**  
**04.11.2002 GB 0225678**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.08.2012**

73 Titular/es:  
**GLAXO GROUP LIMITED**  
**GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY**  
**AVENUE**  
**GREENFORD MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:  
**Ahmed, Mahmood;**  
**Johnson, Christopher, Norbert;**  
**Jones, Martin, C;**  
**Macdonald, Gregor, James;**  
**Moss, Stephen, Frederick;**  
**Thompson, Mervyn;**  
**Wade, Charles, Edward y**  
**Witty, David**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 386 828 T3

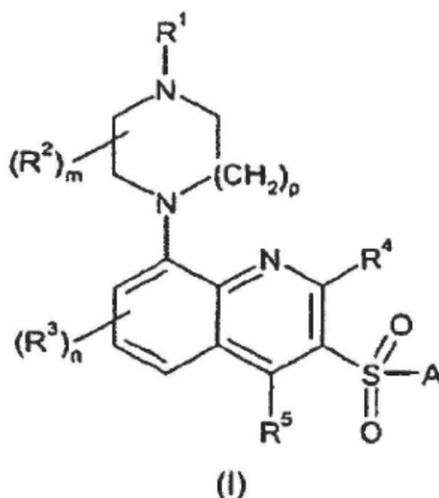
## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina y su uso como ligandos 5-HT<sub>6</sub>

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de quinolina que tienen actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del SNC y de otros trastornos.

El documento WO 98/27081 describe una serie de compuestos tipo arilsulfonamidas que se dicen que son agentes antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub>, y se reivindica que son útiles en el tratamiento de varios trastornos del SNC. Todos los documentos GB-2341549, WO 99/47516 y WO 99/65906 describen una serie de derivados del indol que se reivindica que tienen afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub>. El documento JP 02262627 (Japan Synthetic Rubber Co) describe una serie de derivados de quinolina sustituidos útiles como elementos que convierten la longitud de onda. El documento WO 00/42026 (Novo Nordisk) describe una serie de compuestos de quinolina y quinoxalina para usar como agentes agonistas de GLP-1.

Ahora, se ha encontrado una clase de compuestos estructuralmente nueva que también posee afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub>. Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo de C<sub>1-6</sub> o R<sup>1</sup> está unido a R<sup>2</sup> para formar un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>O, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno o un alquilo de C<sub>1-6</sub> o juntos pueden estar condensados para formar un anillo aromático de 5 a 7 miembros o heterociclo no aromático opcionalmente interrumpido por un átomo de O o de S;

m representa un número entero de 1 a 4, tal que cuando m es un número entero mayor que 1, dos grupos R<sup>2</sup> pueden estar unidos en su lugar para formar un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>;

n representa un número entero de 1 a 3;

p representa 1 ó 2;

A representa un grupo -Ar<sup>1</sup> o -Ar<sup>2</sup>Ar<sup>3</sup>;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> representan independientemente un grupo arilo o un grupo heteroarilo, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo de C<sub>1-6</sub>, trifluorometanosulfonyloxi, pentafluoroetilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, arilo-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-tio, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>-sulfinilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>-sulfonilo-alquilo

- de C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-sulfonamido, alquilo de C<sub>1-6</sub>-amido, alquilo de C<sub>1-6</sub>-sulfonamido-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>-amido-alquilo de C<sub>1-6</sub>, arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamido-alquilo de C<sub>1-6</sub>, arilcarboxamido-alquilo de C<sub>1-6</sub>, aroilo, aroilo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, arilo-alcanoilo de C<sub>1-6</sub>, o un grupo CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, en los que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, o alquilo de C<sub>1-6</sub>, o se pueden condensar conjuntamente para formar un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente interrumpido por un átomo de O o de S;
- o sus solvatos.
- Los grupos alquilo, solos o como parte de otro grupo, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alcoxi y alcanoilo se interpretarán similarmente. Los restos alquilo son más preferiblemente alquilo de C<sub>1-4</sub>, por ejemplo un metilo o etilo. A menos que se especifique lo contrario, en la presente memoria el término "halógeno" se usa para describir un grupo seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término "arilo" incluye fenilo y naftilo.
- Se pretende que el término "heteroarilo" signifique un anillo aromático monocíclico de 5-7 miembros o un anillo aromático bicíclico condensado de 8-10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre. Ejemplos adecuados de tales anillos aromáticos monocíclicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y piridilo. Ejemplos adecuados de tales anillos aromáticos condensados incluyen anillos aromáticos benzocondensados tales como quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y semejantes. Los grupos heteroarilo, que se describieron anteriormente, pueden estar unidos al resto de la molécula vía un átomo de carbono o, cuando está presente, un átomo de hidrógeno adecuado excepto cuando anteriormente se indicó otra cosa.
- Se apreciará que cuando los grupos arilo o heteroarilo anteriormente mencionados tengan más de un sustituyente, dichos sustituyentes pueden estar unidos para formar un anillo, por ejemplo un grupo carboxilo y un grupo amina pueden unirse para formar un grupo amida.
- Preferiblemente, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo ó 2,2-dimetilpropilo. Más preferiblemente, R<sup>1</sup> representa hidrógeno o metilo, especialmente hidrógeno. Preferiblemente, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, metilo (por ejemplo, 3-metil, 2-metil, 3,3-dimeetil ó 2,5-dimetil) o está unido a R<sup>1</sup> para formar un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>. Más preferiblemente, R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo (por ejemplo, 3-metil), especialmente hidrógeno. Preferiblemente, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo (por ejemplo, 6-metil) o halógeno (por ejemplo, 7-cloro). Más preferiblemente, R<sup>3</sup> representa hidrógeno. Preferiblemente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente hidrógeno o metilo, especialmente hidrógeno. Preferiblemente, n representa 1. Preferiblemente, m y p representan independientemente 1 ó 2, más preferiblemente m y o representan ambos 1.
- En una realización preferida, m representa 2 y ambos grupos R<sup>2</sup> están unidos para formar un grupo CH<sub>2</sub> que se une a C-2 y C-5 del anillo de piperazina.
- Cuando A representa un grupo -Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup> representa preferiblemente fenilo o piridilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, cloro, flúor o bromo), ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi. El Ar<sup>1</sup> particularmente preferido es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por halógeno (por ejemplo, 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro o 4-bromo), alquilo de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, 2-metilo o 4-metil), alcoxi de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, 2-metoxi), trifluorometilo (por ejemplo, 2-trifluorometilo o 3-trifluorometilo) o trifluorometoxi (por ejemplo, 2-trifluorometoxi).
- Cuando A representa un grupo -Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> representan ambos preferible e independientemente fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico como se definieron anteriormente. Preferiblemente, A representa un grupo -Ar<sup>1</sup>. El -Ar<sup>1</sup> más preferido es fenilo sin sustituir.
- Los compuestos preferidos según la invención incluyen los ejemplos E1-E50 que se muestran más adelante, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sus sales de adición de ácidos. Se apreciará que para usar en medicina las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, **66**, 1-19, tales como sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido naftalenosulfónico. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina, y, si es cristalina, pueden opcionalmente estar solvatados, por ejemplo como los hidratos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como compuestos que contengan cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).

5 Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisómeras (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisómeras y a sus mezclas, incluyendo los racematos. Las diferentes formas estereoisómeras se pueden separar unas de otras por los métodos usuales, o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautómera y a sus mezclas.

10 Un compuesto más preferido según la invención incluye 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, como la sal de hidrocioruro), mucho más preferiblemente como la base libre (por ejemplo, 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina).

Se ha encontrado que la base libre de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina existe en más de una forma polimorfa. La presente invención se extiende a todas de tales formas ya en forma polimorfa pura o cuando están mezcladas con cualquier otro material, tal como otra forma polimorfa. En la presente memoria, las formas polimorfas de la base libre se denominan forma I y forma II. Cuando sea apropiado, en la presente memoria cada una de dichas formas también se puede denominar como la base libre.

20 Convenientemente, la invención proporciona la base libre, adecuadamente caracterizada por datos proporcionados por al menos una de las siguientes técnicas: Infrarrojo, Raman, difracción de rayos X de polvo o resonancia magnética nuclear, y datos de puntos de fusión que se dan en la presente memoria, incluyendo datos espectrales parciales dados en la presente memoria.

En otro aspecto, la invención proporciona la forma I de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina.

En otro aspecto, la invención proporciona la forma II de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina.

25 En un aspecto particular, la presente invención proporciona 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (forma I), caracterizada por

- (i) un espectro infrarrojo sustancialmente según la Figura 1; y/o
- (ii) un espectro Raman sustancialmente según la Figura 2; y/o
- (iii) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente según la Figura 3.

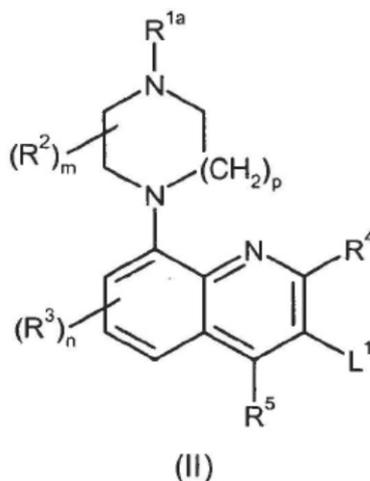
30 En un aspecto particular, la presente invención proporciona 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (forma II), caracterizada por

- (i) un espectro infrarrojo sustancialmente según la Figura 4; y/o
- (ii) un espectro Raman sustancialmente según la Figura 5; y/o
- (iii) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente según la Figura 6.

35 Como consecuencia de la mayor estabilidad dada por un punto de fusión mayor, la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (forma II) es la forma preferida de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende:

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



5

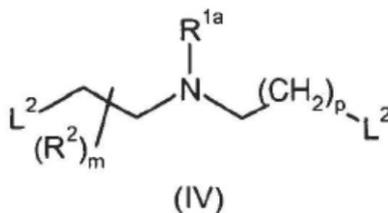
en la que  $R^{1a}$  es como se definió para  $R^1$  o un grupo N-protector,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  son como se definieron anteriormente y  $L^1$  es un grupo saliente tal como yodo o trifluorometilsulfonyloxi; con un compuesto de fórmula  $A-SO_2H$ , (o  $A-SH$  seguido por una etapa de oxidación subsiguiente) en la que  $A$  es como se definió anteriormente, y seguidamente, cuando sea necesario, separar el grupo N-protector  $R^{1a}$ ;

- (b) desproteger el compuesto de fórmula (I) que está protegido; y seguida y opcionalmente

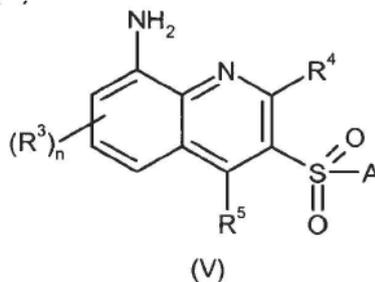
(c) interconversión en otros compuestos de fórmula (I) y/o formar una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable.

- 10 La presente invención también proporciona otro procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende:

- (d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



con un compuesto de fórmula (V)

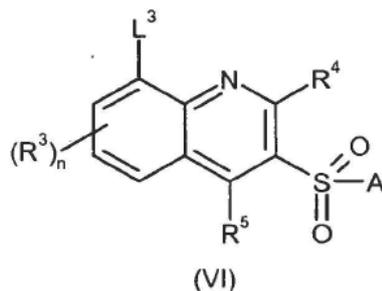


15

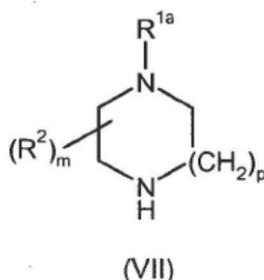
en la que  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $A$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  son como se definieron anteriormente, y  $L^2$  representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno, y seguidamente, cuando sea necesario, separar el grupo N-protector  $R^{1a}$ ;

20

(e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



con un compuesto de fórmula (VII)



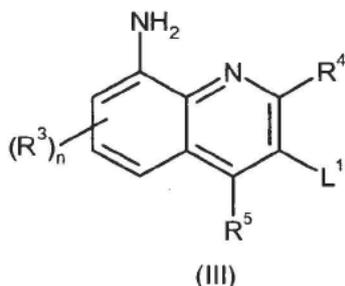
- 5 en la que R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n, p y A son como se definieron anteriormente y L<sup>3</sup> representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de bromo o de yodo) o un grupo trifluorometilsulfonilo, y seguidamente, cuando sea necesario, separar el grupo N-protector R<sup>1a</sup>. El grupo N-protector usado puede ser cualquier grupo convencional, por ejemplo t-butiloxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo. Otros grupos N-protectores que se pueden usar incluyen el grupo metilo.
- 10 El procedimiento (a), en el que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula A-SO<sub>2</sub>H, comprende típicamente el uso de condiciones básicas y se puede más convenientemente llevar a cabo usando una sal adecuada del compuesto A-SO<sub>2</sub>H (por ejemplo, la sal de sodio) en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de una sal de un metal de transición tal como yoduro de cobre (I).
- 15 El procedimiento (a), en el que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula A-SH, comprende típicamente el uso de condiciones básicas, por ejemplo usando una sal adecuada del compuesto A-SH (por ejemplo, la sal de sodio) en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de una sal adecuada de un metal tal como yoduro de cobre (I), seguido por el uso de un agente oxidante adecuado tal como ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o monopersulfato de potasio.
- 20 En los procedimientos (a) y (b), ejemplos de grupos protectores y de los medios para su separación se pueden encontrar en T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Grupos protectores adecuados de grupos amina incluyen los grupos sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que se pueden separar por hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico) o por reducción (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o separación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético), como sea apropiado. Otros grupos protectores adecuados de grupos amina incluyen el grupo trifluoroacetilo (-COCF<sub>3</sub>) que se puede separar por hidrólisis catalizada por bases o un grupo bencilo enlazado a una resina en fase sólida, tal como un grupo 2,6-dimetoxibencilo enlazado a una resina Merrifield (agente ligante Ellman), que se puede separar por hidrólisis catalizada por ácidos, por ejemplo con ácido trifluoroacético. Un grupo adicional protector de grupos amina incluye el grupo metilo que se puede separar usando métodos estándar de N-desalquilación (por ejemplo, cloroformiato de 1-cloroetilo en condiciones básicas seguido por tratamiento con metanol).
- 25 El procedimiento (c) se puede llevar a cabo usando procedimientos convencionales de interconversión tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación reductora, alquilación, sustitución aromática nucleófila o electrófila, hidrólisis de ésteres o formación de enlaces amida. Por ejemplo, la N-desalquilación de un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, para dar un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno. Se apreciará que tal interconversión puede ser una interconversión de derivados protegidos de fórmula (I) que, tras la interconversión, se pueden subsiguientemente desproteger.
- 30 Además, el procedimiento (c) puede comprender, por ejemplo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la

que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, con un aldehído o una cetona en presencia de un agente reductor con el fin de generar un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>. Esto puede realizarse usando un agente donante de grupos hidruro tal como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o una forma de cianoborohidruro enlazada a una resina en un disolvente alcohólico tal como etanol y en presencia de un ácido tal como ácido acético, o en condiciones de hidrogenación catalítica. Alternativamente, tal transformación puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, con un compuesto de fórmula R<sup>1</sup>-L, en la que R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente y L representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo o yodo) o un grupo metilsulfonilo, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o trietilamina usando un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida o un alcohol de C<sub>1-4</sub>.

