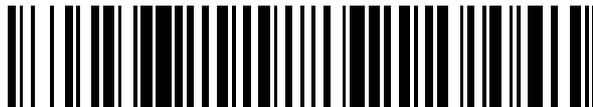


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 036**

51 Int. Cl.:

**C07D 333/62** (2006.01)

**C07D 295/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2009** **E 09787575 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013** **EP 2346847**

54 Título: **Compuestos de amina de arilsulfonamida y su uso como ligandos de 5-HT6**

30 Prioridad:

**17.09.2008 IN CH22642008**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.09.2013**

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)**  
**Serene Chambers, Road No. 5, Avenue 7, Banjara Hills**  
**Hyderabad 500 034, Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;**  
**SHINDE, ANIL KARBHARI;**  
**KAMBHAMPATI, RAMA SASTRI;**  
**JAYARAJAN, PRADEEP;**  
**BHYRAPUNENI, GOPINADH y**  
**JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 424 036 T3**

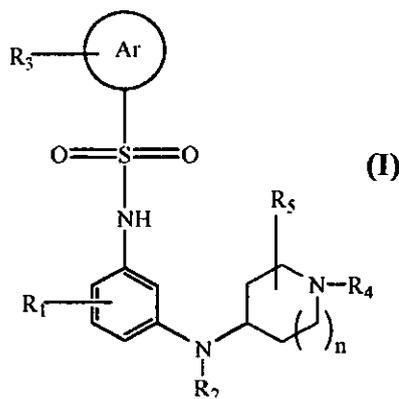
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de amina de arilsulfonamida y su uso como ligandos de 5-HT<sub>6</sub>

## Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de amina de arilsulfonamida novedosos de la fórmula (I), a sus formas tautoméricas, a sus estereoisómeros, a sus polimorfos, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a sus solvatos farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento y a composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.



- 10 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de dichos compuestos novedosos anteriores, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

Estos compuestos son útiles en el tratamiento o la prevención de diversos trastornos que están relacionados con funciones de receptor de 5-HT<sub>6</sub>.

## 15 Antecedentes de la invención

- Se cree que diversos trastornos del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión, trastornos motores, etc., implican una alteración del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina. La serotonina se ubica en los sistemas nerviosos central y periférico y se sabe que afecta a muchos tipos de estados incluyendo trastornos psiquiátricos, actividad motriz, comportamiento de alimentación, actividad sexual y regulación neuroendocrina entre otros. Los subtipos de receptores de 5-HT regulan los diversos efectos de la serotonina. La familia de receptores de 5-HT conocidos incluye la familia de 5-HT<sub>1</sub> (por ejemplo 5-HT<sub>1A</sub>), la familia de 5-HT<sub>2</sub> (por ejemplo 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>), los subtipos 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>.

- 25 El subtipo de receptor de 5-HT<sub>6</sub> se clonó por primera vez a partir de tejido de rata en 1993 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Sibley, D.R., *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 proteína G (GPCR) acoplado de manera positiva a adenilato ciclasa (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C., *Biochemical Biophysical Research Communications*, 1993, 193, 268-276). El receptor se encuentra casi exclusivamente en zonas del sistema nervioso central (SNC) tanto en ratas como en seres humanos.

- 30 Estudios de hibridación *in situ* de receptor de 5-HT<sub>6</sub> en cerebro de rata usando ARNm indican la ubicación principal en las zonas de proyección de 5-HT incluyendo cuerpo estriado, núcleo accumbens, tubérculo olfatorio y formación de hipocampo (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M., *Neuroscience*, 1995, 64, 1105-1111). Se han observado los mayores niveles de ARNm de receptor de 5-HT<sub>6</sub> en el tubérculo olfatorio, el cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el giro dentado así como las regiones CA<sub>1</sub>, CA<sub>2</sub> y CA<sub>3</sub> del hipocampo. Se observaron niveles inferiores de ARNm de receptor de 5-HT<sub>6</sub> en la capa granular del cerebelo, varios núcleos diencefálicos, la amígdala y en la corteza. Transferencias de tipo Northern han revelado que el ARNm de receptor de 5-HT<sub>6</sub> parece estar presente exclusivamente en el cerebro, con pocas evidencias de su presencia en tejidos periféricos.

- 40 La alta afinidad de varios agentes antipsicóticos frente al receptor de 5-HT<sub>6</sub>, la ubicación de su ARNm en el cuerpo estriado, tubérculo olfatorio y núcleo accumbens, sugieren que algunas de las acciones clínicas de estos compuestos pueden estar mediadas a través de este receptor. Su capacidad para unirse a una amplia gama de compuestos terapéuticos usados en psiquiatría, acoplado con su intrigante distribución en el cerebro, ha estimulado un interés significativo en nuevos compuestos que puedan interactuar con dicho receptor (Sleight, A.J. *et al.* 5-HT<sub>6</sub>

and 5-HT<sub>7</sub> receptors: molecular biology, functional correlates and possible therapeutic indications, *Drug News Perspective*, 1997, 10, 214 -224). Están realizándose esfuerzos significativos para entender el posible papel del receptor de 5-HT<sub>6</sub> en la psiquiatría, disfunción cognitiva, control y función motriz, memoria, estado del ánimo y similares. Se buscan intensamente compuestos que demuestren una afinidad de unión por el receptor de 5-HT<sub>6</sub> tanto como ayuda en el estudio del receptor de 5-HT<sub>6</sub> así como posibles agentes terapéuticos en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, véase por ejemplo Reavill C. y Rogers D. C., *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2(1): 104-109, Pharma Press Ltd.

