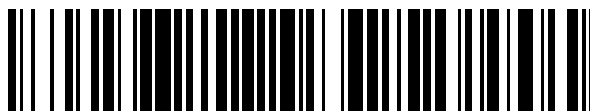


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 694**

51 Int. Cl.:  
**C07D 235/22** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09752080 .3**  
96 Fecha de presentación: **10.11.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2285784**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2011**

54 Título: **2-Metil-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol como ligando de 5-hidroxitriptamina-6**

30 Prioridad:  
**11.11.2008 US 113296 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.10.2012**

73 Titular/es:  
**WYETH LLC (100.0%)**  
**Patent Law Department Five Giralda Farms**  
**Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:  
**HAYDAR, SIMON N.;**  
**ANDRAE, PATRICK M.;**  
**YUN, HEEDONG y**  
**ROBICHAUD, ALBERT J.**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 389 694 T3

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

## DESCRIPCIÓN

2-Metil-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol como ligando de 5-hidroxitriptamina-6

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de 2-metil-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol, a procedimientos para su preparación, a su uso para la modulación de actividad de 5-HT<sub>8</sub> y a procedimientos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).

**Antecedentes de la invención**

Los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) (5-HT) desempeñan una función crítica en muchas funciones fisiológicas y de comportamiento en seres humanos y animales. Estas funciones son mediadas por diversos receptores de 5-HT distribuidos por todo el cuerpo. Ahora hay aproximadamente quince subtipos de receptores de 5-HT humana diferentes que se han clonado, muchos con funciones bien definidas en seres humanos. Un subtipo de receptor de 5-HT recientemente identificado es el receptor de 5-HT<sub>6</sub>, clonado por primera vez en 1993 a partir de tejido de rata (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W. *Molecular Pharmacology* 1993, 43, 320-327) y posteriormente a partir de tejido humano (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R. *Journal of Neurochemistry* 1996, 66, 47-56). El receptor es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) acoplado positivamente a adenilato ciclasa (Ruat, M., Traiffort, E., Arrang, J.-M., Tardivel-Lacombe, L., Diaz, L., Leurs, R., y Schwartz, J.-C., *Biochemical Biophysical Research Communications* 1993, 193, 268-276). El receptor se encuentra casi exclusivamente en las áreas del sistema nervioso central (SNC) tanto en rata como en ser humano. Estudios de hibridación *in situ* del

receptor de 5-HT<sub>6</sub> en cerebro de rata usando ARNm indican localización principal en las áreas de proyección de 5-HT que incluyen núcleo estriado, núcleo accumbens, bulbo olfatorio y formación hipocámpica (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M. *Neuroscience* 1995, 64, 1105-1111).

receptor de 5-HT<sub>6</sub> en cerebro de rata usando ARNm indican localización principal en las áreas de proyección de 5-HT que incluyen núcleo estriado, núcleo accumbens, bulbo olfatorio y formación hipocámpica (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M. *Neuroscience* 1995, 64, 1105-1111).

Hay muchos usos terapéuticos posibles para ligandos de 5-HT<sub>6</sub> en seres humanos basándose en efectos directos y en indicaciones de estudios científicos disponibles. Estos estudios incluyen la localización del receptor, la afinidad de ligandos con actividad *in vivo* conocida y diversos estudios animales realizados hasta la fecha.

Un posible uso terapéutico de los moduladores de la función de receptores de 5-HT<sub>6</sub> está en el potenciamiento de la cognición y la memoria en enfermedades humanas tales como Alzheimer. Los altos niveles de receptor encontrados en estructuras importantes en el prosencéfalo, que incluye el núcleo caudado/putamen, hipocampo, núcleo accumbens y corteza sugieren una función para el receptor en la memoria y la cognición ya que se sabe que estas áreas desempeñan una función vital en la memoria (Gerard, C.; Martres, M.-P.; Lefevre, K.; Miquel, M.C.; Verge, D.; Lanfurney, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S. *Brain Research*, 1997, 746, 207-219). La capacidad de ligandos de receptores de 5-HT<sub>6</sub> conocidos para potenciar la transmisión colinérgica también soportó el posible uso de la cognición (Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. *British Journal of Pharmacology*, 1999, 126(7), 1537-1542). Los estudios han encontrado que un antagonista selectivo de 5-HT<sub>6</sub> conocido inhibió significativamente los niveles de glutamato y aspartato en la corteza frontal sin elevar los niveles de noradrenalina, dopamina o 5-HT. Esta elevación selectiva de agentes neuroquímicos que se sabe participa en la memoria y cognición indica una función para los ligandos de 5-HT<sub>6</sub> en la cognición (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130(1), 23-26). Los estudios en animales de la memoria y el aprendizaje con un antagonista de 5-HT<sub>6</sub> selectivo conocido encontraron efectos positivos (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstracts* 2000, 26, 680).

Un posible uso terapéutico relacionado para ligandos de 5-HT<sub>6</sub>, particularmente antagonistas, es el tratamiento de trastornos por déficit de atención (TDA) y trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en tanto niños como adultos. Ernst, M.; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. *Journal of Neuroscience* 1998, 18(15), 5901-5907).

Los ligandos de 5-HT<sub>6</sub> también muestran posibilidades para el tratamiento de esquizofrenia y depresión. Por ejemplo, la clozapina (un antipsicótico clínico eficaz) tiene alta afinidad por el subtipo de receptores de 5-HT<sub>6</sub>. Por tanto, varios antidepresivos clínicos también tienen alta afinidad por el receptor y actúan de antagonistas en este sitio (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology* 2000, 40, 319-334).

El deterioro de la función cognitiva es una característica clave de esquizofrenia, presentando numerosas manifestaciones, que incluyen un defecto fundamental en la capacidad del paciente para manipular información disponible. Weinberger y col. *International Clinical Psychopharmacology*, 1997, 12, 38-40. La magnitud del déficit cognitivo en esquizofrenia es considerable y sigue siendo relativamente estable a pesar de las fluctuaciones en otros síntomas. Ídem. El grado de disfunción también tiene un alto valor predictivo para discapacidad a largo plazo. Ídem.

La buena función cognitiva depende de la capacidad del cerebro para priorizar tareas y para cambiar del procesamiento en paralelo al procesamiento secuencial cuando la carga de procesamiento es excesiva. Ídem. Esto requiere memoria ejecutiva de trabajo. La obtención de imágenes neurológicas y los análisis funcionales sugieren que tal función cognitiva se basa en la actividad prefrontal no alterada. Ídem. Hay pruebas crecientes de que los fármacos antipsicóticos con actividad de bloqueo de 5-hidroxitriptamina (particularmente 5-HT<sub>2a</sub>) producen mejor función cognitiva en pacientes con esquizofrenia que los fármacos con predominantemente actividad de bloqueo de dopamina (D)<sub>2</sub> (neurolépticos convencionales). Ídem. Por consiguiente, la mejora o estabilización de la función cognitiva en pacientes que padecen esquizofrenia mediante la administración de fármacos antipsicóticos con actividad de bloqueo de 5-hidroxitriptamina conducirá idealmente a una mejora de los resultados del paciente.