El procedimiento (d) se puede realizar en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, y el uso de un disolvente adecuado tal como n-butanol.

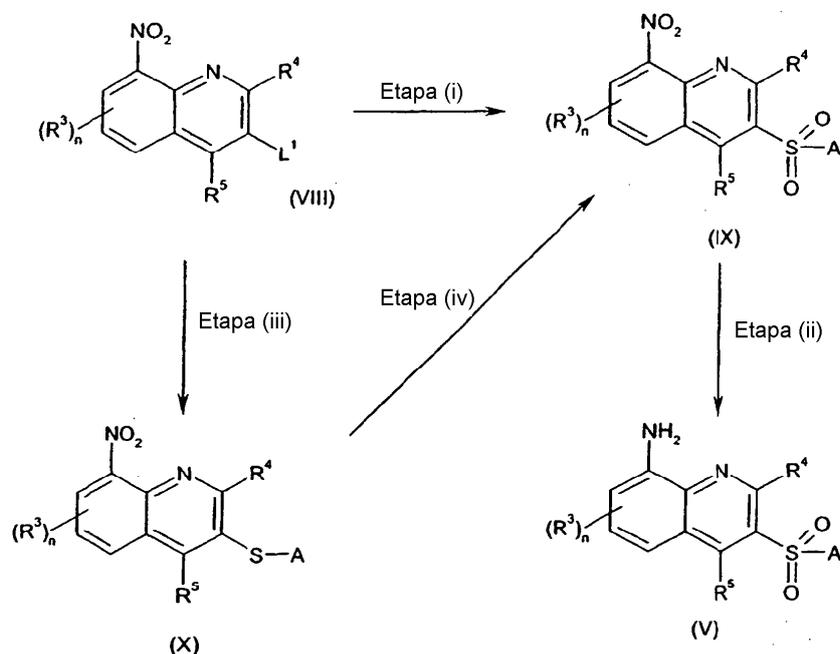
El procedimiento (e) se puede realizar en presencia de un catalizador de paladio, níquel o cobre, por ejemplo una mezcla de una fuente de paladio tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y un ligando adecuado tal como (R)-, (S)- o (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o (2-diciclohexilfosfanilfenil)dimetilamina, o 1,1'-bis-difenilfosfinoferroceno, junto con una base adecuada tal como t-butoxido de sodio, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)



en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, n y L<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente, con un compuesto de fórmula (IV) como se definió anteriormente. Este procedimiento comprende típicamente el uso de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, y el uso de un disolvente adecuado tal como n-butanol.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar según el siguiente esquema:



en el que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$ ,  $A$  y  $L^1$  son como se definieron anteriormente.

5 Típicamente, la etapa (i) comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula  $A-SO_2-M$ , en la que  $A$  es como se definió anteriormente y  $M$  es un residuo metálico tal como sodio o potasio, en presencia de una sal de cobre (I), por ejemplo triflato de cobre (I) o yoduro de cobre (I), en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida o 1,4-dioxano anhidros, incluyendo opcionalmente un ligando tal como N,N'-dimetiletileno-1,2-diamina.

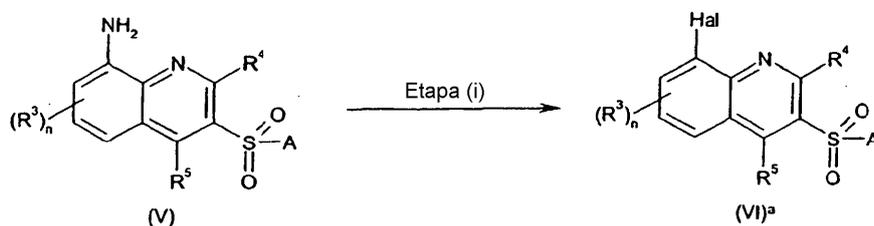
Alternativamente, la transformación mostrada en la etapa (i) se puede llevar a cabo usando un procedimiento de dos etapas que típicamente comprende las etapas (iii) y (iv).

10 Típicamente, la etapa (iii) comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula  $A-SH$ , en la que  $A$  es como se definió anteriormente, en presencia de una base tal como hidruro de sodio o fosfato de potasio, en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida o etilenglicol anhidros, opcionalmente en presencia de yoduro de cobre (I) como catalizador.

Típicamente, la etapa (iv) comprende una oxidación usando un agente oxidante tal como peroxifalato de monomagnesio, ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o monopersulfato de potasio.

15 Típicamente, la etapa (ii) comprende el uso de un agente reductor adecuado, por ejemplo cloruro de titanio (III), o polvo de hierro, en un sistema disolvente apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano y/o ácido acético acuosos, respectivamente.

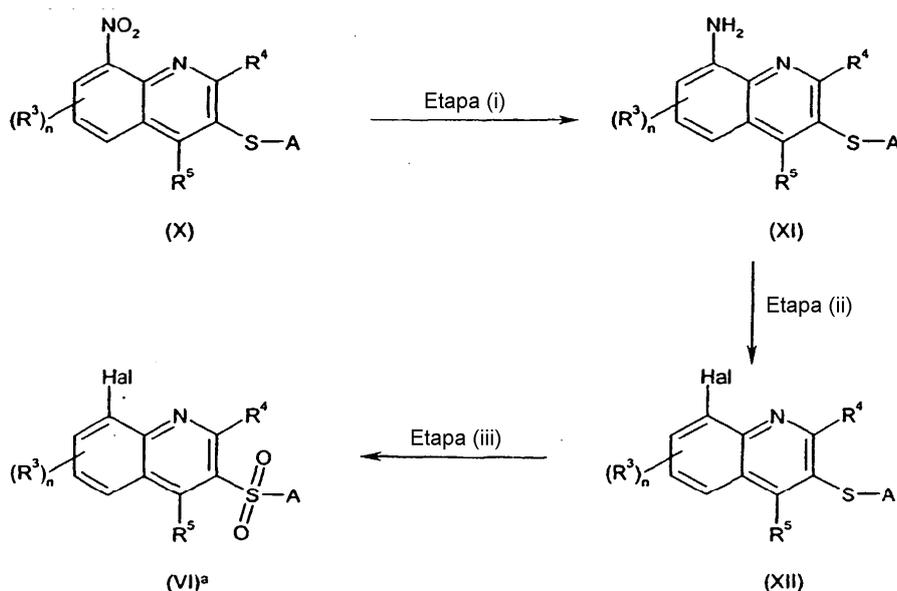
Los compuestos de fórmula (VI) en la que  $L^3$  representa un átomo de halógeno se pueden preparar según el siguiente esquema:



en el que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$  y  $A$  son como se definieron anteriormente y  $Hal$  representa un átomo de halógeno.

25 Típicamente, la etapa (i) comprende una diazotación según métodos conocidos (por ejemplo, usando nitrito de sodio con un ácido inorgánico acuoso como disolvente, o un éster tipo nitrito de alquilo usando un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en presencia de un ácido anhidro, por ejemplo ácido trifluoroacético), seguido por tratamiento de la sal de diazonio resultante con una sal apropiada tipo haluro, tal como bromuro de cobre (I), yoduro de potasio o yoduro de tetrabutilamonio. Tal procedimiento se puede llevar a cabo en disolución acuosa o usando condiciones anhidras, por ejemplo usando ácido trifluoroacético como disolvente.

Los compuestos de fórmula (VI), en la que  $L^3$  representa un átomo de halógeno, también se pueden preparar según el siguiente esquema:



en el que  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ , A y n son como se definieron anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno.

Típicamente, la etapa (i) comprende el uso de un agente reductor adecuado tal como polvo de hierro, para dar un compuesto de fórmula (XI).

- 5 Típicamente, la etapa (ii) comprende una reacción de diazotación usando una fuente acuosa o no acuosa de iones nitrosonio como se describió anteriormente, seguida por conversión en un haluro.

Típicamente, la etapa (iii) comprende el uso de un agente oxidante adecuado tal como peroxifalato de monomagnesio.

- 10 Los compuestos de fórmula (VI), en la que  $\text{L}^3$  representa un grupo trifluorometilsulfonilo, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) como se definió anteriormente, por diazotación según métodos conocidos, seguida por calentamiento en condiciones ácidas, seguido por tratamiento con anhídrido trifluorometilsulfónico en presencia de una base, tal como piridina.

Los compuestos de fórmula (III), (IV), (VII) y (VIII) son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar por métodos análogos.

- 15 Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar convencionalmente por reacción con el ácido o derivado del ácido apropiado.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen afinidad por el receptor  $5\text{-HT}_6$  y se cree que son de uso potencial en el tratamiento de ciertos trastornos del SNC tales como la ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos obsesivos compulsivos, migraña, trastornos de la memoria cognitiva (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo leve), enfermedad de Parkinson, ADHD (trastorno de falta de atención/síndrome de hiperactividad), trastornos del sueño (incluyendo las perturbaciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia, ataques de pánico, abstinencia del abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia (en particular, deficiencias cognitivas particulares de la esquizofrenia), apoplejía y también los trastornos asociados con el traumatismo espinal y/o las lesiones de cabeza tales como hidrocefalo. También se espera que los compuestos de la invención sean de uso en el tratamiento de ciertos trastornos GI (gastrointestinales) tales como IBS (síndrome del intestino irritable). También se espera que los compuestos de la invención sean de uso en el tratamiento de la obesidad.

- 30 Por tanto, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como sustancia terapéutica, en particular en el tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores. En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad, ADHD, obesidad, deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, deficiencias cognitivas en la esquizofrenia y apoplejía.

- 35 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos anteriores.

5 Los antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> tienen el potencial de ser capaces de aumentar la frecuencia celular basal e inducida por el aprendizaje de las neuronas polisialiladas en regiones cerebrales tales como el lóbulo temporal medial de ratas y el hipocampo asociado, como se describe en la Solicitud de Patente Internacional nº PCT/GB03/00462, número de publicación internacional WO 03/066056. Por tanto, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para promover el crecimiento neuronal dentro del sistema nervioso central de un mamífero.

10 Con el fin de usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica estándar. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, convenientemente a temperatura ambiente y presión atmosférica, se adapta usualmente para la administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, suspensiones o disoluciones inyectables o infusibles, o supositorios. Generalmente, se prefieren las composiciones administrables oralmente.

20 Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden estar en forma de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes ligantes, cargas, agentes lubricantes para formar comprimidos, agentes desintegrantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

25 Las preparaciones orales líquidas pueden estar en forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleosa, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), agentes conservantes, y, si se desea, agentes colorantes o saborizantes convencionales.

30 Para la administración parenteral, las formas fluidas de dosificación unitaria se preparan usando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo estéril. Dependiendo del vehículo y de la concentración usada, el compuesto se puede suspender o disolver en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto se puede disolver para inyectar y filtrar esterilizado antes de llenarlo en un vial o ampolla adecuada y sellar. Ventajosamente, en el vehículo se disuelven compuestos auxiliares tales como anestésicos locales, agentes conservantes y agentes amortiguadores del pH. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenar el vial y el agua separarse a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede lograr por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en un vehículo estéril. Ventajosamente, en la composición se incluye un tensioactivo o agente humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

35 Dependiendo del método de administración, la composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo.

40 La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados variará de la manera usual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más adecuadamente de 0,05 a 200 mg, por ejemplo de 20 a 40 mg; y tales dosis unitarias se administrarán preferiblemente una vez por día, aunque se puede requerir la administración más de una vez por día; y tal terapia se puede extender durante varias semanas o meses.

45 Todas las publicaciones, que incluyen pero no se limitan a patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente memoria por referencia como si se indicara que cada publicación individual se incorpora específica e individualmente a la presente memoria por referencia como si se expusiera completamente.

Las siguientes Descripciones y Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención.

#### Descripción 1

##### 50 3-Bromo-8-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolina (D1)

55 Se añadieron hidrocloreuro de bis-(2-cloroetil)-metil-amina (3,7 g, 19,2 mmol) y carbonato de sodio (9,0 g, 85 mmol) a una suspensión de 3-bromoquinolin-8-ilamina (3,9 g, 17,5 mmol) (para la síntesis véase Gershon et al., *Monatsh. Chem.*, 1991, **122**, 935) en n-butanol (70 mL). La suspensión agitada se calentó a reflujo durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (300 mL) y la disolución se lavó con agua (300 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano para dar el compuesto del título (D1) como un

aceite (2,6 g, 8,5 mmol, 49%);

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,43 (3H, s), 2,78 (4H, s ancho), 3,44 (4H, s ancho), 7,14 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 7,8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,85 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Espectro de masas: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub> requiere 305/307; encontrados 306/308 (MH<sup>+</sup>).

## 5 Descripción 2

### 3-Yodo-8-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolina (D2)

Una mezcla de 3-bromo-8-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolina (D1) (1,75 g, 5,7 mmol), yoduro de cobre (I) (5,4 g, 28,5 mmol) y yoduro de potasio (9,6 g, 57,8 mmol) en hexametilfosforamida (20 mL) se calentó en un baño de aceite a 150°C durante 21 h en atmósfera de argón. A la mezcla de reacción enfriada se añadió tolueno (120 mL) y ácido clorhídrico 1 M (120 mL) y la totalidad se agitó vigorosamente mediante sacudidas durante 5 minutos. A continuación, el sólido marrón insoluble se recogió por filtración, se lavó con metanol (3 x 40 mL) y se resuspendió en una mezcla de diclorometano (150 mL) e hidróxido de sodio 2 M (150 mL). Después de agitar la mezcla vigorosamente mediante sacudidas, el material insoluble se filtró, se lavó con diclorometano (2 x 50 mL) y se descartó. El filtrado y los lavados se transfirieron a un embudo de decantación y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar un aceite marrón (1,5 g) que se identificó por espectroscopia RMN como una mezcla del compuesto del título (D2) y 3-bromo-8-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolina (D1) en una relación 4:1. Esta mezcla se usó directamente en la siguiente etapa (véase el Ejemplo 1).

3-Yodo-8-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolina (D2):  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,41 (3H, s), 2,76 (4H, s ancho), 3,42 (4H, s ancho), 7,14 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 7,8 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,3 Hz);

Espectro de masas: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub> requiere 353; encontrado 354 (MH<sup>+</sup>).