Monsma F.J. *et al.* (1993) y Kohen, R. *et al.* (2001) han mostrado que varios compuestos antidepressivos tricíclicos, tales como amitriptilina y compuestos antidepressivos atípicos, tales como mianserina, tienen una alta afinidad por el receptor de 5-HT<sub>6</sub>. Estos hallazgos han conducido a la hipótesis de que el receptor de 5-HT<sub>6</sub> está implicado en la patogénesis y/o el tratamiento de trastornos afectivos. Modelos de roedor de comportamiento relacionado con la ansiedad proporcionan resultados conflictivos sobre el papel del receptor de 5-HT<sub>6</sub> en la ansiedad. El tratamiento con antagonistas de receptor de 5-HT<sub>6</sub> aumenta el umbral de convulsiones en una prueba de choque electroconvulsivo máximo en ratas [Stean, T. *et al.* Anticonvulsant properties of the selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist SB- 271046 in the rat maximal electroshock seizure threshold test. *British Journal of Pharmacology*, 1999, 127, Proc. Supplement- 131P; Routledge, C. *et al.* Characterization of SB-271046: a potent, selective and orally active 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130, 1606-1612]. Aunque esto indica que los receptores de 5-HT<sub>6</sub> podrían regular el umbral de convulsiones, el efecto no es tan pronunciado como el de fármacos anticonvulsivos conocidos.

Nuestra comprensión de los papeles de ligandos de receptor de 5-HT<sub>6</sub> está lo más avanzada en dos indicaciones terapéuticas en las que es probable que este receptor tenga un papel principal: déficits de aprendizaje y de memoria y comportamiento de alimentación anómalo. Aún debe establecerse el papel exacto del receptor de 5-HT<sub>6</sub> en otras indicaciones del SNC tales como ansiedad, aunque un agonista de 5-HT<sub>6</sub> ha alcanzado recientemente ensayos clínicos de fase I. Hay muchos posibles usos terapéuticos para ligandos de receptor de 5-HT<sub>6</sub> en seres humanos basándose en efectos directos y en indicaciones de estudios científicos disponibles. Estos estudios incluyen la ubicación del receptor, la afinidad de ligandos con actividad *in vivo* conocida y diversos estudios con animales realizados hasta ahora. Preferiblemente, se buscan compuestos antagonistas de receptores de 5-HT<sub>6</sub> como agentes terapéuticos.

Un posible uso terapéutico de moduladores de funciones de receptor de 5-HT<sub>6</sub> es en la potenciación de la cognición y de la memoria en enfermedades de seres humanos tales como enfermedad de Alzheimer. Los altos niveles de receptor encontrados en estructuras tales como el prosencéfalo, incluyendo el caudado/putámen, hipocampo, núcleo accumbens y corteza sugieren un papel del receptor en la memoria y la cognición dado que se sabe que estas zonas desempeñan un papel vital en la memoria (Gerard, C.; Martres, M.P.; Lefevre, K.; Miquel, M. C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S., *Brain Research*, 1997, 746, 207-219). La capacidad de ligandos de receptor de 5-HT<sub>6</sub> conocidos para potenciar la transmisión colinérgica también respalda el posible uso para 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).

Estudios han encontrado que un antagonista selectivo de 5-HT<sub>6</sub> conocido aumentó 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 determinados compuestos neuroquímicos se observa durante la memoria y la cognición, y sugiere fuertemente un papel de 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). Estudios con animales de la memoria y el aprendizaje con un antagonista selectivo de 5-HT<sub>6</sub> conocido tienen algunos 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> es en el tratamiento de trastornos con déficit de atención (TDA, también conocido como trastorno por déficit de atención con hiperactividad o TDAH) en niños así como en adultos. Ya que los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> parecen potenciar la actividad de la ruta de dopamina nigroestriatal y se ha asociado el TDAH con anomalías en el caudado (Ernst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M., *Journal of Neuroscience*, 1998, 18(15), 5901-5907), los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> pueden atenuar los trastornos por déficit de atención.

En la actualidad, están disponibles unos pocos agonistas completamente selectivos. El agonista de Wyet WAY-181187 está actualmente en ensayos de fase I para tratar la ansiedad [Cole, D.C. *et al.* (2005) Discovery of a potent, selective and orally active 5-HT<sub>6</sub> receptor agonist, WAY-181187. 230th ACS Natl. Meet. (28 de agosto-1 de septiembre, Washington DC), Abstract MEDI 17].

La publicación de patente internacional WO 03/066056 A1 notifica que el antagonismo de receptor de 5-HT<sub>6</sub> podría fomentar el crecimiento neuronal dentro del sistema nervioso central de un mamífero. Otra publicación de patente internacional WO 03/065046 A2 da a conocer una nueva variante de receptor de 5-HT<sub>6</sub> humano y propone que el receptor de 5-HT<sub>6</sub> está asociado con varios otros trastornos.

Estudios iniciales que examinan la afinidad de diversos ligandos del SNC con utilidad terapéutica conocida o un

fuerte parecido estructural a fármacos conocidos sugieren un papel para ligandos de 5-HT<sub>6</sub> en el tratamiento de la esquizofrenia y la depresión. Por ejemplo, la clozapina (un antipsicótico clínico eficaz) tiene una alta afinidad para el subtipo de receptor de 5-HT<sub>6</sub>. Además, varios antidepresivos clínicos también tienen una alta afinidad para el receptor y actúan como antagonistas en este sitio (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P., Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 2000, 40, 319-334).

Además, recientes estudios *in vivo* en ratas indican que los moduladores de 5-HT<sub>6</sub> pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del movimiento incluyendo 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, 30 (7), 1606-1612).

Tomados en conjunto, los estudios anteriores sugieren fuertemente que los compuestos que son moduladores de receptor de 5-HT<sub>6</sub>, es decir ligandos, pueden ser útiles para indicaciones terapéuticas incluyendo el tratamiento de enfermedades asociadas con un déficit de la memoria, cognición y aprendizaje tales como enfermedad de Alzheimer y trastorno por déficit de atención; el tratamiento de trastornos de la personalidad tales como esquizofrenia; el tratamiento de trastornos del comportamiento, por ejemplo ansiedad, depresión y trastornos obsesivo-compulsivos; el tratamiento de trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia; el tratamiento de enfermedades asociadas con la neurodegeneración tales como accidente cerebrovascular o traumatismo craneal; o abstinencia de drogadicción incluyendo adicción a la nicotina, al alcohol y a otras drogas.