Las deficiencias neurocognitivas en esquizofrenia se consideran un área separada de la enfermedad que es relativamente independiente de síntomas psicóticos y estrechamente relacionada con el resultado funcional. Estas deficiencias neurocognitivas incluyen memoria de trabajo, atención/vigilia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, velocidad de procesamiento y reconocimiento social (Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, y col. "Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria", *Biol. Psychiatry* 2004; 56:301-307).

Además, estudios recientes *in vivo* en ratas indican que los moduladores de 5-HT<sub>6</sub> pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del movimiento que incluyen epilepsia (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127 Proc. Supplement 131P y Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. *British Journal of Pharmacology* 2000, 130(7), 1606-1612).

En conjunto, los estudios anteriores sugieren fuertemente que los compuestos que son moduladores de los receptores de 5-HT<sub>6</sub>, es decir, ligandos, pueden ser útiles para indicaciones terapéuticas que incluyen: el tratamiento de síntomas asociados a enfermedad de Alzheimer tales como demencia, una deficiencia en la memoria, cognición y aprendizaje; el tratamiento de trastornos de personalidad tales como esquizofrenia; el tratamiento de trastornos del comportamiento, por ejemplo, ansiedad, depresión y trastornos obsesivos-compulsivos; el tratamiento de TDA y TDAH; el tratamiento de trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia; el tratamiento de enfermedades asociadas a neurodegeneración tales como accidente cerebrovascular y traumatismo craneal; o privación de la adicción a fármacos que incluyen adicción a nicotina, alcohol, entre otros.

Debido a que los receptores de 5-HT<sub>6</sub> se localizan casi exclusivamente en el cerebro, la modulación de los receptores por fármacos parenteralmente administrados requiere que los fármacos atraviesen la barrera hematoencefálica. La barrera hematoencefálica está compuesta por células endoteliales de los capilares del cerebro con uniones estrechas continuas que hacen que sea prácticamente imposible que los compuestos entren en el cerebro alrededor de las células. J. Bryan, *Pharmaceutical Journal*, 273 (2004) 475-476. En su lugar, el acceso al cerebro está limitado a la difusión pasiva o al transporte activo a través de las células endoteliales. G&G, *Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 10ª ed. en la página 10. Por consiguiente, los compuestos parenteralmente administrados biodisponibles que afectan la actividad de 5-HT<sub>6</sub> deben no sólo poseer perfiles de solubilidad favorables con el fin de entrar satisfactoriamente en la corriente sanguínea, sino que también necesitan atravesar la barrera hematoencefálica con el fin de elegir como diana los receptores de 5-HT<sub>6</sub>. Ventajosamente, la presente invención proporciona compuestos que pueden modular la actividad de receptores de 5-HT<sub>6</sub> y están biodisponibles.

Esfuerzos clínicos y preclínicos recientes sobre ligandos de 5-HT<sub>6</sub> han sido revisados por Rudy Schreiber, Andrew Sleight y Marie Woolley, "5-HT<sub>6</sub> Receptors as Targets for the Treatment of Cognitive Deficits in Schizophrenia" en *The Receptors Book The Serotonin Receptors*, Humana Press, 2006, páginas 495-515, editado por Bryan L. Roth; Johnson CN, Ahmed M, Miller ND, "5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists: prospects for the treatment of cognitive disorders including dementia" *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 11 (5): 642-54 (septiembre de 2008), Jorg Holenz, Petrus J. Pauwels, Jose Luis Diaz, Ramon Merce, Xavier Codony y Helmut Buschmann, "Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents", *Drug Discovery Today*, 11 (7/8) abril de 2006, y Robin Emsley, "Drugs in development for the treatment of schizophrenia". *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18 (8) 1103-1118, agosto de 2009.

Nueve ligandos de 5-HT<sub>6</sub> han entrado en ensayos clínicos humanos. Lu-AE-58054 de Lundbeck está en ensayos de fase II para trastorno cognitivo de la esquizofrenia, SAM-531 de Wyeth está en ensayos de fase II para enfermedad de Alzheimer, SYN-114 de Synosia Therapeutics está en ensayos de fase I para enfermedad de Alzheimer, PRX-07034 de EPIX Pharmaceuticals Inc, está en ensayos de fase Ib para esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y obesidad, SUVN-502 de Suven Life Sciences Ltd. está en ensayos de fase I para enfermedad de Alzheimer, SB-742457 de GlaxoSmithKline está en ensayos de fase II para disfunción cognitiva asociada a enfermedad de Alzheimer, LY-483518 de Lilly, que está autorizado para Saegis Pharmaceuticals (SGS-518), está en ensayos de fase IIa para deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, SAX-187 de Wyeth está actualmente en ensayos de fase I para ansiedad y SB-271046 de GlaxoSmithKline estuvo en ensayos de fase I para enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia, pero se ha interrumpido (probablemente debido a la baja penetración de la barrera hematoencefálica).

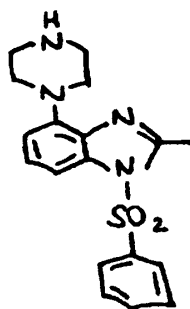
Las estructuras de 1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4-(1-piperazinil)-1H-bencimidazol, 1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-4-(1-

5 piperazinil)-1H-bencimidazol, 1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-4-(1-piperazinil)-1H-bencimidazol, 1-(1-naftalenilsulfonyl)-4-(1-piperazinil)-1H-bencimidazol y 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]-4-(1-piperazinil)-1H-bencimidazol se generaron por ChemZoo, Inc. de Winston-Salem, North Carolina, en 2008 mediante la base de datos ChemSpider. Sin embargo, no parece que los compuestos se hayan comercializado alguna vez. No se proporciona información en cuanto a su capacidad para unirse al receptor de 5-HT<sub>6</sub> o a cualquier efecto farmacológico o uso de estos compuestos. No hay pruebas de que se hayan fabricado alguna vez y no se proporciona procedimiento para preparar los compuestos.

10 La invención proporciona un compuesto útil como agente terapéutico en el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con o afectadas por la actividad de receptores de 5-HT<sub>6</sub> que incluyen psicosis (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad o depresión), trastornos motores (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), ansiedad, depresión, adicción a fármacos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención o cualquier afección que se sabe que está relacionada con o afectada por el receptor de 5-HT<sub>6</sub>. Esta y otras características de la presente invención serán más evidentes por la descripción detallada expuesta en este documento a continuación.