## Descripción 3

### 3-Yodo-8-nitroquinolina (D3)

Se trató una mezcla agitada de 8-nitroquinolina (100 g, 0,57 moles) en ácido acético (500 mL) con N-yodosuccinimida (155 g, 0,69 moles) porción a porción durante 10 minutos, y se calentó a 62°C durante 6 h. Se introdujo una porción adicional de N-yodosuccinimida (25 g, 0,14 moles) y la mezcla se agitó durante 16 h más antes de enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se separó a vacío, manteniendo la temperatura por debajo de 35°C. El residuo se disolvió en diclorometano (2 L) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 1 L), disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (1 L), agua (1 L), salmuera (100 mL), y a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y el disolvente se separó para dar un sólido amarillo que se recrystalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título (D3) (168 g, 97%) como un sólido amarillo;

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,65 (1H, aparentemente t), 7,94 (1H, dd), 8,07 (1H, dd), 8,66 (1H, d, J = 2 Hz), 9,19 (1H, d, J = 2 Hz);

Espectro de masas: C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub> requiere 300; encontrado 301 (MH<sup>+</sup>).

## Descripción 4

### 8-Nitro-3-fenilsulfonilquinolina (D4)

Se suspendió 3-yodo-nitroquinolina (D3) (135 g, 0,45 moles) en dimetilformamida (2,4 L) en un matraz de 3 bocas de 5 L equipado con un agitador suspendido, en atmósfera de argón. Esta mezcla se trató sucesivamente con fenilsulfonato de sodio anhidro (99,6 g, 0,608 moles) y el complejo bis(triflato de cobre (I))benceno (170 g, 0,338 moles). La suspensión resultante se calentó a 65°C durante 18 h. La mezcla se enfrió, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. Se añadió acetona (2,5 L) al residuo y la disolución se filtró. El filtrado se evaporó a vacío, se añadieron 2,5 L adicionales de acetona y la mezcla se filtró de nuevo. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (3 L) y se lavó con amoníaco acuoso al 10% (2 x 2 L), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo marrón oscuro se purificó usando un aparato de cromatografía Biotage flash-150 (5 kg de gel de sílice) eluyendo con hexano y proporciones crecientes de acetato de etilo para dar el compuesto del título (D4) (81,5 g, 58%) como un sólido amarillo;

$\delta_H$  (d6-DMSO) 7,67 (2H, t), 7,57 (1H, d), 7,96 (1H, t), 8,13 (2H, d), 8,51 (1H, d), 8,59 (1H, d), 9,42 (1H, d), 9,50 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>SO<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, requiere 314; encontrado 315 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 5****8-Amino-3-fenilsulfonilquinolina (D5)**

5 Se añadió una suspensión de 8-nitrofenilsulfonil-quinolina (D4) (46,7 g, 172 mmol) en tetrahidrofurano (750 mL) a una disolución agitada de cloruro de titanio (III) al 30% en HCl acuoso (470 mL) [suministrado por BDH] enfiada en un baño de hielo, a tal caudal que la temperatura se mantuviera por debajo de 35°C. Una vez que se completó la adición, la disolución se agitó durante otros 10 minutos y a continuación se introdujo agua (1,5 L) y la mezcla se vertió en un vaso de precipitados de 5 L. La disolución rápidamente agitada se trató mediante la adición porción a porción de carbonato de potasio sólido con el fin de alcanzar un pH ~ 8,5. Se añadió EDTA (250 g, 0,86 moles) seguido por más carbonato de potasio para mantener un pH ~ 8,5. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 1 L) y la fase orgánica combinada se pasó a través de un tapón de sílice (500 g) eluyendo con más diclorometano (1 L) y acetato de etilo al 10% en diclorometano (1 L). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se sometió a purificación usando un aparato de cromatografía Biotage flash-75 (2 kg de gel de sílice) eluyendo con diclorometano y proporciones crecientes de éter para dar el compuesto del título (D5) (34,5 g, 72%) como un sólido marrón pálido;

15  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,0 (2H, s ancho), 7,02 (1H, dd), 7,25 (1H, dd), 7,44 (1H, t), 7,50-7,59 (3H, m), 8,00-8,40 (2H, m), 8,70 (1H, s), 0,09 (1H, s);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, requiere 284; encontrado 285 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 6****8-Yodo-3-fenilsulfonilquinolina (D6)**

20 Se disolvió 8-amino-3-fenilsulfonilquinolina (D5) (31,6 g, 0,11 moles) en ácido trifluoroacético (60 mL) y la mezcla se evaporó. El aceite marrón resultante se disolvió en acetonitrilo (200 mL) y se añadió gota a gota a una disolución agitada de nitrito de n-butilo (6,1 mL) en acetonitrilo (300 mL) mantenida a una temperatura de <5°C. Una vez que se completó la adición, la mezcla se agitó durante cinco minutos y a continuación se añadió porción a porción yoduro de tetra-(n-butil)amonio (82 g, 0,22 moles), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de agitó durante otros 20 minutos y a continuación se concentró a vacío. El residuo oscuro se sometió a cromatografía flash-75 (2 kg de gel de sílice) eluyendo con hexano y diclorometano para dar un sólido marrón. Éste se disolvió en diclorometano (500 mL) y se lavó con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (2 x 300 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido naranja. Éste se trituró con metanol para dar el compuesto del título (D6) (25,2 g, 75%) como un sólido amarillo claro;

30  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,39 (1H, t), 7,53-7,63 (3H, m), 7,96 (1H, d), 8,04 (2H, dd), 8,50 (1H, dd), 8,79 (1H, d), 9,32 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>SI, requiere 395; encontrado 396 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 7****8-(4-t-Butoxicarbonil)piperazin-1-il-3-fenilsulfonilquinolina (D7)**

35 Se disolvió 8-yodo-3-fenilsulfonilquinolina (D6) (25,2 g, 63,6 mmol) en dioxano seco desgasificado (500 mL) en atmósfera de argón. A esta disolución se añadió t-butoxido de sodio (8,56 g, 89,2 mmol) y 1-t-butiloxicarbonilpiperazina (14,2 g, 76,4 mmol) seguido por una suspensión de catalizador en atmósfera de argón. El catalizador se preparó por sonicación de una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (1,75 g, 1,91 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (2,25 g, 5,73 mmol) en dioxano seco desgasificado (10 mL) durante 2 minutos. Esta mezcla se agitó a 40°C durante 5 h después de lo cual se administró una carga adicional de catalizador (preparada como anteriormente a mitad de escala) y se continuó la agitación durante 16 h a 40°C.

40 La mezcla se filtró y el disolvente se separó. El residuo se adsorbió sobre sílice se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol al 1% en diclorometano para dar el compuesto del título (D7) (22,0 g, 76%) como un sólido amarillo;

45  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,49 (9H, t), 3,31 (4H, m), 3,72 (4H, m), 7,25 (1H, m), 7,52 (2H, t), 7,57 (3H, m), 8,00 (2H, m), 8,76 (1H, d), 9,21 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, requiere 453; encontrado 454 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 8****8-(4-t-Butoxicarbonil)piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil)fenilsulfonilquinolina (D8)**

50 Este se preparó a partir de 8-yodo-3-(3-trifluorometil)fenilsulfonilquinolina (D34) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 7 (D7);

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,50 (9H, s), 3,32 (4H, t), 3,73 (4H, t), 7,28 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,69 (1H, t), 7,85 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,79 (1H, d), 9,23 (1H, s);

Espectro de masas: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, requiere 521; encontrado 522 (MH<sup>+</sup>).

#### Descripción 9

##### 5 **8-(4-t-Butoxicarbonil)homopiperazin-1-il-3-fenilsulfonilquinolina (D9)**

Preparado usando un procedimiento análogo al descrito en la descripción 7 (D7), usando 8-yodo-3-fenilsulfonilquinolina (D6) (200 mg, 0,51 mmol), t-butóxido de sodio (68 mg, 0,71 mmol), 1-(t-butiloxicarbonil)homopiperazina (122 mg, 0,61 mmol), *tris*-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (14 mg, 0,015 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (18 mg, 0,045 mmol). Esto dio lugar a la formación de una mezcla que contenía el compuesto del título (D9). La mezcla se enfrió, se filtró, el disolvente se evaporó y el material bruto se usó directamente en el ejemplo 14 (E14);

Espectro de masas: C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, requiere: 467; encontrado: 468 (MH<sup>+</sup>).

#### Descripción 10

##### 15 **8-Amino-3-(2-cloro)fenilsulfonilquinolina (D10)**

Preparado a partir de 3-(2-cloro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D18) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 5 (D5);

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,0 (2H, s ancho), 7,07 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,43-7,47 (2H, m), 7,52-7,57 (2H, m), 8,44-8,46 (1H, m), 8,77 (1H, d), 9,05 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, requiere 318, 320; encontrado 319, 321 (MH<sup>+</sup>).

#### 20 Descripción 11

##### **8-Amino-3-(3-cloro)fenilsulfonilquinolina (D11)**

Preparado a partir de 3-(3-cloro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D9) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 5 (D5);

25  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,0 (2H, s ancho), 7,05 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,43-7,57 (3H, m), 7,89 (1H, d), 8,00 (1H, t), 8,70 (1H, d), 9,08 (1H, d);

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, requiere 318, 320; encontrado 319, 321 (MH<sup>+</sup>).

#### Descripción 12

##### **8-Amino-3-(2-fluoro)fenilsulfonilquinolina (D12)**

30 Preparado a partir de 3-(2-fluoro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D20) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 5 (D5);

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,1 (2H, s ancho), 7,08 (2H, t), 7,27 (1H, d), 7,36 (1H, t), 7,46 (1H, m), 7,55-7,63 (1H, m), 8,19 (1H, t), 8,79 (1H, t), 9,14 (1H, t);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S requiere 302; encontrado 303 (MH<sup>+</sup>).

#### Descripción 13

##### 35 **8-Amino-3-(4-cloro)fenilsulfonilquinolina (D13)**

Preparado a partir de 3-(4-cloro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D21) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 5 (D5);

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,0 (2H, s ancho), 7,05 (1H, dd), 7,25 (1H, dd), 7,42-7,53 (3H, m), 7,95 (2H, dt), 8,68 (1H, d), 9,07 (1H, s);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, requiere 318, 320; encontrado 319, 321 (MH<sup>+</sup>).

#### 40 Descripción 14

##### **8-Amino-3-(3-fluoro)fenilsulfonilquinolina (D14)**

Preparado a partir de 3-(3-fluoro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D22) en un procedimiento análogo al descrito en la

descripción 5 (D5);

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,0 (2H, s ancho), 7,05 (1H, dd), 7,24-7,29 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,52 (1H, dt), 7,72 (1H, dt), 7,82 (1H, dt), 8,70 (1H, d), 9,09 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SF requiere 302; encontrado 303 (MH<sup>+</sup>).

## 5 Descripción 15

### 8-Amino-3-(4-bromo-2-trifluorometoxi)fenilsulfonilquinolina (D15)

Preparado a partir de 3-(4-bromo-2-trifluorometoxi)fenil-8-nitro-sulfonilquinolina (D23) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 5 (D5);

10  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,0 (2H, s ancho), 7,07 (1H, dd), 7,26 (1H, dd), 7,43-7,48 (2H, m), 7,65 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,72 (1H, d), 9,04 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>3</sub>Br requiere 446, 448; encontrado 447, 449 (MH<sup>+</sup>).

## Descripción 16

### 8-Amino-6-metil-3-fenilsulfonilquinolina (D16)

15 Preparado a partir de 6-metil-8-nitro-3-fenilsulfonilquinolina (D24) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 5 (D5);

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,45 (3H, s), 4,94 (2H, s ancho), 6,90 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,50-7,60 (3H, m), 8,02 (2H, d), 8,60 (1H, s), 9,01 (1H, s);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S requiere 298; encontrado 299 (MH<sup>+</sup>).

## Descripción 17

### 20 8-Amino-3-(3-trifluorometil) fenilsulfonilquinolina (D17)

Preparado a partir de 8-nitro-3-(3-trifluorometil)fenilsulfonilquinolina (D25) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 5 (D5);

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,0 (2H, s ancho), 7,06 (1H, dd), 7,27 (1H, d), 7,47 (1H, t), 7,69 (1H, t), 7,85 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,73 (1H, d), 9,10 (1H, d);

25 Espectro de masas: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>3</sub> requiere 352; encontrado 353 (MH<sup>+</sup>).

## Descripción 18

### 3-(2-Cloro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D18)

30 Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h una mezcla de 3-(2-cloro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D26) (0,63 g, 2,0 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (1,73 g, 10 mmol) en diclorometano (50 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de metabisulfito de sodio (50 mL), disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (D18) (0,65 g, 94%) como una pasta naranja;

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,06 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,52-7,57 (3H, m), 8,48 (1H, d), 8,76 (1H, d), 9,05 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S requiere 348, 350; encontrado 349, 351 (MH<sup>+</sup>).

## 35 Descripción 19

### 3-(3-Cloro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D19)

Preparado a partir de 3-(3-cloro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D27) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 18 (D18);

40  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,52 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,81 (1H, t), 7,93 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,21-8,24 (2H, m), 8,95 (1H, d), 9,39 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S requiere 348, 350; encontrado 349, 351 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 20****3-(2-Fluoro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D20)**

Preparado a partir de 3-(2-fluoro)fenilsulfanil-8-nitro-quinolina (D28) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 18 (D18);

5  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,17 (1H, t), 7,40 (2H, t), 7,65 (1H, m), 7,81 (1H, t), 8,20-8,27 (2H, m), 9,05 (1H, t), 9,40 (1H, t);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S requiere 332; encontrado 333 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 21****3-(4-Cloro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D21)**

10 Preparado a partir de 3-(4-cloro)fenilsulfanil-8-nitro-quinolina (D29) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 18 (D18);

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,54 (2H, dt), 7,80 (1H, t), 7,97 (2H, dt), 8,20 (2H, d), 8,92 (1H, d), 9,37 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>Cl requiere 348, 350; encontrado 349, 351 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 22****3-(3-Fluoro)fenilsulfonil-8-nitro-quinolina (D22)**

15 Preparado a partir de 3-(3-fluoro)fenilsulfanil-8-nitro-quinolina (D30) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 18 (D18);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SF requiere 332; encontrado 333 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 23****3-(4-Bromo-2-trifluorometoxi)fenil-8-nitro-sulfonilquinolina (D23)**

20 Preparado a partir de 3-(4-bromo-2-trifluorometoxi)fenil-8-nitro-sulfanilquinolina (D31) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 18 (D18);

Espectro de masas: C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SF<sub>3</sub>Br requiere 476, 478; encontrado 479, 481 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 24****6-Metil-8-nitro-3-fenilsulfonilquinolina (D24)**

25 Preparado a partir de 6-metil-8-nitro-3-fenilsulfanilquinolina (D32) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 18 (D18);

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,65 (3H, s), 7,60-7,67 (3H, m), 7,95 (1H, s), 8,00-8,05 (3H, m), 8,82 (1H, d), 9,30 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S requiere 328; encontrado 329 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 25**

30 **8-Nitro-3-(3-trifluorometil)fenilsulfonilquinolina (D25)**

Preparado a partir de 8-nitro-3-(3-trifluorometil)fenilsulfanilquinolina (D33) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 18 (D18);

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,75 (1H, t), 7,82 (1H, t), 7,91 (1H, d), 8,22-8,25 (3H, m), 8,30 (1H, s), 8,98 (1H, d), 9,40 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>3</sub> requiere 381; encontrado 382 (MH<sup>+</sup>).