También se espera que tales compuestos sean útiles en el tratamiento de determinados trastornos gastrointestinales (GI) tales como trastorno funcional del intestino. Véase por ejemplo, Roth, B. L.; *et al.*, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, 1403-1412; Sibley, D. R.; *et al.*, Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327, Sleight, A. J.; *et al.*, Neurotransmission, 1995, 11, 1-5; y Sleight, A. J.; *et al.*, Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115-118.

Además, se ha notificado el efecto de antagonista de 5-HT<sub>6</sub> y oligonucleótidos antisentido de 5-HT<sub>6</sub> para reducir la ingesta de alimentos en ratas, por tanto posiblemente en el tratamiento de la obesidad. Véase por ejemplo, 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; Wooley *et al.*, Neuropharmacology, 2001, 41: 210-129 y el documento WO 02/098878.

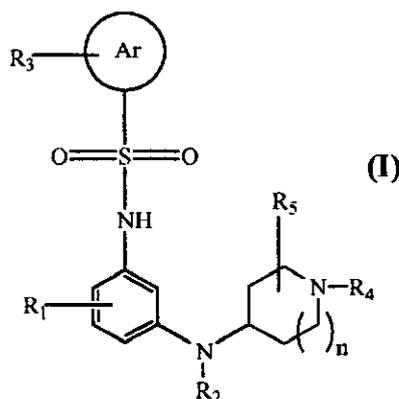
Una reciente revisión de Holenz, Jo"rg *et al.*, Drug Discovery Today, 11, 7/8 de abril de 2006, Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents, proporciona una elaborada valoración sobre la evolución de ligandos de 5-HT<sub>6</sub>. Resumió herramientas farmacológicas y candidatos preclínicos usados en la evaluación de receptor de 5-HT<sub>6</sub> en enfermedades tales como esquizofrenia, otros trastornos relacionados con dopamina y depresión y para perfilar los efectos neuroquímicos y electrofisiológicos o bien del bloqueo o bien de la activación de receptores de 5-HT<sub>6</sub>. Recientemente, una revisión de Heal D. J. *et al.* Pharmacology and therapeutics, 2008, 117, 207-231, Selective 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands: Progress in the development of a novel pharmacological approach to the treatment of the obesity and related metabolic disorders, describió los principales desarrollos en los campos de la química medicinal y la farmacología de ligandos de 5-HT<sub>6</sub>, con énfasis particular en su posible aplicación como fármacos anti-obesidad novedosos. Además, se han usado para caracterizar al receptor de 5-HT<sub>6</sub> y para investigar su distribución.

Se han notificado el candidato antagonista de fase II de GlaxoSmithKline, SB-742457, para la indicación terapéutica de disfunción cognitiva asociada con la enfermedad de Alzheimer [Ahmed, M. *et al.* (2003) Novel compounds. Patente WO 2003080580] y el compuesto de Lilly LY-483518 [Filla, S.A. *et al.* (2002) Preparation of benzenesulfonic acid indol-5-yl esters as antagonists of the 5-HT<sub>6</sub> receptor, documento WO 2002060871]. SB-271046, el primer antagonista de receptor de 5-HT<sub>6</sub> en entrar en desarrollo clínico de fase I, se ha interrumpido (probablemente debido a la baja penetración de la barrera hematoencefálica). Además, el antagonista de receptor de 5-HT<sub>6</sub> selectivo SB-271046 es inactivo en pruebas con animales relacionadas con síntomas o bien positivos o bien negativos de esquizofrenia [Pouzet, B. *et al.* Effects of the 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist, SB-271046, in animal models for schizophrenia. Pharmacol. Biochem. Behav. 2002, 71, 635-643].

Las publicaciones de patente internacional WO 2007/046112, WO 2007/020653, WO 2007/138611, WO 2005/066157, WO 2004/108671, WO 2004/048331, WO 2004/048330 y WO 2004/048328 (todas cedidas a Suven Life Sciences Limited) describen la técnica anterior relacionada. Además los documentos WO 98/27081, WO 99/02502, WO 99/37623, WO 99/42465 y WO 01/32646 (todos cedidos a Glaxo SmithKline Beecham PLC) dan a conocer una serie de compuestos de aril-sulfonamida y sulfóxido como antagonistas de receptor de 5-HT<sub>6</sub> y se reivindica que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del SNC. Aunque se han dado a conocer algunos moduladores de 5-HT<sub>6</sub>, sigue existiendo una necesidad de compuestos que sean útiles para modular 5-HT<sub>6</sub>. En la investigación en el área de receptores de 5-HT<sub>6</sub>, se encontró que los compuestos de amina de arilsulfonamida de fórmula (I) demuestran una afinidad por receptor de 5-HT<sub>6</sub> muy alta. Por tanto, un objeto de esta invención es proporcionar compuestos que sean útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento/la prevención de una variedad de trastornos del sistema nervioso central o trastornos afectados por el receptor de 5-HT<sub>6</sub>.

**Sumario de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos de amina de arilsulfonamida novedosos de la fórmula (I), a sus formas tautoméricas, a sus estereoisómeros, a sus polimorfos, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a sus solvatos farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento y a composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

10  representa arilo o heterociclo;

R<sub>4</sub> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), arilo o aralquilo;

"n" representa de 1 a 2.

15 Preferiblemente, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

También se prefieren compuestos de la fórmula general (I) en la que R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

También se prefieren compuestos de la fórmula general (I) en la que R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

20 También se prefieren compuestos de la fórmula general (I) en la que R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), arilo o aralquilo.