### Resumen de la invención

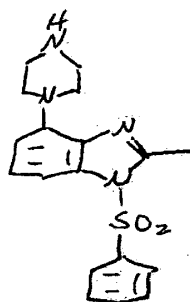
La presente invención proporciona un potente compuesto antagonista de 5-HT<sub>6</sub> de fórmula\*:



15 En otros aspectos, la invención proporciona composiciones que comprenden el compuesto de la invención y procedimientos para preparar el compuesto de la invención. En otros aspectos, la invención proporciona procedimientos para modular 5-HT<sub>6</sub> en un sujeto y procedimientos para tratar trastornos relacionados con 5-HT<sub>6</sub> en un mamífero en necesidad de los mismos.

### Descripción detallada de la invención

20 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por tanto, la invención comprende el compuesto: 2-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-piperazin-1-il-1H-bencimidazol;

25 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otros aspectos, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del compuesto según la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otros aspectos, la invención proporciona que el vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para administración por vía oral y la composición comprende una forma de dosificación oral.

30 En otros aspectos, la invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con 5-HT<sub>6</sub> que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo el compuesto de la invención en una cantidad eficaz para tratar un trastorno relacionado con 5-HT<sub>6</sub>.

En otros aspectos, la invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC) que comprende administrar al sujeto el compuesto de la invención o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otros aspectos, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC) es psicosis, ansiedad, depresión, epilepsia trastornos obsesivos-compulsivos, migraña, trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, anorexia, bulimia, trastornos de la alimentación compulsiva, ataques de pánico, trastornos resultantes de la privación del abuso de fármacos, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, trastornos gastrointestinales, síndrome del intestino irritable, trastornos de la memoria, disfunción cognitiva asociada a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por alteración del crecimiento neuronal y dolor.

En otra realización, el compuesto de la presente invención existe como una sal farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención proporciona un procedimiento de modulación de la actividad de receptores de 5-HT<sub>6</sub> en un sujeto que comprende administrar al sujeto el compuesto de la invención, en el que la actividad de receptores de 5-HT<sub>6</sub> se modula en el sujeto. En otros aspectos, la invención proporciona un procedimiento de síntesis del compuesto de la invención como se muestra en la sección de ejemplos.

“Sales farmacéuticamente aceptables” representativas incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua tales como el acetato, aluminio, amoníaco (4,4-diaminoetilbenzoato-2,2-disulfonato), benzatrina (N,N'-dibenciletilendiamina), bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismuto, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato (canforsulfonato), carbonato, cloruro, colina, citrato, clavulato, dietanolamina, diclorhidrato, difosfato, edetato, edisilato (canforsulfonato), esilato (etanosulfonato), etilendiamina, fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, glucuronato, glutamato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-bis(dehidroabietil)etilendiamina), bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, 1-hidroxi-2-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, yoduro, isotionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, laurato, laurilsulfato, litio, magnesio, malato, maleato, mandelato, meglumina (1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol), mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (4,4'-metileno-bis-3-hidroxi-2-naftoato, o embonato), pantotenato, fosfato, picrato, poligalacturonato, potasio, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teocato (8-cloro-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona), trietyoduro, trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol), valerato y sales de cinc.

Algunos compuestos dentro de la presente invención poseen uno o más centros quirales, y la presente invención incluye cada enantiómero separado de tales compuestos, además de mezclas de los enantiómeros. Si existen múltiples centros quirales en los compuestos de la presente invención, la invención incluye cada combinación, además de mezclas de las mismas. Todas las formas quirales, diaestereoméricas y racémicas de una estructura están previstas, a menos que la estereoquímica o forma isomérica específica sea específicamente indicada. Es muy conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos.

Una “cantidad eficaz” cuando se usa en conexión con un compuesto de la presente invención de la presente invención es una cantidad eficaz para inhibir mTOR o PI3K en un sujeto.

#### Definiciones

Las siguientes definiciones se usan a propósito de los compuestos de la presente invención, a menos que el contexto indique de otro modo.

Una “enfermedad del SNC” o “trastorno del SNC” es una enfermedad o trastorno que afecta o que se origina en el sistema nervioso central, preferentemente una enfermedad relacionada con la actividad de 5-HT<sub>6</sub> o afectada por la modulación de 5-HT<sub>6</sub>. Enfermedades o trastornos del SNC particulares incluyen psicosis, ansiedad, depresión, epilepsia, migraña, trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, anorexia, bulimia, trastornos de la alimentación compulsiva, ataques de pánico, trastornos resultantes de la privación del abuso de fármacos, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, trastornos gastrointestinales, síndrome del intestino irritable, trastornos de la memoria, trastornos obsesivos-compulsivos, disfunción cognitiva asociada a enfermedad de Alzheimer, TDA, TDAH, síndrome de las piernas inquietas (SPI), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por alteración del crecimiento neuronal y dolor. Una “enfermedad del SNC” o “trastorno del SNC” como se usa en este documento también incluye el síntoma de otra enfermedad, tal como trastornos cognitivos asociados a esquizofrenia.

“Desproteger” se refiere a la eliminación de un grupo protector, tal como la eliminación de un grupo bencilo o BOC unido a una amina. La desprotección puede realizarse mediante calentamiento y/o adición de reactivos que pueden eliminar grupos protectores. En realizaciones preferidas, la etapa de desprotección implica la adición de un ácido, base, agente reductor, agente de oxidación, calor o cualquier combinación de los mismos. Un procedimiento preferido de eliminación de grupos BOC de grupos amino es añadir HCl o TFA a una disolución. Muchas reacciones de desprotección son muy conocidas en la técnica y se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene y Wuts, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3ª edición, 1999), cuya divulgación entera se incorpora en

este documento por referencia.

“Grupo protector” o “G<sub>p</sub>” con respecto a grupos amina, grupos hidroxilo y grupos sulfhidrido se refiere a formas de estas funcionalidades que se protegen de la reacción no deseable con un grupo protector conocido para aquellos expertos en la materia, tal como aquellos expuestos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3<sup>a</sup> edición, 1999), cuya divulgación entera se incorpora en este documento por referencia, grupos protectores que pueden añadirse o eliminarse usando los procedimientos expuestos en este documento. Ejemplos de grupos hidroxilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, éteres de sillito tales como aquellos obtenidos haciendo reaccionar un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, pero no se limita a, t-butildimetil-clorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; éteres metílicos y etílicos sustituidos tales como, pero no se limitan a, éter metoximetílico, éter metiltiomético, éter benciloximetílico, éter t-butoximetílico, éter 2-metoxietoximetílico, éteres tetrahidropiránicos, éter 1-etoxietílico, éter alílico, éter bencílico, ésteres tales como, pero no se limitan a, formiato de benzoílo, formiato, acetato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Ejemplos de grupos amina protegidos incluyen, pero no se limitan a, amidas tales como formamida, acetamida, trifluoroacetamida y benzamida; carbamatos; por ejemplo Boc; imidas tales como ftalimida, Fmoc, Cbz, PMB, bencilo y ditiosuccinimida; y otros. Ejemplos de grupos sulfhidrido protegidos o tapados incluyen, pero no se limitan a, tioéteres tales como tioéter S-bencílico y tioéter S-4-picolílico; derivados de S-metilo sustituidos tales como hemitio, ditio y aminotioacetales; y otros.