35 **Descripción 26**

**3-(2-Cloro)fenilsulfanil-8-nitro-quinolina (D26)**

40 A una suspensión de hidruro de sodio (0,16 g, 6,67 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se añadió lentamente 2-clorotiofenol (0,96 g, 6,67 mmol) como una disolución en dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, a continuación se añadió lentamente una disolución de 3-yodo-8-nitroquinolina (D3) (1,0 g, 3,33 mmol) en dimetilformamida (5 mL) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se añadió agua (50 mL) cuidadosamente y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50

mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (D26) (0,70 g, 70%) como un aceite marrón;

Espectro de masas:  $C_{15}H_9ClN_2O_2S$  requiere 316, 318; encontrado 317, 319 ( $MH^+$ ).

## 5 Descripción 27

### 3-(3-Cloro)fenilsulfanil-8-nitro-quinolina (D27)

Preparado a partir de 3-yodo-8-nitroquinolina (D3) y 3-clorotiofenol en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 26 (D26);

$\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 7,35 (3H, s ancho), 7,45 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,02 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,89 (1H, s);

10 Espectro de masas:  $C_{15}H_9ClN_2O_2S$  requiere 316, 318; encontrado 317, 319 ( $MH^+$ ).

## Descripción 28

### 3-(2-Fluoro)fenilsulfanil-8-nitro-quinolina (D28)

Preparado a partir de 3-yodo-8-nitro-quinolina (D3 y 2-fluorotiofenol) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 26 (D26);

15  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 7,21 (1H, d), 7,42-7,49 (2H, m), 7,53-7,62 (2H, m), 7,88 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,86 (1H, d);

Espectro de masas:  $C_{15}H_9FN_2O_2S$  requiere 300; encontrado 301 ( $MH^+$ ).

## Descripción 29

### 3-(4-Cloro)fenilsulfanil-8-nitro-quinolina (D29)

20 Preparado a partir de 3-yodo-8-nitro-quinolina (D3) y 4-clorotiofenol en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 26 (D26);

$\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 7,00 (1H, dd), 7,25-7,50 (3H, m), 7,56 (2H, d), 7,99 (1H, dd), 8,24 (1H, d), 8,81 (1H, d);

Espectro de masas:  $C_{15}H_9N_2O_4Cl$  requiere 316, 318; encontrado 317, 319 ( $MH^+$ ).

## Descripción 30

### 3-(3-Fluoro)fenilsulfanil-8-nitro-quinolina (D30)

25 Preparado a partir de 3-yodo-8-nitro-quinolina (D3) y 3-fluorotiofenol en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 26 (D26);

$\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 7,07 (1H, dt), 7,15 (1H, dt), 7,22 (1H, dt), 7,35 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 8,02 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,89 (1H, d);

Espectro de masas:  $C_{15}H_9N_2SO_2F$  requiere 300; encontrado 301 ( $MH^+$ ).

## 30 Descripción 31

### 3-(4-Bromo-2-trifluorometoxi)fenil-8-nitro-sulfanilquinolina (D31)

Preparado a partir de 3-yodo-8-nitroquinolina (D3) y 4-bromo-2-trifluorometoxitiofenol en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 26 (D26);

Espectro de masas:  $C_{16}H_8N_2O_3SF_3Br$  requiere 444, 446; encontrado 445, 447 ( $MH^+$ ).

## 35 Descripción 32

### 6-Metil-8-nitro-3-fenilsulfanilquinolina (D32)

Preparado a partir de 3-bromo-6-metil-8-nitroquinolina (para su síntesis véase Tinsley, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 4175) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 26 (D26);

$\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 2,56 (3H, s), 7,38-7,43 (3H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,88 (1H, d), 8,78 (1H, d);

40 Espectro de masas:  $C_{16}H_{12}N_2O_2S$  requiere 296; encontrado 297 ( $MH^+$ ).

**Descripción 33****8-Nitro-3-(3-trifluorometil)fenilsulfanilquinolina (D33)**

Preparado a partir de 3-yodo-8-nitroquinolina (D3) y 3-trifluorometiltiofenol en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 26 (D26);

- 5  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,51 (1H, t), 7,59-7,67 (3H, m), 7,74 (1H, s ancho), 7,94 (1H, dd), 8,03 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 8,90 (1H, d);  
Espectro de masas: C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>F<sub>3</sub> requiere 350; encontrado 351 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 34****8-Yodo-3-(3-trifluorometil)fenilsulfonilquinolina (D34)**

- 10 Preparado con un rendimiento del 44% a partir de 8-amino-3-(3-trifluorometil)fenilsulfonilquinolina (D17) en un procedimiento análogo al descrito en la descripción 6 (D6);

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,44 (1H, t), 7,71 (1H, t), 7,88 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 8,22 (1H, d), 8,29 (1H, s ancho), 8,52 (1H, dd), 8,1 (1H, d), 9,33 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>SIF<sub>3</sub> requiere 463; encontrado 464 (MH<sup>+</sup>).

**Procedimiento general 1**

- 15 Los siguientes compuestos intermedios se usaron para preparar los ejemplos 18-20, 23-25, 30, 32-34 y 39.

**Descripción 4 (Procedimiento alternativo)****8-Nitro-3-fenilsulfonilquinolina (D4)**

- 20 Se cargó un depósito de 2 L con 3-yodo-8-nitroquinolina (D3) (70,8 g, 236 mmol), yoduro de cobre (I) (2,25 g, 11,8 mmol, 5% en moles), fosfato de potasio (100 g, 472 mmol, 2 eq.), etilenglicol (0,71 L, 10 vol.) y bencenotiol (36,2 mL, 354 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, a continuación se añadieron H<sub>2</sub>O (700 mL) y diclorometano (700 mL), la mezcla se agitó durante 5 minutos y a continuación la capa orgánica inferior se separó (contenía sólidos). Se añadió carbón vegetal (35,4 g, Norit SX) a la capa orgánica y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y a continuación se filtró a través de un papel de filtro GF/F. La torta del filtro se lavó con diclorometano (140 mL) y el filtrado combinado se lavó con H<sub>2</sub>O (350 mL). La disolución de diclorometano resultante se añadió a una suspensión de ácido monoperoxiftálico de magnesio hexahidrato (210 g, 424 mmol, 1,8 eq.) en una mezcla de diclorometano (700 mL) y metanol (140 mL) en 45 minutos manteniendo 18-23°C. La mezcla resultante se agitó rápidamente durante 2,25 horas de 20°C a 23°C, y a continuación se añadió en 15 minutos una disolución acuosa de sulfito de sodio al 10% peso/volumen (700 mL). La mezcla se separó y se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (280 mL). La mezcla se agitó durante 20 min antes de dejar que las capas sedimentaran. La capa orgánica inferior se separó, se lavó con agua (280 mL), y a continuación se concentró a presión atmosférica hasta ~ 210 mL. La mezcla resultante se enfrió a 0°C, se agitó durante 2 h y a continuación se filtró. La torta del filtro se lavó con diclorometano (70 mL) frío (0-5°C), y a continuación se secó a vacío de 25 a 40°C para dar el compuesto del título (D4) como un sólido amarillo claro con un rendimiento de 64-66%, espectroscópicamente idéntico al preparado por el método primitivo.

**Descripción 35****Sal de 8-amino-3-fenilsulfonilquinolina del ácido metanosulfónico (D35)**

- 40 Se calentó a 50°C una suspensión de polvo de hierro (26,7 g, 5 eq., malla 325) en THF (300 mL, 10 vol.), agua (30 mL, 1 vol.) y ácido acético (19,2 ml, 3,5 eq.). Se añadió a la mezcla porción a porción 8-nitro-3-fenilsulfonilquinolina (D4) (30 g, 1% en peso) en 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 60°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min de 50 a 55°C. Se añadió tolueno (240 ml, 8 vol.), seguido por agua (60 mL, 2 vol.) antes de enfriar a 40°C y filtrar la mezcla a través de un tapón de gel de sílice. El tapón de sílice se lavó con tolueno (2 x 60 mL, 2 vol.). Las capas del filtrado combinado se separaron y la capa orgánica se concentró a vacío hasta aproximadamente 10 volúmenes. La mezcla de reacción se calentó a 77°C, y a continuación se trató con ácido metanosulfónico (7,42 mL, 1,2 eq.) añadido en 15 min manteniendo la temperatura de 75 a 80°C. La suspensión naranja resultante se enfrió lentamente a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h, y a continuación el producto se filtró y se lavó con tolueno (3 x 60 mL). El sólido rosa resultante (D35) se secó a vacío a aproximadamente 45°C hasta peso constante. Rendimiento: 34,17 g, 94%.

- 45  $\delta_H$  (d6-DMSO) 2,46 (3H, s), 7,54 (1H, d, J = 8 Hz), 7,60-7,70 (3H, m), 7,70-7,75 (1H, t, J = 8Hz), 7,81 (1H, J = 8 Hz), 8,13 (2H, d, J = 8 Hz), 8,28 (3H, bs), 9,14 (1H, d, J = 2 Hz), y 9,28 (1H, J = 2 Hz).

50

**Descripción 6 (Procedimiento alternativo)****8-Yodo-3-fenilsulfonilquinolina (D6)**

5 Se añadió una disolución de nitrito de sodio (5,44 g, 78,8 mmol, 1,2 eq.) en agua (125 mL, 5 vol.) a una suspensión agitada de la sal de 8-amino-3-fenilsulfonil-quinolina del ácido metanosulfónico (D35) (25,0 g, 65,7 mmol) en HCl 5 M (500 mL, 20 vol.). La mezcla se agitó de 23°C a 24,5°C durante 1 h 5 min, y a continuación se añadió acetonitrilo (200 mL, 8 vol.). Después de 10 min, se añadió una disolución de yoduro de sodio (14,8 g, 98,6 mmol, 1,5 eq.) en agua (125 mL, 5 vol.) en 3 min, dando lugar a la formación de una mezcla marrón y a la evolución de gas. La mezcla marrón se agitó de 25°C a 23°C durante 1 h 5 min, y a continuación se añadió diclorometano (500 mL, 20 vol.) y la mezcla se agitó durante 5 min. La capa orgánica inferior se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (125 mL, 5 vol.). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de sulfito de sodio al 10% peso/volumen (125 mL, 5 vol.) y a continuación se concentraron a presión reducida. La mezcla resultante se filtró y la torta se lavó con acetonitrilo (2 x 25 mL) y se secó en un horno a 40°C a presión reducida para dar el compuesto del título D6; rendimiento 15,27 g, 59%, espectroscópicamente idéntico al producido por el primer método.

**Procedimiento general 2**

15 Los siguientes compuestos intermedios se usaron para preparar los ejemplos 21-22, 26-29, 31, 35-38 y 40.

**Descripción 36****8-Nitro-3-(3-fluorofenil)sulfanilquinolina (D36)**

20 Se agitó y calentó a 80°C durante 3,5 horas una suspensión de 3-yodo-8-nitroquinolina (D3) (4,5 g, 15 mmol), yoduro de cobre (I) (150 mg, 0,8 mmol, 5% en moles), fosfato de potasio (7,0 g, 2 eq.), etilenglicol (45 mL) y 3-fluorobencenotiol (2,88 g, 22,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, a continuación se añadieron H<sub>2</sub>O (45 mL) y diclorometano (70 mL), la mezcla se agitó durante 5 minutos y a continuación la capa orgánica inferior se separó (contenía sólidos). Se añadió carbón vegetal (2 g, Norit SX) a la capa orgánica y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y a continuación se filtró. La torta del filtro se lavó con diclorometano (40 mL) y el filtrado combinado se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL). La capa de diclorometano se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo;

25  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,07 (1H, dt), 7,15 (1H, dt), 7,24 (1H, t), 7,35 (1H, dd), 7,62 (1H, t), 7,92 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,89 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>F requiere 300; encontrado 301 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 37****8-Amino-3-(3-fluoro)-fenilsulfanilquinolina (D37)**

30 Se calentó a 50°C una suspensión de polvo de hierro (1,7 g, 30,4 mmol) en THF (20 mL), agua (2 mL) y ácido acético (1,2 mL, 21 mmol). A continuación, se añadió a la mezcla porción a porción 8-nitro-3-(3-fluorofenil)-sulfanilquinolina (D36) (1,8 g, 6 mmol) en 15 min, manteniendo la temperatura por debajo de 60°C. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 5 horas a 60°C antes de la adición de (5 mL). Después de dejar enfriar a 60°C, la mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, se lavó con tolueno (2 x 20 mL). Los compuestos volátiles se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como un sólido (1,6 g, 5,7 mmol, 96%);

35  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,0 (2H, s ancho), 6,92-7,38 (7H, m), 8,12 (1H, d), 8,67 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>SF requiere 270; encontrado 271 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 38****8-Yodo-3-(3-fluoro)-fenilsulfanilquinolina (D38)**

45 Se concentró a vacío una disolución de 8-amino-3-(3-fluoro)-fenilsulfanilquinolina (D37) (1,4 g, 5,2 mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL) y el aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (10 mL). Esta disolución se añadió entonces gota a gota a una disolución enfriada en hielo de n-butilnitrito (0,91 mL, 7,78 mmol) en acetonitrilo (10 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos, seguido por la adición porción a porción de yoduro de tetra-n-butilamonio (3,8 g, 10,4 mmol). Después de dejar agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (D38) como un sólido (1,13 g, 3,0 mmol, 57%).