También se prefieren compuestos de la fórmula general (I) en la que R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

25 La presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de fórmula (I), para la fabricación de un medicamento en el tratamiento/la prevención de diversos trastornos que están relacionados con funciones de receptor de 5-HT<sub>6</sub>.

30 Específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos tales como ansiedad, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastornos convulsivos, trastornos obsesivo-convulsivos, migrañas, cefalea, trastornos cognitivos de la memoria, TDAH (síndrome de trastorno por déficit de atención/hiperactividad), trastornos de la personalidad, psicosis, parafrenia, depresión psicótica, enfermedad de Parkinson, manía, esquizofrenia, trastornos de pánico, trastornos del sueño, síndrome de abstinencia de abuso de drogas, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, deficiencia cognitiva leve, trastornos neurodegenerativos, gastrointestinales y obesidad.

35 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o estereoisómeros individual, mezclas racémicas o no racémicas de estereoisómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en mezcla con al menos un portador, diluyente, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) radiomarcado para su uso en la terapia o el

diagnóstico médico, así como al uso de un compuesto de fórmula (I) radiomarcado para preparar un medicamento útil en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con funciones de receptor de 5-HT<sub>6</sub>.

5 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto según la presente invención en combinación con al menos un principio activo adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades y estados.

Todavía en otro aspecto, la invención se refiere a composiciones que comprenden, y a métodos para usar, compuestos de fórmula (I).

Aún en otro aspecto, la invención se refiere además al procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I).

10 Lo siguiente es la lista parcial de los compuestos que pertenecen a la fórmula general (I):

N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-fluoro-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-metil-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-isopropil-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

15 2-bromo-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-fluoro-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

2-bromo-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-isopropil-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

20 4-metil-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

2-bromo-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-isopropil-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-fluoro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-metil-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

25 2-bromo-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-fluoro-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-metil-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

30 5-cloro-3-metil-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]benzo[b]tiofene-2-ilo sulfonamida;

clorhidrato de N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

clorhidrato de 4-isopropil-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

2-bromo-N-[4-metoxi-3-[N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;

N-[4-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

35 N-[4-etoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

N-[4-trifluorometil-3-(piperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-fluoro-N-[4-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-fluoro-N-[4-metoxi-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-metil-N-[4-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

- 4-metil-N-[4-etoxi-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-isopropil-N-[4-trifluorometoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-isopropil-N-[4-cloro-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 2-bromo-N-[4-cloro-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 5 4-bromo-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-bromo-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metoxi-N-[4-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metoxi-N-[4-trifluorometil-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 2,4-dicloro-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 10 2,4-dicloro-N-[4-bromo-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-trifluorometoxi-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-cloro-N-[4-cloro-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 2-cloro-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 2-metoxi-N-[4-trifluorometil-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 15 4-metil-N-[4-cloro-3-[N-metil-N-(4-metilpiperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metil-N-[4-metoxi-3-[N-metil-N-(4-metilpiperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metil-N-[4-fluoro-3-[N-metil-N-(piperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida y  
 4-metil-N-[4-trifluorometil-3-[N-metil-N-(piperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;  
 20 y sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

**Descripción detallada de la invención**

A menos que se mencione lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados facilitados a continuación:

- "Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo;
- 25 "Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo;
- "Alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye metoxilo, etoxilo, propiloxilo o iso-propiloxilo;
- 30 "Cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" significa radicales alquilo cíclicos o cíclicos ramificados que contienen de tres a seis átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)metilo o ciclohexilo, que puede estar sustituido o no sustituido y opcionalmente los sustituyentes pueden seleccionarse de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);
- "Cicloalcoxilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" significa radicales alquilo cíclicos y cíclicos ramificados que contienen desde tres hasta seis átomos de carbono e incluye ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo o ciclohexiloxilo;
- 35 "Haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, difluoroetilo y similares;
- "Haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo, difluoroetoxilo y similares;
- 40 "Heterociclo" significa compuestos orgánicos que contienen una estructura de anillo que contiene átomos además de carbono tales como azufre, oxígeno o nitrógeno, como parte del anillo. Pueden ser o bien anillos aromáticos simples o bien anillos no aromáticos e incluyen piridina, pirimidina, benzotiofeno y similares;

"Ariolo" significa sistema de anillos aromático monocíclico, que puede estar opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

"Aralquilo" significa bencilo o heterociclimetilo y similares;

El término "esquizofrenia" significa esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y esquizoafectivo.

- 5 El término "trastorno psicótico" se refiere a delirios, alucinaciones prominentes, habla desorganizada o comportamiento desorganizado o caótico. Véase Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, cuarta edición, American Psychiatric Association, Washington, D.C.

10 La frase "sales farmacéuticamente aceptables" indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los demás componentes que comprende una formulación, tratándose al mamífero con la misma.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se define como "una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, estado o trastorno particular (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular descrito en el presente documento".

- 15 Los términos "trata", "tratar" o "tratamiento" abarcan todos los significados tales como preventivo, profiláctico y paliativo.

20 El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que sólo se diferencian en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (cis-trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno de otro (diastereómeros).

El término "TDAH" significa trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

25 Determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de esas formas estereoisoméricas y a mezclas de las mismas incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse una de otra mediante el uso de métodos habituales o cualquier isómero dado puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a formas tautoméricas y mezclas de las mismas.

30 Como norma, los estereoisómeros se obtienen generalmente como racematos que pueden separarse en los isómeros ópticamente activos de una manera conocida en sí misma. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico la presente invención se refiere a la forma D, la forma L y mezclas D,L y en el caso de varios átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y la invención se extiende a cada una de esas formas isoméricas y a mezclas de las mismas incluyendo racematos. Los compuestos de fórmula general (I) que tienen un carbono asimétrico y se obtienen como norma como racematos pueden separarse unos de otros mediante los métodos habituales, o puede obtenerse cualquier isómero dado mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el principio, obteniéndose entonces un compuesto enantiomérico o diastereomérico ópticamente activo de manera correspondiente como compuesto final.