“Modular la actividad de receptores de 5-HT<sub>6</sub>” se refiere a afectar (es decir, inhibir o estimular) los procedimientos o acontecimientos de señalización asociados al receptor de 5-HT<sub>6</sub>. Específicamente, la inhibición de 5-HT<sub>6</sub> aumenta los niveles de acetilcolina y glutamato en el cerebro, mientras que el agonismo o la estimulación de receptores de 5-HT<sub>6</sub> produce un aumento de cAMP celular.

“Nitro” se refiere al grupo O<sub>2</sub>N-.

“Oxo” se refiere al átomo (=O). Como grupo activante, los grupos 'oxo' son aceptados para aminación reductora por grupos amina nucleófilos para formar sustituyentes de alquilamino o aminoalquilo. Preferentemente, la etapa de aminación reductora tiene lugar en presencia de un agente reductor que contiene boro.

“Estereoisómero o “estereoisómeros” se refiere a compuestos que se diferencian en la quiralidad o conectividad atómica a uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diaestereómeros, además de isomería cis-trans (E/Z).

Un “sujeto” o “paciente” es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o gorila.

“Tautómero” se refiere a formas alternativas de un compuesto que se diferencian en la posición de un protón, tal como tautómeros enol-ceto o imina-enamina.

“Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad en un sujeto se refiere a: inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; mejorar un síntoma de la enfermedad; o producir la regresión de la enfermedad. Por consiguiente, el “tratamiento de enfermedad de Alzheimer” como se usa en este documento engloba la mejora de los síntomas asociados a enfermedad de Alzheimer, tal como la mejora de la demencia relacionada con el Alzheimer o el tratamiento de la disfunción cognitiva asociada a la enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente, el “tratamiento de esquizofrenia” incluye mejorar o estabilizar la función cognitiva y mejorar el deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia.

Los compuestos de la presente invención presentan una actividad moduladora de 5-HT<sub>6</sub> y, por tanto, pueden utilizarse con el fin de tratar un paciente que padece una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC) que comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en este documento, particularmente el compuesto de la invención.

En otra realización, la enfermedad o trastorno (SNC) es psicosis, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos obsesivos-compulsivos, migraña, trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, anorexia, bulimia, trastornos de la alimentación compulsiva, ataques de pánico, trastornos resultantes de la privación del abuso de fármacos, esquizofrenia, trastornos gastrointestinales, síndrome del intestino irritable, trastornos de la memoria, disfunción cognitiva asociada a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por alteración del crecimiento neuronal o dolor.

Otra realización de la invención proporciona un procedimiento para mejorar o estabilizar la función cognitiva en un sujeto que comprende administrar al sujeto el compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la función cognitiva se estabiliza o mejora en un sujeto que padece esquizofrenia.

Para uso terapéutico, el compuesto farmacéuticamente activo de la invención se administrará normalmente como una composición farmacéutica que comprende como el (o un) principio activo esencial al menos un compuesto tal en

asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable sólido o líquido y, opcionalmente, con adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables empleando técnicas estándar y convencionales.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen formas de dosificación adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intradérmica e intravenosa), bronquial o nasal. Por tanto, si se usa un vehículo sólido, la preparación puede prepararse en comprimidos, ponerse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pella, o en forma de un trocisco o pastilla para chupar. El vehículo sólido puede contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, cargas, lubricantes usados para preparar comprimidos, disgregantes, agentes humectantes y similares. El comprimido, si se desea, puede recubrirse de una película por técnicas convencionales. Si se emplea un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, vehículo estéril para inyección, una suspensión acuosa o acuosa no líquida, o puede ser un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes, vehículo no acuoso (incluyendo aceites comestibles), conservantes, además de aromatizantes y/o colorantes. Para administración parenteral, un vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden utilizarse soluciones salinas, disoluciones de glucosa y similares. También pueden usarse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse agentes de suspensión convencionales. También pueden añadirse conservantes, agentes de tamponamiento convencionales y similares a las formas de dosificación parenterales. Es particularmente útil la administración del compuesto de la invención directamente en formulaciones parenterales. Las composiciones farmacéuticas se preparan por técnicas convencionales apropiadas para la preparación deseada que contienen cantidades apropiadas del principio activo, es decir, el compuesto de la invención. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

25 La dosificación de los compuestos de la invención para lograr un efecto terapéutico dependerá no sólo de factores tales como la edad, peso y el sexo del paciente y modo de administración, sino también del grado de actividad de activación de los canales de potasio deseada y la potencia del compuesto particular que se utiliza para el trastorno particular de la enfermedad en cuestión. También se contempla que el tratamiento y la dosificación del compuesto particular pueda administrarse en forma de dosificación unitaria y que un experto en la materia ajustara la forma de dosificación unitaria consiguientemente para reflejar el nivel de actividad relativo. La decisión en cuanto a la dosificación particular que va a emplearse (y el número de veces que va a administrarse por día) está dentro de la discreción del médico, y puede variarse por valoración de la dosificación a las circunstancias particulares de la presente invención para producir el efecto terapéutico deseado.

35 Una dosis adecuada del compuesto de cualquiera de la invención o composición farmacéutica de la misma para un mamífero, que incluye el ser humano, que padece, o es probable que sufra, cualquier afección como se describe en este documento es una cantidad de principio activo de aproximadamente 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Para administración parenteral, la dosis puede estar en el intervalo de 0,1 mg/kg a 1 mg/kg de peso corporal para administración intravenosa. Para administración por vía oral, la dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal. El principio activo se administrará preferentemente en dosis iguales de una a cuatro veces al día. Sin embargo, normalmente se administra una pequeña dosificación, y la dosificación se aumenta gradualmente hasta que se determina la dosificación óptima para el huésped en tratamiento.

40 Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto en realidad administrado será determinada por un médico, en vista de las circunstancias relevantes que incluyen la afección que va a tratarse, la elección del compuesto que va a administrarse, la vía de administración elegida, la edad, peso y respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

45 La cantidad del compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéutica del mismo es una cantidad que es eficaz para modular la actividad de 5-HT<sub>6</sub> en un sujeto. Además, opcionalmente pueden emplearse ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que va a emplearse también puede depender de la vía de administración, la afección, la gravedad de la afección que está tratándose, además de diversos factores físicos relacionados con el individuo que está tratándose, y puede decidirse según el juicio de un profesional sanitario. Pueden administrarse dosificaciones equivalentes durante diversos periodos de tiempo que incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente cada 2 horas, aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 8 horas, aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 36 horas, aproximadamente cada 48 horas, aproximadamente cada 72 horas, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas, aproximadamente cada mes y aproximadamente cada dos meses. El número y la frecuencia de las dosificaciones correspondientes a una tanda completa de terapia se determinarán según el juicio de un profesional sanitario. Las cantidades de dosificación eficaces descritas en este documento se refieren a cantidades totales administradas.