50 Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NSFI requiere 281; encontrado 282 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 39****8-Yodo-3-(3-fluoro)-fenilsulfonilquinolina (D39)**

5 Se trató una disolución de 8-yodo-3-(3-fluoro)-fenilsulfonilquinolina (D38) (754 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (10 mL) con una disolución de peroxifalato de monomagnesio hexahidrato (2 g, calidad técnica) en metanol (3 mL). La mezcla se calentó a 40°C durante 12 horas, a continuación se trató con una disolución acuosa de sulfito de sodio al 10% (20 mL) y diclorometano (20 mL). La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y salmuera (5 mL), antes de concentrarse y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con hexano – diclorometano) para dar el compuesto del título (D39) como un sólido amarillo con un rendimiento de 50%;

10  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,30 (1H, dt), 7,41 (1H, t), 7,53 (1H, dt), 7,73 (1H, dt), 7,83 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,78 (1H, d), 9,32 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>SFI requiere 313; encontrado 314 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 1****8-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-fenilsulfonilquinolina (E1)**

15 Una mezcla 4:1 de 3-yodo-8-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolina (D2) y 3-bromo-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina (D1) (1,5 g), sal sódica del ácido fenilsulfínico dihidrato (2,52 g, 12,6 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,4 g, 12,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se agitó en un baño de aceite a 120°C durante 40 h en atmósfera de argón. A la mezcla de reacción, enfriada a temperatura ambiente, se añadió una disolución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5% (100 mL) y diclorometano (100 mL) con vigorosa agitación. El material insoluble se filtró, se lavó con diclorometano (3 x 20 mL) y se descartó. El filtrado y los lavados se transfirieron a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dar un aceite (0,9 g). El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano para dar un aceite naranja (0,28 g, Rf 0,11, metanol/diclorometano 1:19). Este material se purificó adicionalmente pasándolo a través de una columna de intercambio de cationes fuerte (SCX) eluyendo primeramente con metanol (las fracciones se descartaron) y a continuación con metanol/amoniaco acuoso-880 (10:1) para dar el compuesto del título (E1) como un aceite naranja (0,152 g, 0,41 mmol, 7% en dos etapas);

20  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,40 (3H, s), 2,72-2,76 (4H, m), 3,44 (4H, s ancho), 7,25-7,27 (1H, m), 7,48-7,61 (5H, m), 7,99-8,02 (2H, m), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,21 (1H, d, J = 2,4 Hz);

25 Espectro de masas: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 367; encontrado 368 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 1 (Procedimiento alternativo 1)****8-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-fenilsulfonilquinolina (E1)**

35 Una disolución de 8-amino-3-fenilsulfonilquinolina (D5) (38,8 g, 137 mmol) en n-butanol (360 mL) se trató con hidrocloreuro de bis(2-cloroetil)metilamina (40 g, 138 mmol) y carbonato de sodio (72 g, 0,68 moles). La mezcla se calentó a reflujo vigoroso (~100°C) durante 16 h, y a continuación se introdujo una porción adicional de hidrocloreuro de bis(2-cloroetil)metilamina (25 g, 86 mmol) y se continuó el calentamiento durante otras 4 h. La disolución se enfrió y se añadió una mezcla 1:1 de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (2 L). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 500 mL), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó a vacío y se sometió a cromatografía en un aparato Biotage Flash 75 (1 kg de gel de sílice) para dar el compuesto del título (E1) como la forma base libre (11,6 g), espectroscópicamente idéntico al preparado por el primer método.

Una porción de este material se trató con HCl 1 M en éter y a continuación se evaporó para dar la sal de hidrocloreuro como un sólido amarillo;

40  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,95 (3H, d), 2,38-3,52 (4H, m), 4,01-4,06 (2H, m), 4,19-4,26 (2H, m), 7,60 (2H, t), 7,70 (1H, t), 7,96 (1H, t), 8,07 (2H, s), 8,09 (2H, s), 9,34 (1H, d), 9,63 (1H, d), 12,9 (1H, s ancho).

**Ejemplo 1 (Procedimiento alternativo 2)****8-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-fenilsulfonilquinolina (E1)**

50 Una suspensión de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E16) (200 mg, 0,55 mmol) en etanol (4 mL) se trató sucesivamente con ácido acético (100), formaldehído al 37% en metanol acuoso (formalina) (0,1 mL) y cianoborohidruro enlazado a una resina Amberlyst (~3 mmol/g, 0,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se filtró, y el filtrado se absorbió sobre un cartucho SCX. Éste se lavó con etanol y

a continuación se eluyó con una disolución de amoníaco al 3% en metanol acuoso al 7%. La disolución se evaporó y el residuo se sometió a purificación por cromatografía súbita sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano – metanol – NH<sub>3</sub> acuoso) para dar el compuesto del título (E1), espectroscópicamente idéntico al preparado por los métodos anteriores.

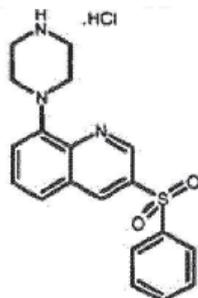
### 5 Ejemplo 1 (Procedimiento alternativo 3)

#### 8-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-fenilsulfonilquinolina (E1)

10 Se suspendieron en dioxano seco (2 mL) desgasificado 8-yodo-3-fenilsulfonil-quinolina (D6) (190 mg, 0,48 mmol), N-metilpiperazina (48 mg, 0,48 mmol), *tert*-butóxido de sodio (65 mg, 0,68 mmol), tetrakis(dibencilidenoacetona) dipaladio [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (88 mg, 0,1 mmol) y 1,1'-difenilfosferroceno (161 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de argón a 40°C durante 16 horas. El disolvente se separó y el residuo se sometió a cromatografía súbita sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano - metanol - amoníaco acuoso) para dar el compuesto del título (E1), espectroscópicamente idéntico al preparado por los métodos anteriores.

### Ejemplo 2

#### Hidrocloruro de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E2)



15 Se calentó a reflujo durante 1,25 h en atmósfera de argón una disolución agitada de 8-(4-metil-piperazin-1-il)-3-fenilsulfonilquinolina (E1) (0,148 g, 0,4 mmol), clorofornato de 1-cloroetil (0,093 mL, 0,85 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,148 mL, 0,85 mmol) en 1,2-dicloroetano (9 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano, juntando las fracciones que contenían el componente principal (R<sub>f</sub> 0,9, metanol/diclorometano 1:19). El material purificado se redisolvió en metanol (15 mL) y la disolución se mantuvo a reflujo durante 1 h en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar un sólido que se agitó con éter de dietilo (5 mL) y se filtró para dar el compuesto del título (E2) (0,08 g, 0,21 mmol, 51%);

25  $\delta_H$  (d<sub>6</sub>-DMSO) 3,32 (4H, s ancho), 3,55 (4H, s ancho), 7,35 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,63-7,77 (4H, m), 7,86 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,10 (2H, m), 9,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,21 (2H, s), 9,24 (1H, d, J = 2,4 Hz);

Espectro de masas: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 353; encontrado 354 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 2 (Procedimiento alternativo)

#### Hidrocloruro de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E2)

30 Se agitó a temperatura ambiente durante dos horas una mezcla de 8-(4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il-3-fenilsulfonil-quinolina (D7) (35,7 g, 78,8 mmol), 1,4-dioxano (200 mL) y HCl acuoso 4 M (200 mL), y a continuación el disolvente se evaporó. El residuo se coevaporó varias veces en tolueno y el resto se cristalizó en etanol caliente para dar el compuesto del título (E2) (18,9 g, 68%) como un sólido cristalino amarillo;

35  $\delta_H$  (d<sub>6</sub>-DMSO) 3,32 (4H, s ancho), 3,55 (4H, s ancho), 7,35 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,63-7,77 (4H, m), 7,86 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,10 (2H, m), 9,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,21 (2H, s), 9,24 (1H, d, J = 2,4 Hz);

Espectro de masas: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 353; encontrado 354 (MH<sup>+</sup>);

p.f. 200°C (cambio de fase), 270-274°C (se descompone).

### Ejemplo 3

#### Hidrocloruro de 3-(2-cloro)fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E3)

40 Se añadieron hidrocloruro de bis-(2-cloro-etil)-metilamina (0,36 g, 1,89 mmol) y carbonato de sodio (0,50 g, 4,72 mmol) a una suspensión de 8-amino-3-(2-cloro)fenilsulfonilquinolina (D10) (0,30 g, 0,94 mmol) en n-butanol (10 mL).

La suspensión agitada se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 mL) y la disolución se lavó con agua (50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío hasta dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano para dar 3-(2-clorofenilsulfonyl)-8-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina como un aceite (0,17 g, 44%). Se calentó a reflujo durante 1 hora en atmósfera de argón una disolución agitada de 3-(2-clorofenilsulfonyl)-8-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina como un aceite (0,17 g, 0,42 mmol), cloroformiato de 1-cloroetilo (0,14 mL, 1,27 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,27 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío hasta dar un sólido que se purificó por cromatografía HPLC preparativa. El material puro se agitó con HCl 1M/dietil éter (5 mL) y metanol (5 mL) y a continuación la mezcla resultante se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (E3);

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 3,31 (4H, s ancho), 3,53 (4H, s ancho), 7,57 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,69 (2H, t), 7,75 (1H, t), 7,89 (1H, d), 8,48 (1H, d), 9,10 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Espectro de masas:  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$  requiere 387; encontrado 388 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 4

#### 15 Hidrocloruro de 3-(3-cloro)fenilsulfonyl-8-piperazin-1-il-quinolina (E4)

Preparado a partir de 8-amino-3-(3-cloro)fenilsulfonylquinolina (D11) en un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3 (E3);

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 3,31 (4H, s ancho), 3,53 (4H, s ancho), 7,56-7,64 (2H, m), 7,69-7,76 (2H, m), 7,87 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,13 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,29 (1H, s).

20 Espectro de masas:  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$  requiere 387, 389; encontrados 388, 390 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 5

#### Hidrocloruro de 3-(2-fluoro)fenilsulfonyl-8-piperazin-1-il-quinolina (E5)

Preparado a partir de 8-amino-3-(2-fluoro)fenilsulfonylquinolina (D12) en un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3 (E3);

25  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 3,51 (4H, s ancho), 3,59 (4H, s ancho), 7,30 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,72 (2H, t), 7,86 (1H, d), 8,23 (1H, t), 9,05 (1H, s), 9,27 (1H, s ancho).

Espectro de masas:  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$  requiere 371; encontrado 372 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 6

#### Hidrocloruro de 3-(4-cloro)fenilsulfonyl-8-piperazin-1-il-quinolina (E6)

30 Preparado a partir de 8-amino-3-(4-cloro)fenilsulfonylquinolina (D13) en un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3 (E3);

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 3,54-3,57 (8H, s ancho), 7,63 (2H, d), 7,84 (2H, s ancho), 8,03-8,06 (1H, m), 8,12 (2H, d), 9,39 (2H, s ancho).

Espectro de masas:  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$  requiere 387; encontrado 388 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 35 Ejemplo 7

#### Hidrocloruro de 3-(3-fluoro)fenilsulfonyl-8-piperazin-1-il-quinolina (E7)

Preparado a partir de 8-amino-3-(3-fluoro)fenilsulfonylquinolina (D14) en un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3 (E3);

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 3,53-3,68 (8H, m), 7,41-7,56 (2H, m), 7,62-7,75 (2H, m), 7,85-7,95 (3H, m), 9,09 (1H, d), 9,27 (1H, d).

40 Espectro de masas:  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$  requiere 371; encontrado 372 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 8

#### Hidrocloruro de 3-(4-bromo-2-trifluorometoxi)fenilsulfonyl-8-piperazin-1-il-quinolina (E8)

Preparado a partir de 8-amino-3-(4-bromo-2-trifluorometoxi)fenilsulfonylquinolina (D15) en un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3 (E3);

$\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>OD) 3,54 (4H, m), 3,60 (4H, m), 7,58 (1H, dd), 7,66 (1H, t), 7,74 (1H, t), 7,86 (2H, dd), 8,30 (1H, d), 9,03 (1H, d), 9,23 (1H, d).

Espectro de masas: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S requiere 515, 517; encontrados 516, 518 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 9

##### 5 Hidrocloruro de 8-piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil)fenilsulfonilquinolina (E9)

A una disolución agitada de 8-(4-t-butiloxicarbonil)piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil)fenilsulfonilquinolina (D8) (0,33 g, 0,63 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió HCl 4 M (10 mL). Después de agitar durante 4 h, los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título (E9) como un sólido incoloro (0,30 g, 97%);

$\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>OD) 3,54-3,63 (8H, m), 7,88-8,00 (3H, m), 8,03-8,15 (2H, m), 8,44 (2H, d), 9,48 (1H, d), 9,56 (1H, d);

10 Espectro de masas: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 421; encontrado 422 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 10

##### Hidrocloruro de 3-cloro-3- fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E10)

15 A una disolución agitada de hidrocloruro de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E2) (54 mg, 0,14 mmol) en ácido acético glacial (0,5 mL) se añadió a temperatura ambiente N-clorosuccinimida (19 mg, 0,14 mmol). Después de 16 h el disolvente se separó y el producto monoclorado se aisló por cromatografía preparativa de fase inversa en gradiente (10-90% acetonitrilo en agua). Después de la separación de los disolventes el residuo se disolvió en metanol y se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (1 M). El disolvente se separó para dar el compuesto del título (E10) (9 mg, 17%);

20  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 3,4 (4H, m ancho), 3,6 (4H, m ancho v), 7,61 (3H, m), 7,68 (2H, t), 8,05 (2H, d), 8,77 (1H, d), 9,22 (1H, d), 9,74 (2H, NH<sub>2</sub> ancho);

Espectro de masas: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 387, 389; encontrados 388, 390 (ES+) (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 11

##### Hidrocloruro de 6-metil-3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E11)

25 Preparado a partir de 8-amino-6-metil-3-fenilsulfonilquinolina (D16) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3 (E3);

$\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>OD) 2,51 (3H, s), 3,30 (4H, s ancho), 3,55 (4H, s ancho), 7,32 (1H, s), 7,26-7,67 (4H, m), 8,07 (2H, d), 8,88 (1H, d), 9,14 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 367; encontrado 368 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 12

##### 30 Hidrocloruro de (R)-8-(3-Metil)-piperazin-1-il-3-fenilsulfonilquinolina (E12)

35 Se disolvió en dioxano seco (4 mL) desgasificado bajo atmósfera de argón 8-yodo-3-fenilsulfonilquinolina (D6) (200 mg, 0,51 mmol). A esta disolución se añadió *t*-butóxido de sodio (68 mg, 0,71 mmol) y (R)-(-)-2-metilpiperazina (61 mg, 0,61 mmol) seguido por una suspensión de catalizador en atmósfera de argón. El catalizador se preparó sometiendo a ultrasonidos *tris*-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (14 mg, 0,015 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (18 mg, 0,015 mmol) en dioxano seco (1 mL) desgasificado durante 2 minutos. La mezcla se agitó a 40°C durante 5 h, a continuación se administró una nueva carga de catalizador (preparado como anteriormente pero a mitad de escala) y la agitación se continuó durante 16 h a 40°C.

40 La mezcla se filtró y el disolvente se separó. El residuo se disolvió en metanol y se pasó por una columna de intercambio de iones SCX eluyendo con metanol para separar las impurezas. El producto se recuperó eluyendo con una disolución acuosa de amoníaco 0,880 al 15% en metanol. El disolvente se separó y el residuo se disolvió en metanol y se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M). El disolvente se separó y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título (E12) (40 mg, 16%).