35 Los estereoisómeros de compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse de una o más maneras presentadas a continuación:

- i) Uno o más de los reactivos pueden usarse en su forma ópticamente activa.
- 40 ii) Pueden emplearse ligandos quirales o catalizadores ópticamente puros junto con catalizadores metálicos en el proceso de reducción. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio, iridio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).
- 45 iii) Puede resolverse la mezcla de estereoisómeros mediante métodos convencionales tales como formando sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales o aminoalcoholes quirales, aminoácidos quirales. Entonces puede separarse la mezcla de diastereómeros resultante mediante métodos tales como cristalización fraccionada, cromatografía y similares, que va seguido por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo hidrolizando el derivado (Jacques *et al.*, "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).
- 50 iv) Puede resolverse la mezcla de estereoisómeros mediante métodos convencionales tales como resolución microbiana, resolviendo las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.

Los ácidos quirales que pueden emplearse pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que pueden emplearse pueden ser alcaloides de cinchona, brucina o un aminoácido básico tal como lisina, arginina y similares. En el caso de los compuestos de

fórmula general (I) que contienen isomerismo geométrico la presente invención se refiere a todos esos isómeros geométricos.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas resultarán 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 ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención pueden prepararse tratando el compuesto de fórmula (I) con 1-6 equivalentes de una base tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, hidróxido de calcio, acetato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio y similares. Pueden usarse disolventes tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, isopropil éter o mezclas de los mismos.

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

20 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación unos con otros o con otros agentes terapéuticos o enfoques usados para tratar o prevenir los estados indicados anteriormente. Tales agentes o enfoques incluyen inhibidores de beta-secretasa; inhibidores de gamma-secretasa; inhibidores de agregación de amiloide (por ejemplo Alzhemed); compuestos neuroprotectores que actúan directa o indirectamente; antioxidantes tales como vitamina E y ginkgólidos; agentes anti-inflamatorios tales como inhibidores de Cox o AINE; inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas); inhibidores de acetilcolina-esterasa tales como donepezilo, rivastigmina, tacrina, galantamina; antagonistas de receptor de NMDA (por ejemplo memantina); agonistas de AMPA; compuestos que modulan la liberación o concentración de neurotransmisores (por ejemplo NS-2330); compuestos que inducen la liberación de hormonas del crecimiento (por ejemplo mesilato de ibutamoreno y capromorelina); agonistas inversos o antagonistas de receptor de CB1; antibióticos tales como minociclina o rifampicina; inhibidores de PDE-IV y PDE-IX; agonistas inversos de GABAA; agonistas nicotínicos; antagonistas de histamina H3, agonistas o agonistas parciales de 5-HT<sub>4</sub>; antagonistas de 5-HT<sub>6</sub>; antagonistas de receptor adrenérgico α<sub>2</sub>; agonistas de receptor muscarínico M1; antagonistas de receptor muscarínico M2; moduladores positivos del receptor de glutamato metabotrópico 5; y compuestos que modulan receptores o enzimas de tal manera que se aumenta la eficacia y/o seguridad de los compuestos de la presente invención o se reducen los efectos secundarios.

35 Se prefieren tales combinaciones que comprenden uno o más de los compuestos de la presente invención y uno o más principios activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en Alzhemed, vitamina E, ginkgólido, donepezilo, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina, NS-2330, mesilato de ibutamoreno, capromorelina, minociclina y rifampicina.

40 En la combinación de la presente invención, los compuestos de la presente invención y las parejas de combinación mencionadas anteriormente pueden administrarse por separado (por ejemplo kit de partes) o juntos en una composición farmacéutica (por ejemplo cápsula o comprimido). Además, la administración de un elemento de la combinación de la presente invención puede realizarse antes de, simultáneamente con, o posteriormente a la administración del otro elemento de la combinación de la presente invención puede realizarse antes de, simultáneamente con, o posteriormente a la administración del otro elemento de la combinación. Si los compuestos de la presente invención y el uno o más principios activos adicionales están presentes en formulaciones separadas, estas formulaciones separadas pueden administrarse simultánea o secuencialmente.

45 Para el tratamiento o la prevención de las enfermedades y los estados mencionados anteriormente, pueden usarse compuestos de la invención en combinación con enfoques inmunológicos, tales como, por ejemplo, inmunización con péptido beta A o derivados del mismo o administración de anticuerpos anti-péptido beta A.

50 Por tanto, la invención se refiere al uso de un compuesto según la presente invención en combinación con al menos un principio activo adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades y estados.

Ya están disponibles numerosos radioisótopos incluyendo isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, yodo, flúor, bromo y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>18</sup>F, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>82</sup>Br y <sup>36</sup>Cl.