En una realización, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra simultáneamente con otro agente terapéutico.

60 En una realización puede administrarse una composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la

presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de otro agente terapéutico dentro de la misma composición.

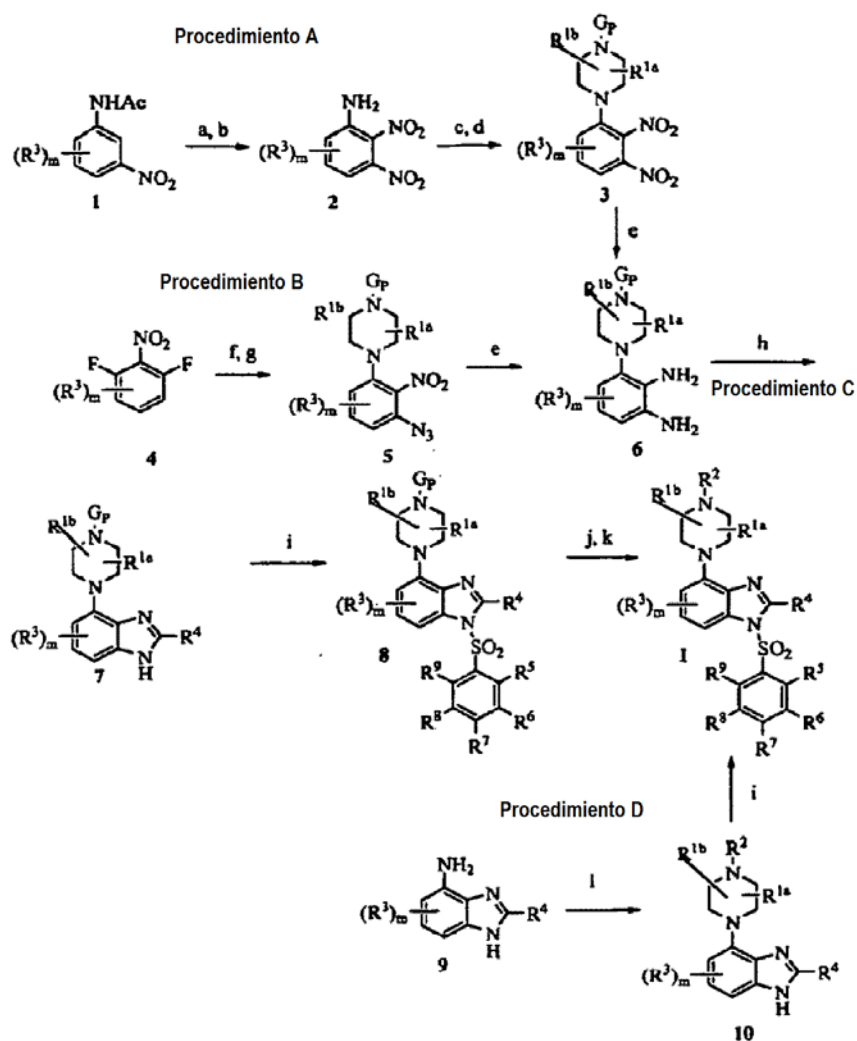
Cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos son muy conocidas para aquellos expertos en la materia. Sin embargo, está dentro del ámbito del experto determinar el intervalo de cantidad eficaz óptimo del otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente terapéutico pueden actuar aditivamente o, en una realización, sinérgicamente. En una realización de la invención, si otro agente terapéutico se administra a un animal, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es inferior a la cantidad eficaz que sería si el otro agente terapéutico no se administrara. En este caso, sin desear quedar ligado a teoría, se cree que el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente terapéutico actúan sinérgicamente.

En otro aspecto de la invención se proporcionan kits que incluyen el compuesto de la invención. Kits representativos incluyen un compuesto inhibidor de 5-HT<sub>6</sub> de la invención y un prospecto u otro etiquetado que incluye indicaciones para tratar un trastorno del SNC administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

El esquema mostrado en el Esquema 1 a continuación, y las preparaciones que siguen el esquema, describen los procedimientos usados para sintetizar el compuesto de la presente invención. Variaciones razonables de los procedimientos descritos, que serían evidentes para un experto en la materia, pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

**Esquema1**

**El Esquema 1 describe la preparación de compuestos de fórmula I y productos intermedios de los mismos.**



Reactivos en cada una de las etapas incluyen: a. HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> b. NaOMe, MeOH c. NaNO<sub>2</sub>, AcOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CuBr d. Boc-piperazina, BINAP, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno. e. H<sub>2</sub>/Pd-C 10%, EtOH f. NaN<sub>3</sub>, DMSO g. Boc-piperazina, base



de Hunig, DMSO h. R<sup>4</sup>C(OEt)<sub>3</sub> montmorillonita KSF, tolueno i. R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup> aril sustituido-SO<sub>2</sub>Cl, NaH, DMF j. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (si G<sub>P</sub> = Boc) k. R<sup>2</sup>CHO, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, 1,2-dicloroetano l. bis(2-cloroetil)-alquilamina, NaHCO<sub>3</sub>, 1-butanol, 115°C.

- 5 Los compuestos **6** pueden prepararse por cualquier procedimiento A o procedimiento B. En un ejemplo de procedimiento A, N-(3-nitrofenil)acetamida se nitró según un procedimiento bibliográfico dando 2,3-dinitroanilina (**2**). Posteriormente, el compuesto **2** se convirtió en 2,3-dinitrobromobenceno con nitrato de sodio y bromuro de cobre. El último producto intermedio se hizo reaccionar con Boc-piperazina dando el producto deseado **3**. La reducción del producto intermedio **3** dio la anilina **6** correspondiente. Alternativamente, el compuesto **6** puede prepararse en dos etapas, como un ejemplo a partir de 2,6-difluoronitrobenceno comercialmente disponible.
- 10 La reacción del compuesto **4** con azida de sodio y Boc-piperazina dio el producto intermedio **5**. La posterior reducción del compuesto **5** condujo a la formación del producto **6**. El núcleo de bencimidazol **7** puede prepararse bajo diferentes condiciones establecidas en la bibliografía, tal como calentamiento del compuesto **6** en tolueno en presencia de montmorillonita KSF y ortoformiato de trietilo. El producto intermedio de sulfona **8** puede prepararse a partir de la reacción del compuesto **7** con la arilsulfona sustituida apropiada. La desprotección y posterior aminación reductora del compuesto **8** con el aldehído apropiado dio los compuestos deseados de fórmula I. Alternativamente, los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir del producto intermedio **10**, que a su vez resulta de la reacción del producto intermedio **9** con bis(2-cloroetil)alquilamina.