$\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>OD) 1,40 (3H, d), 2,96 (1H, t), 3,19 (1H, m), 3,51 (2H, m), 3,69 (1H, m), 3,95 (2H, d), 7,46 (1H, d), 7,62-7,70 (4H, m), 7,81 (1H, d), 8,09 (2H, d), 8,99 (1H, d), 9,22 (1H, d);

45 Espectro de masas: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 367; encontrado 368 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 13****Hidrocloreto de (S)-8-(3-Metil)-piperazin-1-il-3-fenilsulfonilquinolina (E13)**

Preparado a partir de (S)-(+)-2-metilpiperazina en lugar de (R)-(-)-2-metilpiperazina usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 12 (E12) dando el compuesto del título (E13) (77 mg, 37%) como un sólido amarillo;

$\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>OD) 1,40 (3H, d), 2,96 (1H, t), 3,19 (1H, m), 3,51 (2H, m), 3,69 (1H, m), 3,95 (2H, d), 7,46 (1H, d), 7,62-7, 70 (4H, m), 7,81 (1H, d), 8,09 (2H, d), 8,99 (1H, d), 9,22 (1H, d);

$\delta$  (62,9 MHz, (CD<sub>3</sub>OD) C 16,7 (CH<sub>3</sub>), 45,1 (CH<sub>2</sub>), 48,4 (CH<sub>2</sub>), 53,3 (CH), 56,8 (CH<sub>2</sub>), 122,5 (CH), 125,8 (CH), 129,4 (2 x HC), 130,0 (C), 130,6 (CH), 131,3 (2 x CH), 135,6 (CH), 137,0 (C), 140 (CH), 142,7 (C), 144,5 (C), 146,4 (CH), 149,0 (C).

Espectro de masas: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 367; encontrado 368 (MH<sup>+</sup>).

p.f. 266-269°C con descomposición (cristalizado en IPA).

**Ejemplo 14****Hidrocloreto de 8-homopiperazin-1-il-3-fenilsulfonilquinolina (E14)**

Se suspendió 8-(4-t-butoxicarbonil)homopiperazin-1-il-3-fenilsulfonilquinolina (D9) en una mezcla de dioxano (2 mL) y ácido clorhídrico 4 M (2 mL) y se agitó a 80°C durante 1 h para formar una disolución homogénea. Los disolventes se separaron y el residuo se disolvió en metanol y se pasó por una columna de intercambio de iones eluyendo con metanol. El producto se recuperó mediante elución adicional con amoníaco acuoso 0,880 al 15% en metanol. Los disolventes se separaron y el residuo se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M). Los disolventes se separaron y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título (E14) (20 mg, 10%);

$\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>OD) 2,31 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,74 (4H, m), 7,40 (1H, d), 7,60-7, 70 (5H, m), 8,08 (2H, m), 8,94 (1H, d), 9,18 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 367; encontrado 368 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 15****Hidrocloreto de 8-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-3-fenilsulfonil-quinolina (E15)**

Se preparó el éster de *terc*-butilo del ácido (S)-3-metil-4-(3-fenilsulfonil)-quinolin-8-il)-piperazin-1-carboxílico según el procedimiento descrito en la descripción 7 (D7) reemplazando el éster de *terc*-butilo del ácido piperazin-1-carboxílico por el éster de *terc*-butilo del ácido (S)-3-metil-piperazin-1-carboxílico. Este material se trató a continuación en las condiciones descritas en el ejemplo 2 (procedimiento alternativo) para dar el compuesto del título (E15);

$\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>OD) 0,92 (3H, d), 3,25 (1H, m), 3,43 (3H, m), 3,57 (2H, m), 4,09 (1H, s ancho), 7,64 (2H, t), 7,71 (1H, t), 7,90 (1H, t), 7,98 (1H, d), 8,14 (3H, m), 9,38 (1H, s), 9,39 (1H, s);

Espectro de masas: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 367; encontrado 368 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 16****3-Fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E16), (forma base libre de E2)**

Se cargó un matraz de tres bocas de 100 mL con Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (174 mg, 0,19 mmol, 0,03 eq.), 8-yodo-3-fenilsulfonil-quinolina (D6) (2,5 g, 6,33 mmol), 1,1'-bis-difenilfosferroceno (316 mg, 0,57 mmol), *terc*-butóxido de sodio (851 mg, 8,86 mmol, 1,4 eq.) y piperazina (2,72 g, 31,6 mmol, 5 eq.). El matraz se evacuó y se llenó con nitrógeno 4 veces y a continuación se añadió 1,4-dioxano anhidro (17,5 mL, 7 vol.). La mezcla se agitó y se calentó a 40°C durante 16,5 h.

Se permitió que la disolución oscura se enfriara a temperatura ambiente, se añadió diclorometano (12,5 mL) y la disolución se lavó con H<sub>2</sub>O (12,5 mL). El lavado acuoso se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 5 M (2 x 12,5 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron con diclorometano (2,5 mL), y a continuación se transfirieron a un matraz cónico, se añadió diclorometano (12,5 mL) y el frasco se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 10 M (13 mL) mientras se agitaba, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron. La capa orgánica inferior se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (7,5 mL), las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida hasta ~5 mL. Se añadió isooctano (2,5 mL) a la disolución oscura lo que dio lugar a cristalización, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y a continuación se añadió isooctano (22,5 mL) en 5 min. La mezcla se envejeció a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de enfriarse en un baño de

hielo/agua durante 30 min, la mezcla se filtró y la torta se lavó con isooctano (5 mL). La torta se secó a presión reducida para dar el compuesto del título E16; rendimiento 1,67 g, 75%.

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,6 (1H, s ancho), 3,18 (4H, m), 3,34 (4H, m), 7,27 (1H, m), 7,49-7,60 (5H, m), 8,01 (2H, dd), 8,75 (1H, d), 9,21 (1H, d).

### 5 Ejemplo 17

#### Hidrocloreto de 8-(4-etil-piperazin-1-il)-3-fenilsulfonilquinolina (E17)

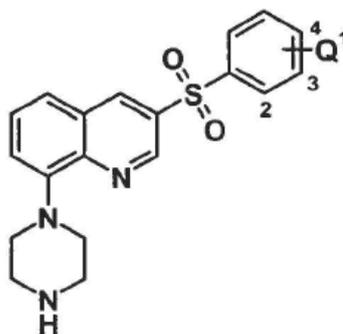
10 Una suspensión de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E16) (200 mg, 0,55 mmol) en etanol (4 mL) se trató sucesivamente con ácido acético (100  $\mu$ L), acetaldehído (100 mg, 2,3 mmol) y cianoborohidruro enlazado a una resina Amberlyst (~3 mmol/g, 0,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se filtró, y el filtrado se absorbió sobre un cartucho SCX. Éste se lavó con etanol y a continuación se eluyó con una disolución de amoníaco al 3% en metanol acuoso al 7%. La disolución se evaporó y el residuo se sometió a purificación por cromatografía súbita sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano – metanol – NH<sub>3</sub> acuoso) para dar una disolución de la base libre del compuesto del título. Ésta se evaporó y se trató con HCl 1M en éter y luego se recristalizó en isopropanol para dar el compuesto del título (E17) como un sólido amarillo.

15  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,54 (3H, t), 3,22 (2H, q), 3,27-3,91 (8H, m), 7,23-7,70 (6H, m), 8,03 (2H, d), 8,80 (1H, s), 9,22 (1H, s), 12,5 (1H, s ancho);

Espectro de masas: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S requiere 381; encontrado 382 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplos 18-22 (E18-22)

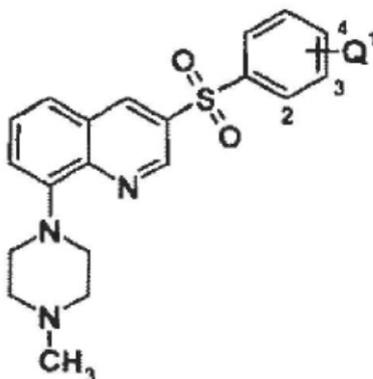
20 Los ejemplos 18-22 se prepararon usando el método descrito para el ejemplo 16 a partir del compuesto 3-arilsulfonil-8-yodoquinolina sustituido apropiado (derivado del tiol apropiado, tabulado a continuación, usando los procedimientos generales 1 ó 2) en lugar de 3-fenilsulfonil-8-yodoquinolina (D6).



Ejemplo	Q <sup>1</sup>	Procedimiento general	Tiol de partida	M+H <sup>+</sup>
18	2-Me	1	2-Metil-bencenotiol	368
19	2-OMe	1	2-Metoxi-bencenotiol	384
20	4-Me	1	4-Metil-bencenotiol	368
21	4-F	2	4-Fluoro-bencenotiol	372
22	2-CF <sub>3</sub>	2	2-Trifluorometil-bencenotiol	

#### Ejemplos 23-31 (E23-31)

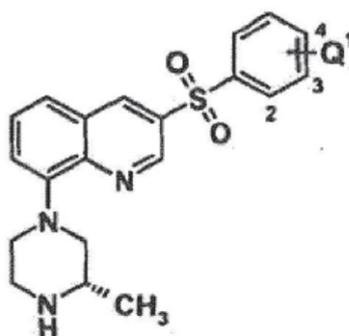
25 Los ejemplos 23-31 se prepararon usando el método descrito para el ejemplo 1 (procedimiento alternativo 3) a partir del compuesto 3-arilsulfonil-8-yodoquinolina sustituido apropiado (derivado del tiol apropiado, tabulado a continuación, usando los procedimientos generales 1 ó 2) en lugar de 3-fenilsulfonil-8-yodoquinolina (D6).



Ejemplo	Q <sup>1</sup>	Procedimiento general	Tiol de partida	M+H <sup>+</sup>
23	2-Me	1	2-Metil-benzenotiol	382
24	2-OMe	1	2-Metoxi-benzenotiol	398
25	4-Me	1	4-Metil-benzenotiol	382
26	4-F	2	4-Fluoro-benzenotiol	386
27	3-F	2	3-Fluoro-benzenotiol	386
28	2-F	2	2-Fluoro-benzenotiol	386
29	4-Cl	2	4-Cloro-benzenotiol	402, 404
30	3-Cl	1	3-Cloro-benzenotiol	
31	2-CF <sub>3</sub>	2	2-Trifluorometil-benzenotiol	

#### Ejemplos 32-40 (E32-40)

5 Los ejemplos 32-40 se prepararon usando el método descrito para el ejemplo 13, usando el compuesto 3-arylsulfonyl-8-yodoquinolina sustituido apropiado (derivado del tiol apropiado, tabulado a continuación, usando los procedimientos generales 1 ó 2) en lugar de 3-fenilsulfonyl-8-yodoquinolina (D6).

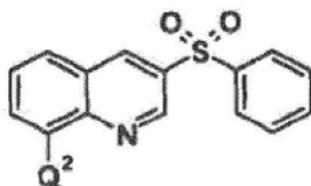


Ejemplo	Q <sup>1</sup>	Procedimiento general	Tiol de partida	M+H <sup>+</sup>
32	2-Me	1	2-Metil-benzenotiol	382
33	2-OMe	1	2-Metoxi-benzenotiol	398
34	4-Me	1	4-Metil-benzenotiol	382

<b>35</b>	4-F	2	4-Fluoro-bencenotiol	386
<b>36</b>	3-F	2	3-Fluoro-bencenotiol	386
<b>37</b>	2-F	2	2-Fluoro-bencenotiol	
<b>38</b>	4-Cl	2	4-Cloro-bencenotiol	
<b>39</b>	3-Cl	1	3-Cloro-bencenotiol	402, 404
<b>40</b>	2-CF <sub>3</sub>	2	2-Trifluorometil-bencenotiol	

**Ejemplos 41-44 (E41-44)**

Los ejemplos 41-44 se prepararon usando los métodos descritos para los ejemplos 16 ó 15 usando las aminas tabuladas en lugar de piperazina o 2-(S)-metilpiperazina, respectivamente.

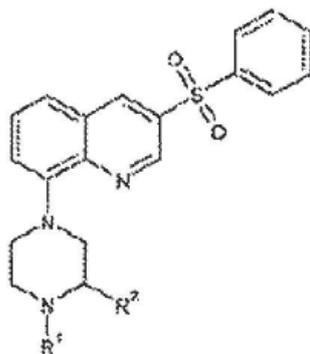


5

Ejemplo	Q <sup>1</sup>	Procedimiento análogo al	Tiol de partida	M+H <sup>+</sup>
41		Ejemplo 15		368
42	 Racémico	Ejemplo 16		382
43		Ejemplo 16		
44		Ejemplo 16		394

**Ejemplos 45-49 (E45-49)**

Los ejemplos 45-49 se prepararon usando el método descrito para el ejemplo 17 usando las aminas y los compuestos carbonílicos tabulados a continuación en lugar de acetaldehído.



Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Amina	Aldehído/cetona	M+H <sup>+</sup>
45	iPr	H	E2	Acetona	396
46	iBu	H	E2	Isobutiraldehído	410
47	2,2-dimetilpropil	H	E2	2,2-Dimetilpropionaldehído	424
48	Me	(R)-Me	E12	Formaldehído al 37% en agua Metanol	382
49	Me	(S)-Me	E13	Formaldehído al 37% en agua Metanol	382

### Ejemplo 50

#### Hidrocloreto de 3-fenilsulfonil 8-({1S, 4S}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)quinolina (E50)

5 Se suspendieron en dioxano seco (2 mL) desgasificado 3-sulfonil-8-yodo-quinolina (D6) (200 mg, 0,48 mmol), éster de *tert*-butilo del ácido (1S, 4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (95 mg, 0,48 mmol), *tert*-butóxido de sodio (65 mg, 0,68 mmol), tetrakis(dibencilideno acetona) dipaladio (88 mg, 0,1 mmol) y 1,1'-difeniilfosfina ferroceno (161 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de argón a 40°C durante 16 horas. El disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexano para dar el éster de *tert*-butilo del ácido (1S, 4S)-5-(3-bencenosulfonil-quinolin-8-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico con un rendimiento de 70%. Este material (160 mg) se trató con ácido clorhídrico 4M (1 mL) y dioxano (1 mL) con agitación a 80°C durante 330 min. El disolvente se separó para dar el compuesto del título (E50) como un sólido amarillo;

15  $\delta_H$  (MeOD-*d*<sub>4</sub>) 1,96 (1H, d), 2,16 (1H, d), 3,37 (2H, m), 3,69 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,41 (1H, s), 5,17 (1H, s), 7,06 (1H, dd), 7,53-7,98 (4H, m), 8,08 (1H, m), 8,88 (1H, d), 9,08 (1H, d), 9,00 (1H, d), 9,55 (1H, s ancho);

Espectro de masas: [M+1]<sup>+</sup> 366 (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S).

### Ejemplo 51

#### Cristalización de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma I)

20 Se disolvió 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E16) (0,1 g) en acetato de etilo (1,7 mL) con calentamiento. Tras enfriar, el producto cristalizó como agujas. Se dejó evaporar el disolvente para dar el compuesto del título con una recuperación cuantitativa. Punto de fusión 158°C.