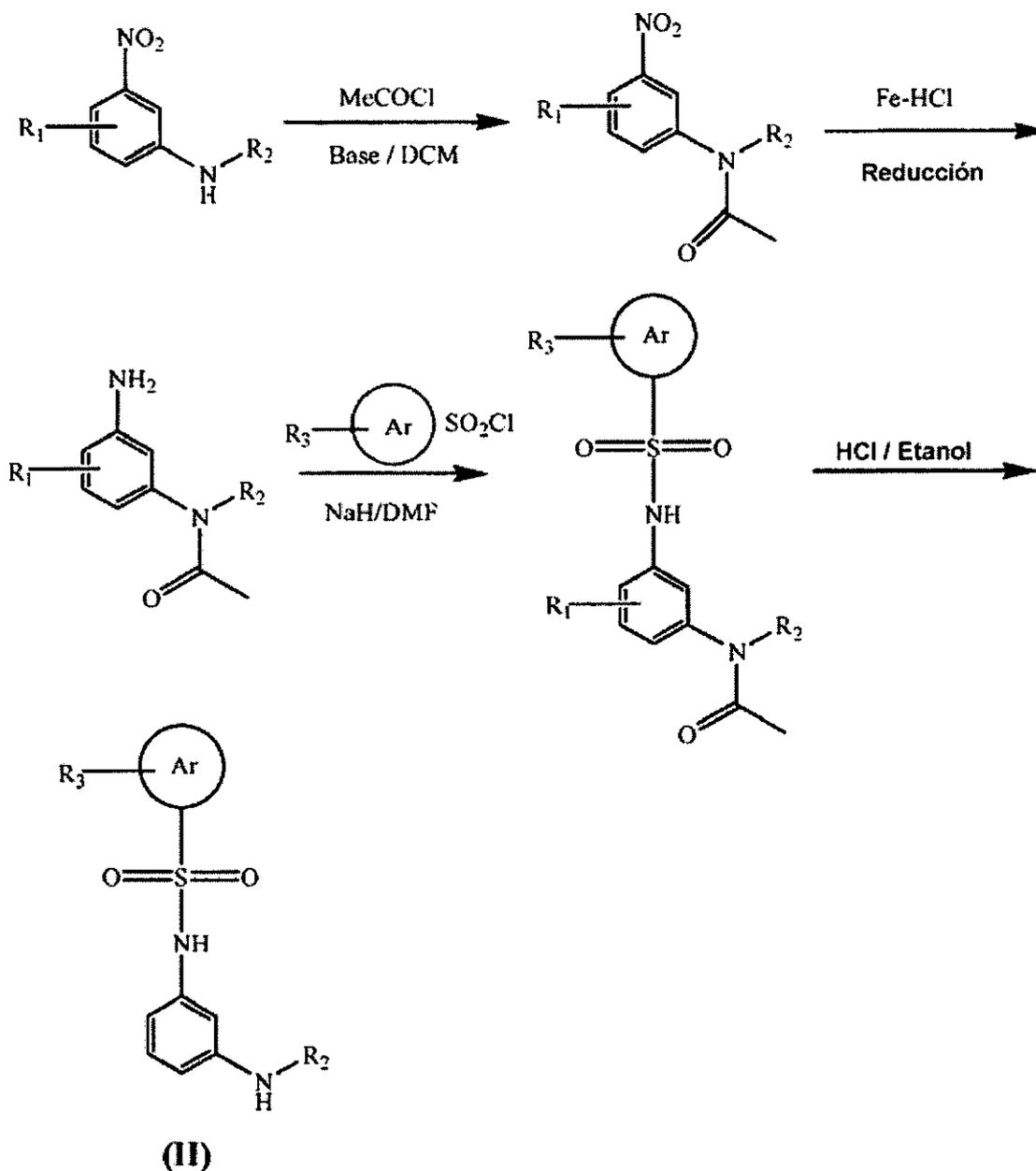
55 Un compuesto de fórmula general (I) puede radiomarcarse usando técnicas convencionales conocidas en la química orgánica. Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) radiomarcado con un radioisótopo como sustituyente en uno de los materiales de partida o en un producto intermedio usado en la síntesis del compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, véase Arthur Murry III, D. Lloyd Williams; Organic Synthesis with Isotopes, vol. I y II, Interscience Publishers Inc., N.Y. (1958) y Melvin Calvin *et al.* Isotopic Carbon John Wiley and Sons Inc., N.Y. (1949).

La síntesis de compuestos radiomarcados puede realizarse convenientemente por un proveedor de radioisótopos que se especializa en la síntesis personalizada de compuestos de sonda radiomarcados, tal como Amersham Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotopes Laboratories, Inc. Andover, MA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; ChemSyn Laboratories, Lexena, KS; American Radiolabeled Chemicals, Inc. & St. Louis, MO;

5 Pueden usarse análogos radiomarcados de compuesto de fórmula (I) en estudios clínicos para evaluar el papel de ligandos de receptor de 5-HT<sub>6</sub> en una variedad de zonas de enfermedades, en las que se cree que participan ligandos de receptor de 5-HT<sub>6</sub>.

10 Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados son útiles como agentes de obtención de imágenes y biomarcador para diagnóstico y terapia médica. Tales compuestos radiomarcados también son útiles como herramientas farmacológicas para estudiar la actividad y las funciones de 5-HT<sub>6</sub>. Por ejemplo, los compuestos isotópicamente marcados son particularmente útiles en SPECT (tomografía de compuestos por emisión de fotones individuales) y en PET (tomografía por emisión de positrones).

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente ruta (esquema - I)

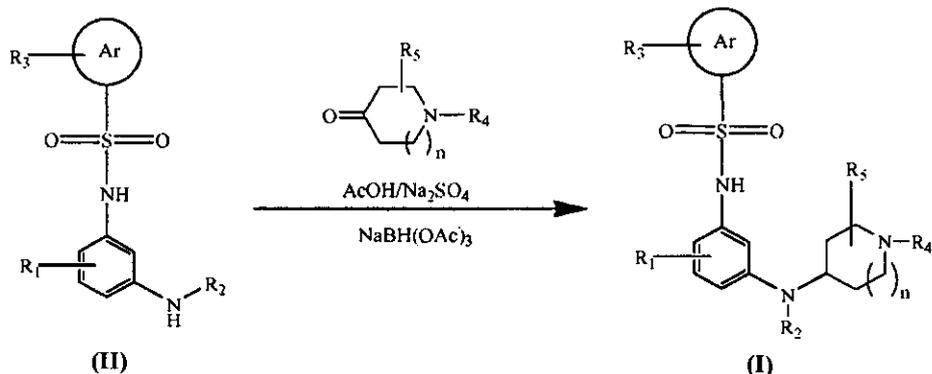


15

Esquema - I

en la que el producto intermedio clave (II) se sintetiza mediante diversos métodos conocidos en la bibliografía.