Un experto en la materia reconocerá que el Esquema 1 puede adaptarse para producir el compuesto de la invención y sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención.

## 20 Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento y tienen las definiciones indicadas: ACN es acetonitrilo, AcOH es ácido acético, BINAP es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno y BOC es t-butoxicarbonilo. Celite™ es tierra de diatomeas calcinada por flujo. Celite™ es una marca registrada de World Minerals Inc. DMF es N,N-dimetilformamida y DMSO es sulfóxido de dimetilo. EDTA es ácido etilendiaminotetraacético, ESI y ES representan ambos ionización por electropulverización, EtOAc es acetato de etilo y EtOH es etanol. [<sup>3</sup>H]-LSD es dietilamida del ácido lisérgico marcada con tritio, base de Hunig es diisopropiletilamina, HPLC es cromatografía de líquidos de alta presión, MeCN es acetonitrilo, MeOH es metanol y EM es espectrometría de masas. RMN es resonancia magnética nuclear, PBS es solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4), TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano, CCF es cromatografía en capa fina y TMS es tetrametilsilano. PVT WGA SPA es el ensayo de centelleo por proximidad para poliviniltolueno-aglutinina de germen de trigo.

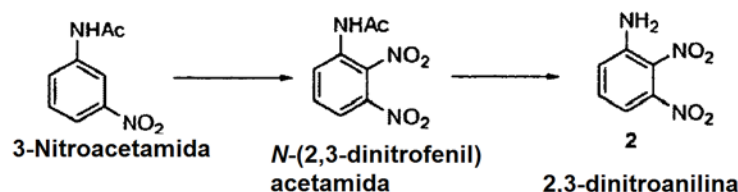
### Procedimientos sintéticos

Cada uno de los siguientes procedimientos se corresponde con el Esquema 1 mostrado anteriormente, en el que R<sup>1</sup> es H, m es 0 y Gp es Boc. Los compuestos y/o productos intermedios se caracterizaron por análisis de espectrometría de masas-CL realizados en Agilent HPLC y un espectrómetro de masas Hewlett-Packard con una columna Onyx Monolithic C18 (100 x 3,0 mm): sistema de disolventes: 10-100% de acetonitrilo en agua, velocidad de flujo: 1,8 ml/min. Intervalo de peso molecular 200-700. El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó en los compuestos con un instrumento de RMN Varian de 400 MHz (Palo Alto, CA). La referencia espectral es tanto TMS como el desplazamiento químico conocido del disolvente. Algunas muestras de compuesto se ejecutan a temperaturas elevadas (por ejemplo, 75°C) para promover el aumento de la solubilidad de muestras.

40 Debe entenderse que los compuestos orgánicos según la invención pueden presentar el fenómeno de tautomería. Como las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva sólo pueden representar una de las posibles formas tautómeras, debe entenderse que la invención engloba cualquier forma tautómera de la estructura dibujada.

### Procedimiento A: Preparación de 2,3-dinitroanilina (**2**)

45 Puede prepararse 2,3-dinitroanilina a partir de N-(2,3-dinitrofenil)acetamida, que a su vez se prepara a partir de la material comercial 3-nitroacetamida como se describe en el siguiente esquema:



**A. N-(2,3-dinitrofenil)acetamida**

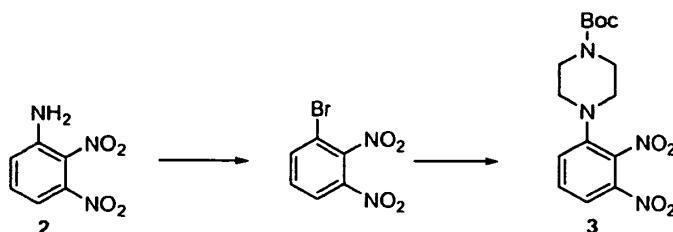
A una mezcla con agitación de ácido sulfúrico concentrado (216 ml) y 90% de ácido nítrico (fumante) (216 ml) enfriada a -3°C se añadió 3-nitroacetanilida (12,0 g) en porciones durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -10°C. Entonces, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una hora y se vertió sobre hielo picado (600 ml) dando un sólido amarillo. El precipitado resultante se recogió por succión. El sólido obtenido se disolvió en etanol hirviendo (125 ml) y esta disolución se dejó reposar durante 2 horas. Las agujas amarillas claras resultantes se filtraron, se lavaron con etanol y se secaron al aire dando el producto deseado (3,1 g, 21%). Véase Arnold T. Nielsen, Ronald L. Atkins, William P. Norris, Clifford L. Coon, Michael E. Sitzmann J. Org. Chem.; 1980; 45(12); 2341-2347 (incorporado en este documento por referencia). Fórmula química: C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Peso molecular: 225,16; EM (ES) m/z 226.

**B. 2,3-dinitroanilina**

A una disolución de N-(2,3-dinitrofenil)acetamida (3,0 g) en metanol (200 ml) se añadió metóxido de sodio (72 mg). La disolución con agitación se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió agua a la disolución (300 ml) y el sólido amarillo precipitado se recogió y se secó dando el producto deseado (2,27 g, 93%). Fórmula química: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Peso molecular: 183,12; EM (ES) m/z 184

**Preparación de 4-(2,3-dinitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3)**

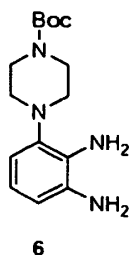
El compuesto **3** puede prepararse según el siguiente esquema:

**1-bromo-2,3-dinitrobenzene**

Una disolución de 2,3-dinitroanilina (2,27 g, 12,4 mmoles) en 35 ml de ácido acético glacial se añadió gota a gota a una disolución con agitación y enfriada de nitrito de sodio (0,95 g, 13,8 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (7 ml) mientras que la temperatura de la reacción se mantenía a 15-20°C. Entonces, la disolución de diazonio resultante se añadió durante un periodo de cinco minutos a una disolución con agitación de bromuro de cobre (1,85 g, 12,9 mmoles) en una mezcla de HBr (48%) (10 ml) y agua (10 ml) calentada a 75°C-80°C. Después de la adición, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a agua (500 ml). El polvo verde claro se filtró de la disolución y se secó a vacío a temperatura ambiente dando el producto deseado 1-bromo-2,3-dinitrobenzene (3,0 g, 99%). Este producto se usó en la posterior reacción sin más purificación. Véase, Donald L. Vivian J. Org. Chem. 1956, 21, 1188.