Datos de caracterización registrados para el ejemplo 51:

25 El espectro infrarrojo del producto sólido se registró usando un espectrómetro FTIR Nicolet Avatar 360 equipado con un accesorio ATR universal. El espectro FTIR (Figura 1) muestra bandas a: 2945, 2819, 1606, 1590, 1566, 1487, 1469, 1447, 1380, 1323, 1283, 1247, 1164, 1138, 1126, 1107, 1095, 1083, 1056, 1026, 997, 964, 949, 919, 906, 879, 859, 824, 785, 761, 723, 705 cm<sup>-1</sup>.

El espectro FT-Raman se adquirió usando un espectrómetro E.S.P. ThermNicolet 960. La excitación a 1064 nm se

proporcionó mediante un láser de Nd:YVO<sub>4</sub> con una potencia de 400 mW en la posición de la muestra. Se registraron 1200 barridos con una resolución de 4 cm<sup>-1</sup>. El espectro FT-Raman (Figura 2) muestra bandas a 215, 252, 293, 304, 315, 338, 556, 705, 858, 997, 1025, 1098, 1154, 1363, 1382, 1397, 1566, 1584, 1606 y 3059 cm<sup>-1</sup>.

- 5 El patrón del difractograma de rayos X del producto en polvo (Figura 3) se registró usando las siguientes condiciones de adquisición: el material sin moler se empaquetó en copas de Si llenas hasta los bordes. Los patrones del polvo se obtuvieron usando un difractómetro de Rayos X para polvos Bruker D8 Advance configurado con un ánodo de Cu (40 kV, 40 mA), rendija de divergencia variable, rendijas Soller primaria y secundaria, y un detector sensible a la posición. Los datos se adquirieron en el intervalo de 2-40 grados 2-theta usando un tamaño de paso de 0,0145 grados 2-theta (1 s por paso). Durante la recogida de datos las muestras se hicieron girar. Los ángulos XRPD
- 10 2 característicos son 6,84, 8,61, 10,47, 13,01, 15,11, 15,50, 16,24, 16,63, 17,20, 18,00, 19,65, 21,07, 21,66, 22,20, 22,62, 23,99, 25,61, 26,12, 26,76, 27,96, 28,86, 29,64, 30,26, 30,85, 31,31, 32,60, 33,08, 33,70, 34,35, 35,65, 36,85, 38,05 y 38,46°.

### Ejemplo 52

#### Cristalización de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma II)

- 15 Se disolvió 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (E16) (0,5 g) en isopropanol (5 mL) con calentamiento. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante toda la noche antes de enfriar en un baño de hielo-agua durante 15 min. El producto se recogió por filtración, y se secó a vacío a 50°C para dar el compuesto del título, 371 mg, 74%. Punto de fusión 164°C.

Datos de caracterización registrados para el ejemplo 52:

- 20 El espectro infrarrojo se registró usando un espectrómetro FTIR Nicolet Avatar 360 equipado con un accesorio ATR universal. El espectro FTIR (Figura 4) muestra bandas a: 3335, 2939, 2812, 1585, 1564, 1485, 1470, 1443, 1382, 1361, 1322, 1310, 1250, 1232, 1179, 1158, 1129, 1107, 1093, 1061, 1022, 1000, 950, 914, 862, 813, 774, 760, 727 cm<sup>-1</sup>.

- 25 El espectro FT-Raman de una muestra en un tubo de vidrio se adquirió usando un espectrómetro E.S.P. ThermNicolet 960. La excitación a 1064 nm se proporcionó mediante un láser de Nd:YVO<sub>4</sub> con una potencia de 400 mW en la posición de la muestra. Se registraron 1200 barridos con una resolución de 4 cm<sup>-1</sup>. El espectro FT-Raman (Figura 5) muestra bandas a 216, 252, 288, 617, 701, 726, 863, 1000, 1026, 1078, 1153, 1197, 1339, 1360, 1381, 1396, 1445, 1564, 1584 y 3052 cm<sup>-1</sup>.

- 30 El patrón del difractograma de rayos X del polvo (Figura 6) se registró usando las siguientes condiciones de adquisición: el material sin moler se empaquetó en copas de Si llenas hasta los bordes. Los patrones del polvo se obtuvieron usando un difractómetro de Rayos X para polvos Bruker D8 Advance configurado con un ánodo de Cu (40 kV, 40 mA), rendija de divergencia variable, rendijas Soller primaria y secundaria, y un detector sensible a la posición. Los datos se adquirieron en el intervalo de 2-40 grados 2-theta usando un tamaño de paso de 0,0145 grados 2-theta (1 s por paso). Durante la recogida de datos las muestras se hicieron girar. Los ángulos XRPD
- 35 2 característicos son 9,30, 9,95, 10,99, 13,40, 14,63, 15,03, 16,04, 16,47, 17,93, 18,19, 18,73, 19,17, 20,69, 21,49, 22,12, 23,55, 24,59, 25,27, 27,03, 28,22, 28,61, 29,48, 29,81, 30,70, 32,05, 33,32, 33,95, 34,39, 34,90, 35,77, 36,25, 36,80, 37,60, 38,19, 38,70 y 39,26°.

#### Datos farmacológicos

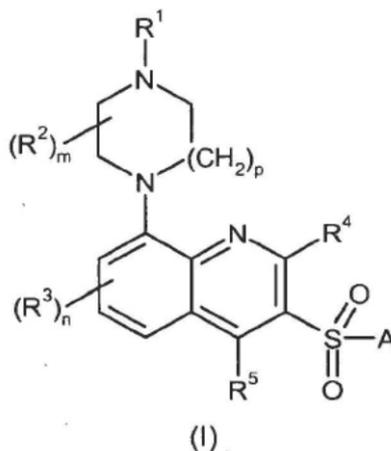
- 40 Los compuestos se pueden ensayar siguiendo los procedimientos perfilados en el documento WO 98/27081. Se ensayaron los compuestos de los Ejemplos E1-E14, E16-21, 23-29, 32-36 y 39, y mostraron buena afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub>, teniendo valores de pKi > 8,0 para los receptores 5-HT<sub>6</sub> clonados de seres humanos. También se ensayaron los compuestos de los ejemplos E15 y E41-42 y mostraron buena afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub>, teniendo valores de pKi > 7,5 para los receptores 5-HT<sub>6</sub> clonados de seres humanos.

#### Breve descripción de los dibujos

- 45 La Figura 1 muestra el espectro infrarrojo obtenido para la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma I).  
La Figura 2 muestra el espectro Raman obtenido para la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma I).  
La Figura 3 muestra el difractograma de rayos X en polvo obtenido para la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma I).  
La Figura 4 muestra el espectro infrarrojo obtenido para la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma II).
- 50 La Figura 5 muestra el espectro Raman obtenido para la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma II).  
La Figura 6 muestra el difractograma de rayos X en polvo obtenido para la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma II).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



5 en la que:

$R^1$  y  $R^2$  representan independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo de  $C_{1-6}$  o  $R^1$  está unido a  $R^2$  para formar un grupo  $(CH_2)_2$ ,  $(CH_2)_3$  o  $(CH_2)_4$ ;

$R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano,  $-CF_3$ ,  $-CF_3O$ , alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , alcanilo de  $C_{1-6}$  o un grupo  $-CONR^6R^7$ ;

10  $R^6$  y  $R^7$  representan independientemente hidrógeno o un alquilo de  $C_{1-6}$  o juntos pueden estar condensados para formar un anillo aromático de 5 a 7 miembros o heterociclo no aromático opcionalmente interrumpido por un átomo de O o de S;

m representa un número entero de 1 a 4, tal que cuando m es un número entero mayor que 1, dos grupos  $R^2$  pueden estar unidos en su lugar para formar un grupo  $(CH_2)_2$ ,  $(CH_2)_3$  o  $(CH_2)_4$ ;

15 n representa un número entero de 1 a 3;

p representa 1 ó 2;

A representa un grupo  $-Ar^1$  o  $-Ar^2Ar^3$ ;

20  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  y  $Ar^3$  representan independientemente un grupo arilo o un grupo heteroarilo, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo de  $C_{1-6}$ , trifluorometanosulfonilo, pentafluoroetilo, alcoxi de  $C_{1-6}$ , arilo-alcoxi de  $C_{1-6}$ , alquilo de  $C_{1-6}$ -tio, alcoxi de  $C_{1-6}$ -alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ -alcoxi de  $C_{1-6}$ , alcanilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ -carbonilo, alquilo de  $C_{1-6}$ -sulfonilo, alquilo de  $C_{1-6}$ -sulfino, alquilo de  $C_{1-6}$ -sulfonilo, alquilo de  $C_{1-6}$ -sulfonilo-alquilo de  $C_{1-6}$ , arilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo-alquilo de  $C_{1-6}$ , alquilo de  $C_{1-6}$ -sulfonamido, alquilo de  $C_{1-6}$ -amido, alquilo de  $C_{1-6}$ -sulfonamido-alquilo de  $C_{1-6}$ , alquilo de  $C_{1-6}$ -amido-alquilo de  $C_{1-6}$ , arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamido-alquilo de  $C_{1-6}$ , arilcarboxamido-alquilo de  $C_{1-6}$ , aroilo, aroilo-alquilo de  $C_{1-6}$ , arilo-alcanilo de  $C_{1-6}$ , o un grupo  $CONR^8R^9$  o  $SO_2NR^8R^9$ , en los que  $R^8$  y  $R^9$  representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ , o se pueden condensar conjuntamente para formar un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente interrumpido por un átomo de O o de S;

o sus solvatos.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  representa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo ó 2,2-dimetilpropilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 2, en el que  $R^1$  representa hidrógeno.

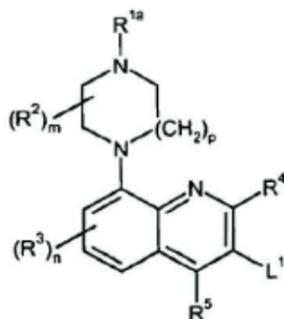
35 4. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^2$  representa hidrógeno, metilo o está unido a  $R^1$  para formar un grupo  $(CH_2)_3$ .

5. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, en el que R<sup>2</sup> representa hidrógeno.
6. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo o halógeno.
7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, en el que R<sup>3</sup> representa hidrógeno.
- 5 8. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente hidrógeno o metilo.
9. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan ambos hidrógeno.
10. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que n representa 1.
- 10 11. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que m y p representan independientemente 1 ó 2.
12. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, en el que m y p representan ambos 1.
13. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que A representa un grupo -Ar<sup>1</sup>.
- 15 14. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, en el que Ar<sup>1</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo o trifluorometoxi.
15. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, el cual es:
- 8-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-fenilsulfonilquinolina;
- 3-(2-Cloro)fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina;
- 3-(3-Cloro)fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina;
- 20 3-(2-Fluoro)fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina;
- 3-(4-Cloro)fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina;
- 3-(3-Fluoro)fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina;
- 3-(4-Bromo-2-trifluorometoxi)fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina;
- 8-Piperazin-1-il-3-(3-trifluorometil)fenilsulfonilquinolina;
- 25 7-Cloro-3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina;
- 6-Metil-3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina;
- (R)-8-(3-Metil)piperazin-1-il-3-fenilsulfonilquinolina;
- (S)-8-(3-Metil)piperazin-1-il-3-fenilsulfonilquinolina;
- 8-Homopiperazin-1-il-3-fenilsulfonilquinolina;
- 30 8-((S)-2-Metil-piperazin-1-il)-3-fenilsulfonilquinolina;
- 8-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-fenilsulfonilquinolina;
- 8-Piperazin-1-il-3-(tolueno-2-sulfonil)quinolina;
- 3-(2-Metoxi-bencenosulfonil)-8-piperazin-1-il-quinolina;
- 8-Piperazin-1-il-3-(tolueno-4-sulfonil)quinolina;
- 35 3-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-8-piperazin-1-il-quinolina;
- 3-(2-Trifluorometil-bencenosulfonil)-8-piperazin-1-il-quinolina;
- 8-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-(tolueno-2-sulfonil)quinolina;
- 3-(2-Metoxi-bencenosulfonil)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina;
- 8-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-(tolueno-4-sulfonil)quinolina;

- 3-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 5 3-(3-Cloro-bencenosulfonil)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-(2-Trifluorometil-bencenosulfonil)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 8-((S)-3-Metil-piperazin-1-il)-3-(tolueno-2-sulfonil)-quinolina;  
 3-(2-Metoxi-bencenosulfonil)-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 8-((S)-3-Metil-piperazin-1-il)-3-(tolueno-4-sulfonil)-quinolina;  
 10 3-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-(3-Cloro-bencenosulfonil)-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 15 3-(3-trifluoro-bencenosulfonil)-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-Bencenosulfonil-8-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-Bencenosulfonil-8-((2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina racemato;  
 3-Bencenosulfonil-8-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-Bencenosulfonil-8-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-quinolina racemato;  
 20 3-Bencenosulfonil-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-Bencenosulfonil-8-(4-isobutil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-Bencenosulfonil-8-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-quinolina;  
 3-Bencenosulfonil-8-((R)-3,4-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 3-Bencenosulfonil-8-((S)-3,4-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina;  
 25 3-Fenilsulfonil 8-({1S, 4S} 2,5-diazabicycloheptan-2-il)quinolina;  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

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

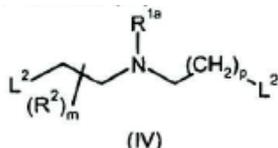


(II)

en la que  $R^{1a}$  es  $R^1$  según la reivindicación 1 ó un grupo N-protector,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , m, n y p son como se definieron en la reivindicación 1 y  $L^1$  es un grupo saliente;

5 con un compuesto de fórmula A-SO<sub>2</sub>H (o A-SH seguido por una etapa de oxidación subsiguiente), en la que A es como se definió en la reivindicación 1, y seguidamente, cuando sea necesario, separar un grupo N-protector  $R^{1a}$ ; o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

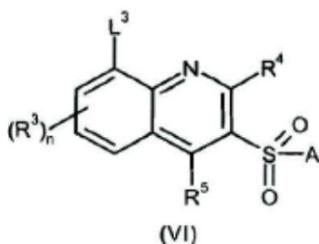


con un compuesto de fórmula (V)

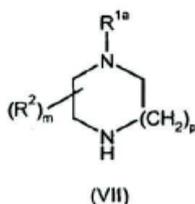


10 en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A, m, n y p son como se definieron en la reivindicación 1 y  $R^{1a}$  es  $R^1$  según la reivindicación 1 o un grupo N-protector, y  $L^2$  representa un grupo saliente adecuado, y seguidamente, cuando sea necesario, separar el grupo N-protector  $R^{1a}$ ; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



15 con un compuesto de fórmula (VII)



en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A, m, n y p son como se definieron en la reivindicación 1 y  $R^{1a}$  es  $R^1$  según la reivindicación 1 o un grupo N-protector, y  $L^3$  representa un grupo saliente adecuado, y seguidamente, cuando sea necesario, separar el grupo N-protector  $R^{1a}$ ; o

20 (d) desproteger un compuesto de fórmula (I) que está protegido; y seguida y opcionalmente

(e) interconversión en otro compuesto de fórmula (I) y/o formación de una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para usar en terapia.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para usar en el tratamiento de la

- ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos obsesivos compulsivos, migraña, trastornos cognitivos de la memoria, enfermedad de Parkinson, ADHD (trastorno de falta de atención/síndrome de hiperactividad), trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, ataques de pánico, abstinencia del abuso de drogas, esquizofrenia, apoplejía, trastornos asociados con el traumatismo espinal y/o las lesiones de cabeza, síndrome del intestino irritable u obesidad.
- 5
20. Un compuesto según la reivindicación 19, en el que el trastorno cognitivo de la memoria se selecciona de la enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo leve.
21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para usar en el tratamiento de la depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad, ADHD, obesidad, deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, deficiencias cognitivas en la esquizofrenia y apoplejía.
- 10
22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
23. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos obsesivos compulsivos, migraña, trastornos cognitivos de la memoria, enfermedad de Parkinson, ADHD (trastorno de falta de atención/síndrome de hiperactividad), trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, ataques de pánico, abstinencia del abuso de drogas, esquizofrenia, apoplejía, trastornos asociados con el traumatismo espinal y/o las lesiones de cabeza, síndrome del intestino irritable u obesidad.
- 15
24. Uso según la reivindicación 23, en el que el trastorno cognitivo de la memoria se selecciona de la enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo leve.
- 20
25. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad, ADHD, obesidad, deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, deficiencias cognitivas en la esquizofrenia y apoplejía.
- 25
26. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer.
- 30
27. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la fabricación de un medicamento para promover el crecimiento neuronal dentro del sistema nervioso central de un mamífero.