El procedimiento de esta invención incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II),

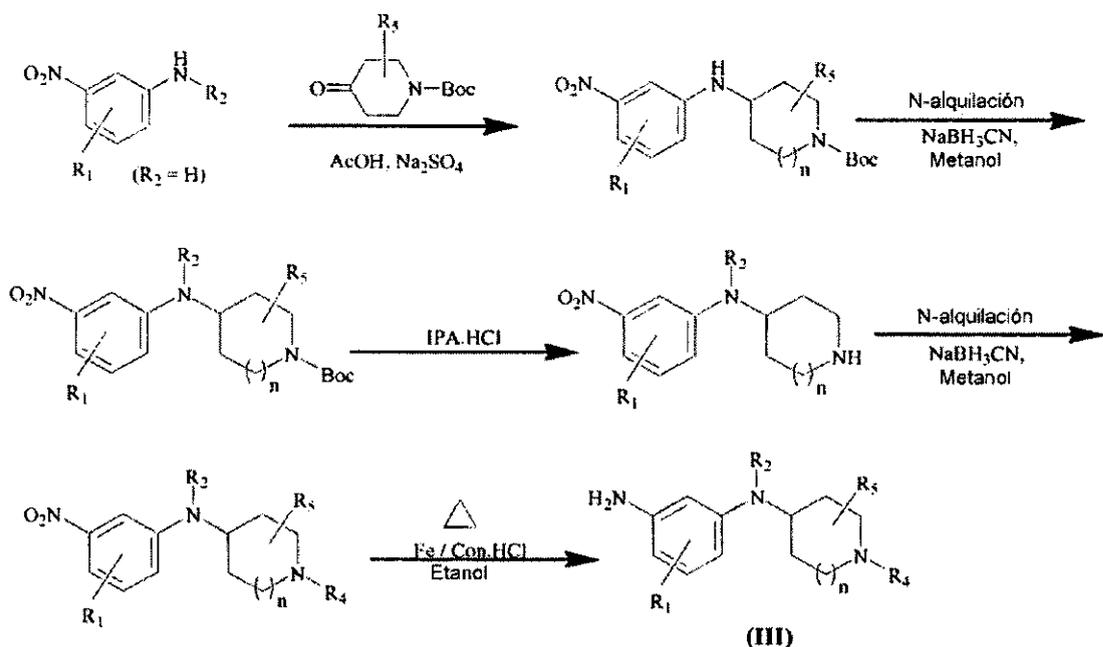


5 con derivados de piperidin-4-ona, usando un agente reductor adecuado y base en presencia de disolvente adecuado a temperatura ambiente para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que todas las sustituciones son tal como se describió anteriormente.

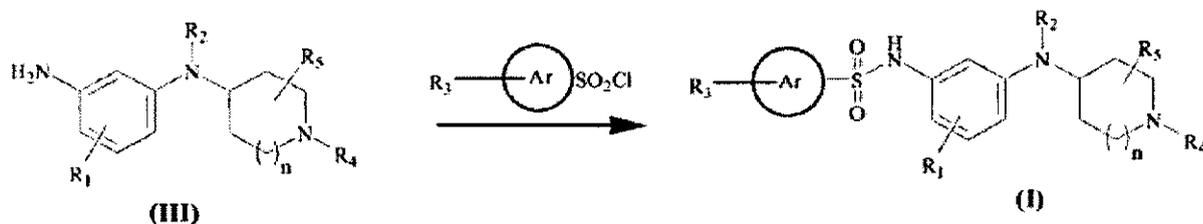
La reacción anterior se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como etanol, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, agua, isopropóxido de titanio, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetil éter y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando acetato de etilo. La reacción se lleva a cabo usando agentes reductores tales como sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, hidruro de sodio o mezclas de los mismos y preferiblemente usando hidróxido de sodio. La temperatura de reacción puede oscilar entre 20°C y 45°C basándose en la elección de disolvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde 20°C hasta 30°C. La duración de la reacción puede oscilar entre 1 y 5 horas, preferiblemente desde un periodo de 2 hasta 4 horas.

El producto intermedio clave (II) se sintetiza tal como se describe en la preparación 1. Este producto intermedio clave (II) puede estar comercialmente disponible o puede prepararse mediante métodos convencionales o mediante modificación, usando un procedimiento conocido.

20 La presente invención también proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende de la siguiente ruta (esquema - II), en la que el producto intermedio clave (III) se sintetiza mediante diversos métodos conocidos en la bibliografía.



El procedimiento de esta invención incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III),



Esquema - II

con derivados de cloruro de aril-sulfonilo, en presencia de disolvente adecuado a temperatura ambiente para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que todas las sustituciones son tal como se describió anteriormente.

- 5 La reacción anterior se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como etanol, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, agua, piridina, diclorometano, dimetilsulfóxido, dimetil éter y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando piridina y diclorometano. La temperatura de reacción puede oscilar entre 20°C y 45°C basándose en la elección de disolvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde 25°C hasta 30°C. La duración de la reacción puede oscilar entre 1 y 5 horas, preferiblemente durante un periodo de 4 horas.
- 10 El producto intermedio clave (III) se sintetiza tal como se describe en la preparación 2. Este producto intermedio clave (III) puede estar comercialmente disponible o puede prepararse mediante métodos convencionales o mediante modificaciones, usando un procedimiento conocido.

- 15 Los compuestos obtenidos mediante el método de preparación anterior de la presente invención pueden transformarse en otro compuesto de esta invención mediante modificaciones químicas adicionales usando reacciones bien conocidas tales como oxidación, reducción, protección, desprotección, reacción de transposición, halogenación, hidroxilación, alquilación, alquiltiolación, desmetilación, O-alquilación, O-acilación, N-alquilación, N-alquenilación, N-acilación, N-cianación, N-sulfonilación, reacción de acoplamiento usando metales de transición y similares.