**Compuesto 3**

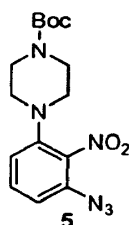
Una mezcla de 1-bromo-2,3-dinitrobenzene (1,0 g, 4,05 mmoles), N-Boc-piperazina (0,90 g, 4,86 mmoles), carbonato de cesio (1,58 g, 4,86 mmoles), BINAP (0,113 g, 0,182 mmoles) y tris(dibencilideno)acetato de paladio (0,111 g, 0,121 mmoles) en tolueno (12,0 ml) se calentó a reflujo durante cuatro horas. El tolueno se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El diclorometano se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (30-70% de EtOAc) dando el producto deseado **3** (0,37 g, 26%). EM (ES) m/z 353. Véase, Shashank Shekhar, Per Ryberg, John F. Hartwig, Jinu S. Mathew, Donna G. Blackmond, Eric R. Strieter y Stephen L. Buchwald J. Am. Chem. Soc. 2006 128, 3584-3591 (incorporado en este documento por referencia).

**Preparación del compuesto 4-(2,3-diaminofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6) a partir del compuesto (3)**

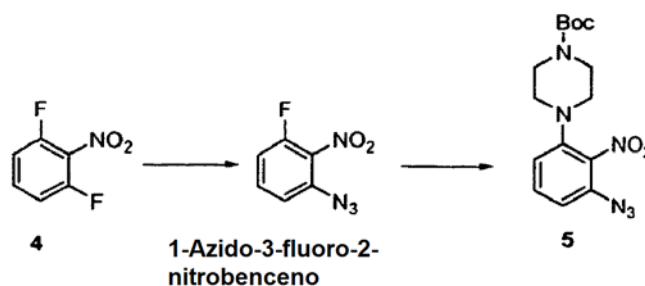
40

**Procedimiento A**

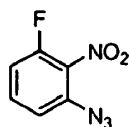
Se disuelve 4-(2,3-dinitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3) en etanol (8,0 ml) y a éste se añade 10% de Pd-C (30 mg). La hidrogenación de esta mezcla se completó en un hidrogenador Parr a 33 psi (0,23 MPa) durante la noche. La mezcla se filtra a través de Celite™ y se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando diclorometano y acetato de etilo (15-50% de EtOAc) dando el producto deseado como un sólido amorfo marrón claro (0,129 g, 79%); EM (ES) m/z 293

**Preparación de 4-(3-azido-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5)**

El compuesto **5** puede prepararse a partir del compuesto **4** según el siguiente esquema:



10

**Preparación de 1-azido-3-fluoro-2-nitrobenzene:**

15

A una disolución con agitación de 2,6-difluoronitrobenzene (2,0 g, 12,6 mmoles) en DMSO (6,0 ml) a temperatura ambiente se añadió azida de sodio (0,82 g; 12,6 mmoles). Después de 18 horas, la disolución se vertió en 200 ml de agua fría en hielo. El precipitado, 1-azido-3-fluoro-2-nitrobenzene, se recogió y se secó a vacío (2,26 g; 99%); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,00 (t, J=8,8 Hz, 1H); 7,07 (d, J=8,35 Hz, 1H); 7,47 (dt, J=8,35, 5,68 Hz, 1H). EM (ES) m/z 182,1

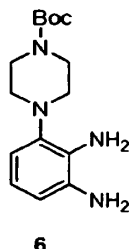
**Preparación del compuesto 5**

20

A una disolución de 1-azido-3-fluoro-2-nitrobenzene (0,35 g; 1,9 mmoles) en DMSO (2,0 ml) se añadió Boc-piperazina (0,40 ml; 1,2 eq) y N-Boc-piperazina (1,2 eq.). La disolución se calentó a 60°C durante 6 horas. Cuando la reacción se completó, la disolución se vertió en agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo. La disolución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice usando diclorometano/metanol. El producto **5** purificado se cristalizó en éter dietílico y hexano; EM (ES) m/z 348,2;

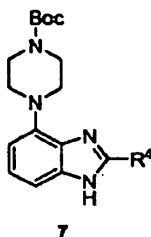
Preparación del compuesto 4-(2,3-diaminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6) a partir del compuesto (5)

(Procedimiento B):



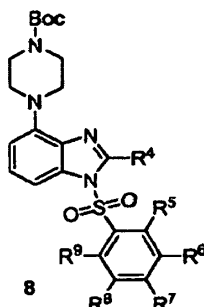
5 El compuesto **5** (2,43 g, 6,98 mmoles) se suspendió en metanol (100 ml) y a éste se añadió 10% de Pd-C (0,37 g). La hidrogenación de esta mezcla se completó en un hidrogenador Parr a 33 psi (0,23 MPa) durante 2 horas. La mezcla se filtra a través de Celite™ y se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando diclorometano y acetato de etilo (15-50% de EtOAc) dando el producto deseado como un sólido amorfo marrón claro (1,97 g, 97%); EM (ES) m/z 293.

10 **Procedimientos para la preparación de 4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7) a partir del compuesto (6) (Procedimiento C):**



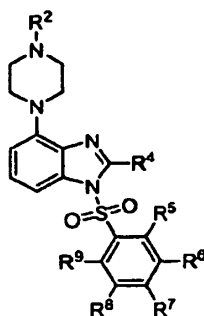
15 A la fenilendiamina (6) se añade ortoformiato de trietilo y tolueno seguido de 17 mg de montmorillonita KSF. La mezcla se calienta a reflujo durante la noche. El tolueno se evapora y el residuo se purifica por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo lineal dando el producto deseado (7).

**Procedimiento general para la preparación de 4-(2-alkuil-1-arilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8) a partir del compuesto 7**



20 A una mezcla de un 4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7) sustituido o sin sustituir en 5 ml de DMF se añade hidruro de sodio (2,0 eq.) a 0°C. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de cloruro de sulfonilarilo sustituido o sin sustituir. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa como se muestra por EM/CL. La disolución se vierte en 100 ml de H<sub>2</sub>O y el sólido resultante se separa de la disolución por filtración con succión, y se seca a vacío.

25 **Procedimiento para la preparación de 2-alkuil-(4-alkuilpiperazin-1-il)-1-(arilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol (I) a partir del compuesto 8:**



El compuesto **8** se disuelve en diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), seguido de la adición de un exceso de TFA. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa como se muestra por EM/CL. El disolvente se elimina a vacío y se suspende en diclorometano, seguido de la adición de carbonato de sodio y potasio. La mezcla de reacción se filtra sobre una almohadilla de Celite™ y el filtrado se reduce a vacío dando el producto de base libre deseado.

La reacción se agita durante la noche, el disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano/metanol (5-20%).

#### Procedimiento para la preparación de 2-alkil-4-(4-alkilpiperazin-1-il)-1-(arilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol (**I**) a partir del compuesto (**10**)

##### Procedimiento D

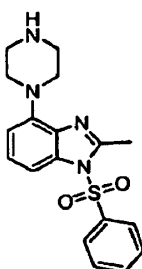
El compuesto de fórmula I puede prepararse alternativamente a partir del producto intermedio **10** según el procedimiento general descrito para la preparación del compuesto **8**.