Figura 1. Espectro infrarrojo de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma I)

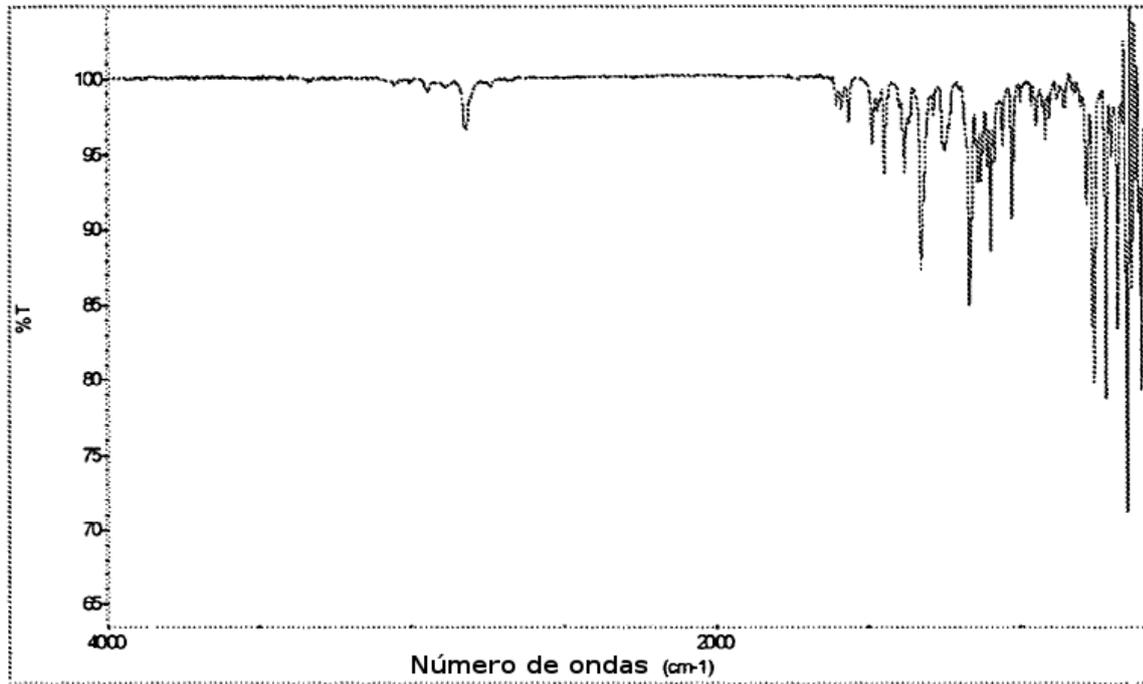


Figura 2. Espectro Raman de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma I)

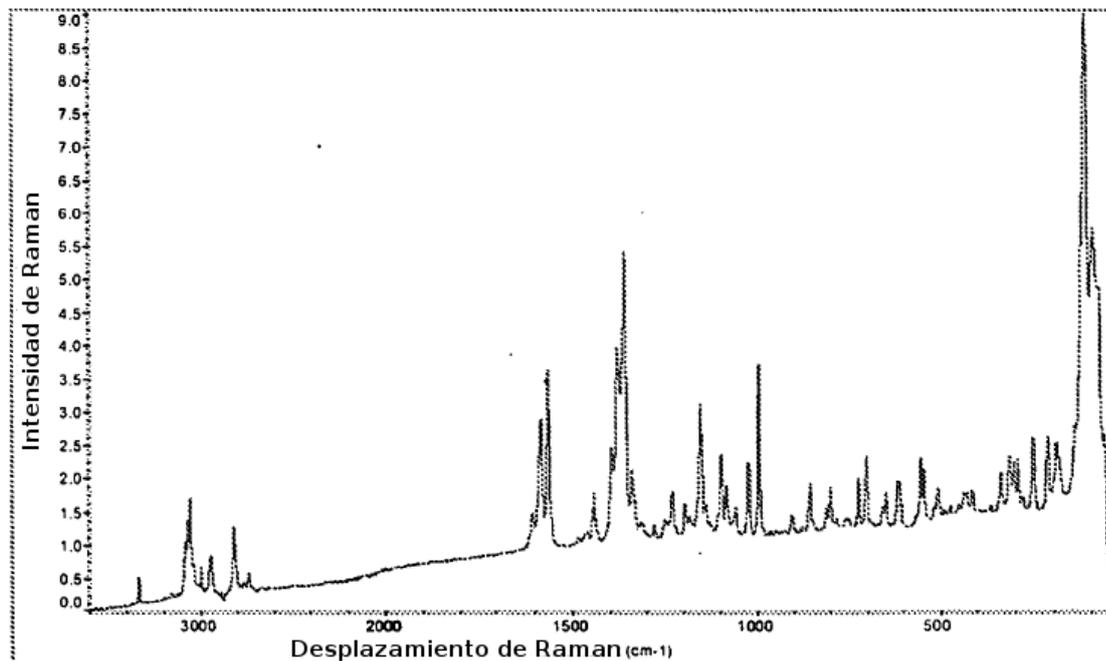


Figura 3. Difractograma de Rayos X en polvo de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma I)

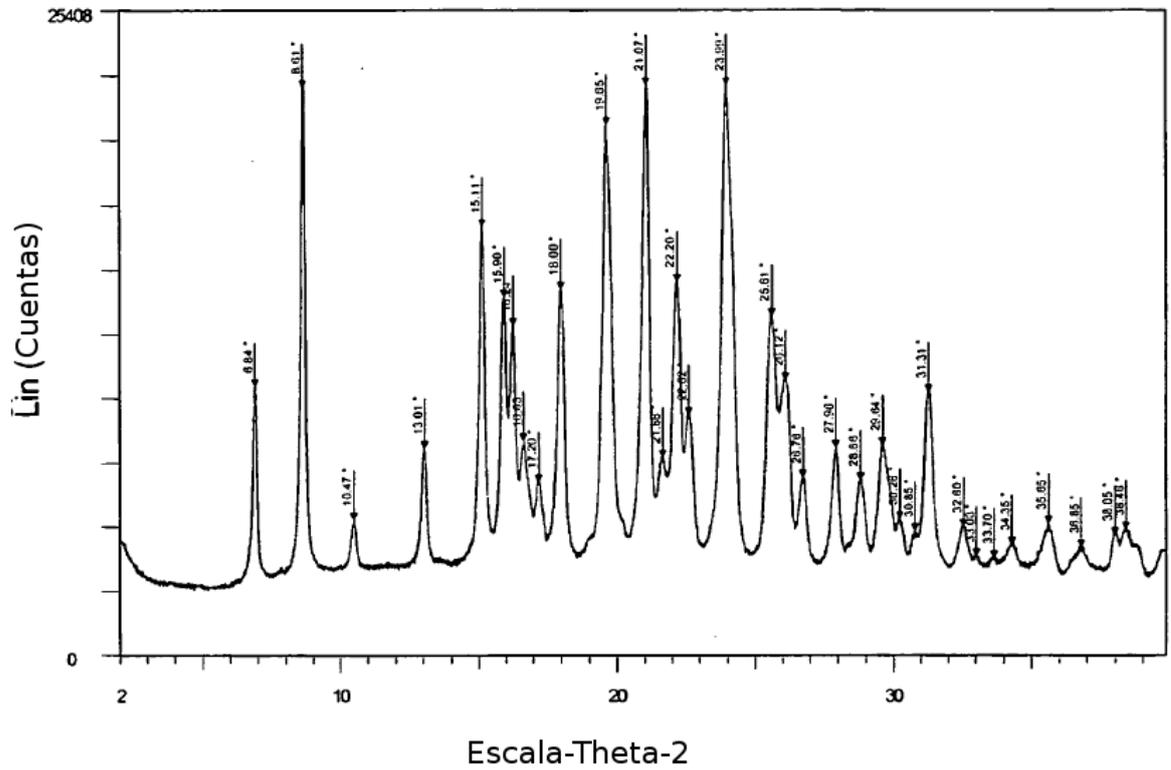


Figura 4. Espectro infrarrojo de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma II)

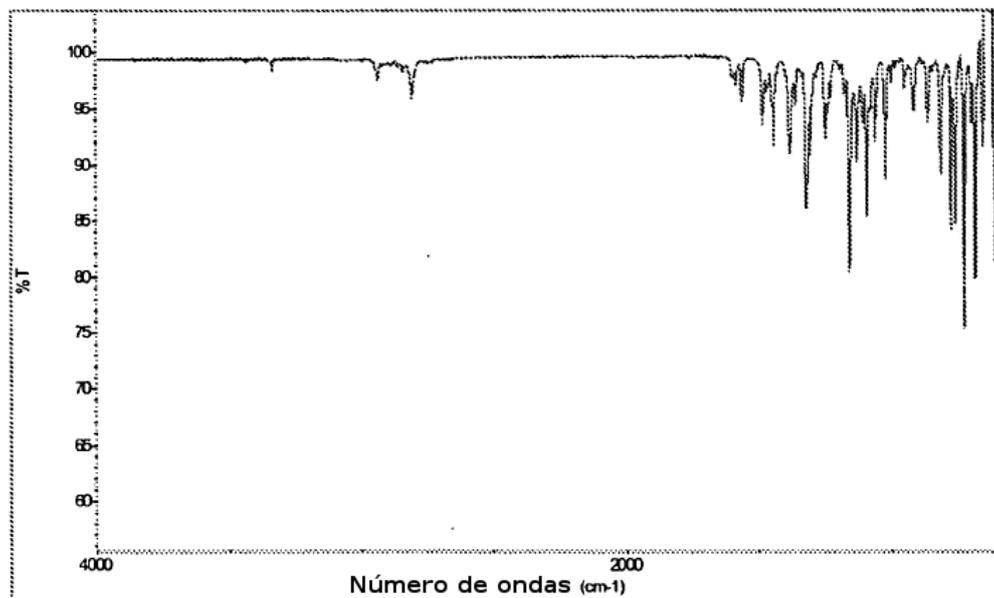


Figura 5. Espectro Raman de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma II)

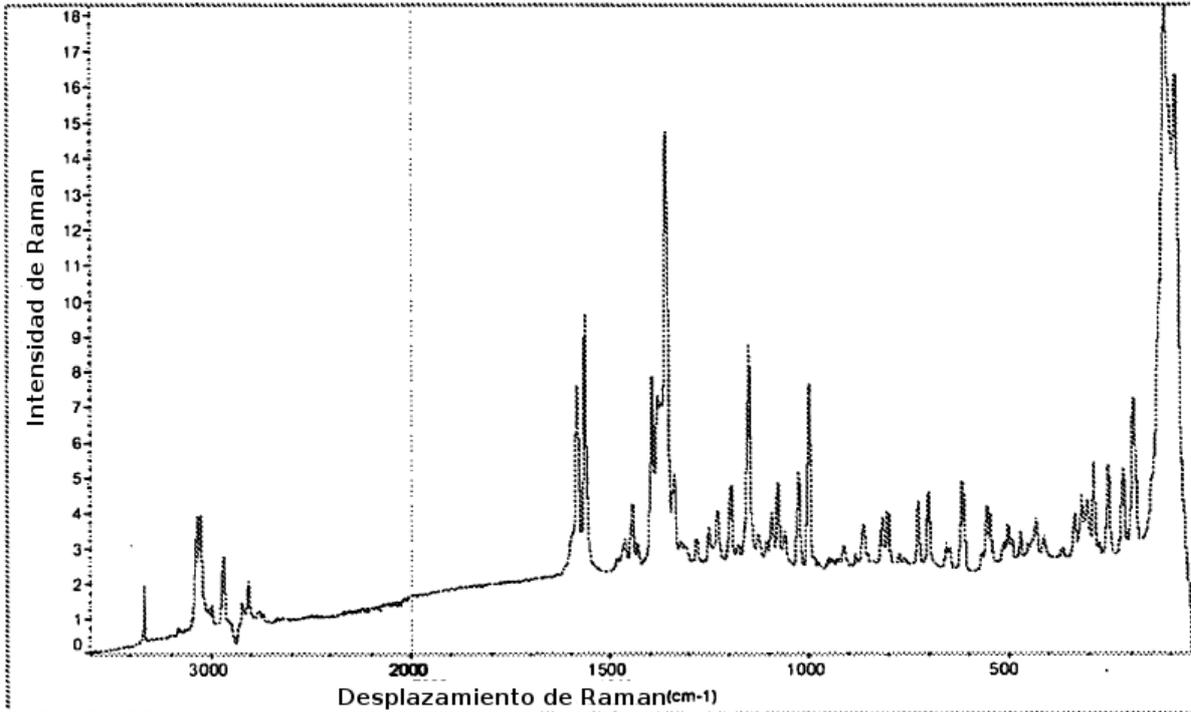


Figura 6. Difractograma de Rayos X en polvo para la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma II)