##### Procedimiento para preparar el compuesto (**10**)

Una mezcla de 4-aminobenzimidazol, bis(cloroetil)alquilamina se agita en 25 ml de 1-butanol con bicarbonato sódico (3,0 equiv.). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo (baño de aceite de 115°C) durante la noche. La mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite™ y el filtrado se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó en una columna de gel de sílice dando el producto deseado. Véase también la metodología sintética proporcionada en: documento WO 2006/009734; Villemin y col., Synthetic Communications 1996 26 (15), 2895-2899; y Marcos y col., Tetrahedron 1991 47(35), 7459-64 (incorporados en este documento por referencia).

El siguiente ejemplo se preparó según la metodología descrita anteriormente.

##### Ejemplo 1: 2-metil-1-(fenilsulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-benzimidazol



Este compuesto se preparó como se ha descrito anteriormente: EM (ES) m/z 357,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,78 (s, 3 H); 2,81 - 2,86 (m, 4 H); 3,27 - 3,33 (m, 5 H); 6,67 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,19 (t, J=8,2 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,65 (t, J=7,9 Hz, 2 H); 7,77 (t, J=7,4 Hz, 1 H); 8,04 (d, J=7,6 Hz, 2 H).

##### ENSAYO BIOLÓGICO:

##### Afinidad de unión de 5-HT<sub>6</sub>

Células CHO-Dukx-A2 que expresan el subtipo de receptores de serotonina 5-HT<sub>6</sub> (clon 50-7) cultivadas adherentemente en pilas de 10 células se desprenden y se recogen en tampón PBS que contiene EDTA 5 mM usando protocolos de recogida de células convencionales, seguido de centrifugación a 2000 rpm durante 10 min (se desecha el sobrenadante), o se proporcionan como sedimentos húmedos de células por Applied Cell Sciences (Rockville, MD). Los sedimentos se resuspenden cuidadosamente con suficiente tampón PBS que contiene MgCl<sub>2</sub> y CaCl<sub>2</sub> (GIBCO 14040-133) para lograr una concentración final de - 40 x 10<sup>6</sup> células/ml. La suspensión de células se toma en alícuotas en tubos de microcentrífuga, se centrifuga a 2000 rpm durante 10 min, el sobrenadante se

desecha y se guarda como pellas secas a -80°C. La proteína se mide en 5 µl de lisado mezclado con 200 µl de reactivo de Bradford diluido, usando gamma-globulina de plasma bovino como patrón.

- 5 Los experimentos de unión se realizan en un volumen total de 200 µl usando una forma de placa de microtitulación de 96 pocillos (Packard Optiplat). El día del ensayo, las células se descongelaron y se resuspendieron con suficiente tampón de ensayo (es decir, PBS que contenía MgCl<sub>2</sub> y CaCl<sub>2</sub> (GIBCO 14040-133) complementado con MgCl<sub>2</sub> adicional para alcanzar una concentración final de 10 mM) para lograr 40-80 µg o 100-200 células K/pocillo. En cada pocillo de la placa de microtitulación, 20 µl de 10x compuesto de prueba en agua que contiene 3,3% de DMSO, 3 nM de [<sup>3</sup>H]-LSD (GE, SA: 80 Ci/mmol), células y tampón de ensayo se combinan para alcanzar un volumen de 150 µl. El compuesto de prueba se sustituye por tampón de ensayo y metiotepina fría 10 µM en pocillos separados para definir la unión 'total' y 'no específica', respectivamente. El periodo de incubación se inicia mediante la adición de 50 µl de 10 mg/ml de perlas de PVT WGA SPA (RPNQ0060, Amersham GE Healthcare) mezcladas en tampón de ensayo para una concentración final de 1 mg/pocillo. Las placas se cierran y se agitan cuidadosamente a temperatura ambiente usando un agitador orbital (parámetro 1,5) hasta que se alcanza el equilibrio (2-6 horas). La radioactividad (CPM) se mide por Packard TopCount (tiempo de recuento de 1 min / pocillo).
- 10
- 15 La unión específica se describe como la radiactividad total unida menos la cantidad unida en presencia de metiotepina 10 µM, denominada en lo sucesivo unión no específica (UNE). La unión en presencia de concentraciones variables de los compuestos de prueba se expresa como el porcentaje de unión específica en ausencia de compuesto:

$$\frac{\{(Unido - UNE)\}}{(Total - UNE)} \times 100 = \% \text{ total}$$

- 20 El análisis de regresión de los datos de % unido de diez concentraciones se realiza en GraphPad Prism, XL Fit o software equivalente. Los valores de CI<sub>50</sub> se calculan usando un modelo de ajuste de curva logística de cuatro parámetros y los valores de Ki se calculan por la siguiente ecuación de Cheng-Prusoff:

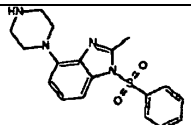
$$K_i = C_{I_{50}} / (1 + L/K_d)$$

- 25 en la que L es la concentración nM del ligando radiactivo usado y K<sub>d</sub> es la constante de disociación del ligando para el receptor. La K<sub>d</sub> para [<sup>3</sup>H]-LSD en la forma de unión de SPA es -3 nM.

Con referencia al ejemplo que sigue, el compuesto de la presente invención se sintetizó usando los procedimientos descritos en este documento, u otros procedimientos, que se conocen en la técnica. El compuesto en la Tabla 1 se preparó como se ha descrito anteriormente y se criba para la actividad de unión de 5-HT<sub>6</sub> según el anterior ensayo biológico.

30

Tabla 1

Ej.	Estructura	Nombre	EM (ES) m/z	Ki de unión de 5-HT <sub>6</sub> (nM)
1		2-metil-1-(fenilsulfonil)-4-piperazin-1-il-1H-bencimidazol	357,0	0,53

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que es 2-metil-1-(fenilsulfonil)-4-piperazinil-1-il-1H-benzimidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en la modulación de la función de receptores de 5-HT<sub>6</sub> en un sujeto.
4. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.
5. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con 5-HT<sub>6</sub>.
- 10 6. Un compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que el trastorno relacionado con 5-HT<sub>6</sub> es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC).
- 15 7. Un compuesto para su uso según la reivindicación 5 ó 6, en el que el trastorno relacionado con 5-HT<sub>6</sub> se selecciona de psicosis, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos obsesivos-compulsivos, migraña, trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, anorexia, obesidad, bulimia, trastornos de la alimentación compulsiva, ataques de pánico, trastornos resultantes de la privación del abuso de fármacos, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, trastornos gastrointestinales, síndrome del intestino irritable, trastornos de la memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por alteración del crecimiento neuronal y dolor.
- 20 8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que el trastorno relacionado con 5-HT<sub>6</sub> se selecciona de depresión, trastornos cognitivos, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, trastornos de la memoria, disfunción cognitiva asociada a enfermedad de Alzheimer y dolor.
9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que el trastorno relacionado con 5-HT<sub>6</sub> es enfermedad de Alzheimer.