Si es necesario, puede llevarse a cabo una cualquiera o más de una de las siguientes etapas,

- 20 i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I)  
 ii) eliminar cualquier grupo protector; o  
 iii) formar una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 El procedimiento (i) puede realizarse usando cualquier procedimiento de interconversión convencional tal como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleófila o electrófila e hidrólisis de éster o formación de enlaces amida.

- 30 En el procedimiento (ii) pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo tosilo), acilo (por ejemplo acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo bencilo), que pueden eliminarse mediante hidrólisis (por ejemplo usando un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético) o de manera reductiva (por ejemplo hidrogenólisis de un grupo bencilo o eliminación reductiva de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando zinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo, que puede eliminarse mediante hidrólisis catalizada por base o un grupo bencilo unido a resina en fase sólida, tal como grupo 2,6-dimetoxibencilo unido a resina Merrifield (grupo de unión de Ellman), que puede eliminarse mediante hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo, con ácido trifluoroacético.

- 35 En el procedimiento (iii) pueden prepararse convencionalmente halogenación, hidroxilación, alquilación y/o sales farmacéuticamente aceptables mediante reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado tal como se describió anteriormente en detalle.

- 40 Con el fin de usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, se formularán normalmente en una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica convencional.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse de una manera convencional usando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Por tanto, los compuestos activos de la invención pueden formularse para su administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o una forma adecuada para su administración mediante inhalación o insuflaciones.

- 45 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma, por ejemplo, de comprimidos

o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma, por ejemplo, de disoluciones, jarabes o suspensiones o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de una manera convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para su administración parenteral mediante inyección, incluyendo usar infusión o técnicas de cateterización convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos activos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos.

Para la administración intranasal o administración mediante inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una pulverización de aerosol a partir de un recipiente a presión o un nebulizador o a partir de una cápsula usando un inhalador o insufladores. En el caso de un aerosol a presión, un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado y la unidad de dosificación pueden determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad dosificada. El medicamento para el recipiente a presión o nebulizador puede contener una disolución o suspensión del compuesto activo, mientras que para una cápsula debe estar preferiblemente en forma de polvo. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de los estados mencionados anteriormente (por ejemplo, migrañas) en un ser humano adulto promedio se disponen preferiblemente de manera que cada dosis dosificada o "soplo" de aerosol contiene de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Puede usarse una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o sus derivados tal como se definió anteriormente para producir un medicamento, junto con agentes auxiliares, portadores y aditivos farmacéuticos convencionales.

Tal terapia incluye múltiples elecciones: por ejemplo, administrar dos compuestos compatibles simultáneamente en una forma de dosis individual o administrar cada compuesto individualmente en una dosificación separada; o si se requiere en el mismo intervalo de tiempo o por separado con el fin de maximizar el efecto beneficioso o minimizar los posibles efectos secundarios de los fármacos según los principios de la farmacología.

La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la vía de administración, la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la intensidad de la enfermedad que va a tratarse y factores similares. Por tanto, cualquier referencia en el presente documento a una cantidad farmacológicamente eficaz de los compuestos de fórmula general (I) se refiere a los factores mencionados anteriormente. Una dosis propuesta de los compuestos activos de esta invención, para su administración oral, parenteral, nasal o bucal, a un ser humano adulto promedio, para el tratamiento de los estados mencionados anteriormente, es de 0,1 a 200 mg del principio activo por dosis unitaria que puede administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente se refiere a 25 - 30°C. Se obtuvieron IR usando KBr y en estado sólido. A menos que se mencione lo contrario, todos los espectros de masas se llevaron a cabo usando condiciones de ESI. Se registraron espectros de <sup>1</sup>H-RMN a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se usó cloroformo deuteriado (el 99,8% de D) como disolvente. Se usó TMS como patrón de referencia interno. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de partes por millón (δ). Se usan las

siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s=singlete, sa=singlete ancho, d=doblete, t=tripleto, q=cuarteto, qui=quinteto, h=hepteto, dd=doblete de dobletes, dt=doblete de tripletes, tt=tripleto de tripletes, m=multiplete. La cromatografía se refiere a cromatografía en columna llevada a cabo usando gel de sílice de 100 - 200 de malla y realizada usando condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida).

## 5 Ejemplos

Los compuestos novedosos de la presente invención se prepararon según los siguientes procedimientos, usando materiales apropiados y se muestran a modo de ejemplo adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos más preferidos de la invención son cualquiera o la totalidad de los expuestos específicamente en estos ejemplos. Sin embargo, estos compuestos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención y cualquier combinación de los compuestos o de sus restos puede formar en sí misma un género. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

### 15 Preparación 1: Preparación de N-(4-cloro-3-aminofenil)bencenosulfonamida

Etapa (I): Preparación de 2-cloro-5-nitroacetanilida

Se colocó 2-cloro-5-nitroanilina (12 gramos, 70 mmol) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml que contenía diclorometano (110 ml) con agitación. Después se añadió trietilamina (14,9 ml, 105 mmol) a la masa de reacción gota a gota en 15 minutos a temperatura ambiente. Se enfrió la masa de reacción hasta 0°C con agitación y se añadió cloruro de acetilo (6,8 ml, 84 mmol) a 0°C a lo largo de un periodo de 10 minutos. Se agitó adicionalmente la masa de reacción a 20 - 25°C durante 3 horas. Se extinguió la masa de reacción en 150 ml de agua y se extrajo el producto con exceso de diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de salmuera saturada (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se liberaron de sales mediante filtración y se concentraron a vacío para obtener una masa aceitosa (7,8 g).

25 Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1550, 1335, 1190;

<sup>1</sup>H-RMN (δ ppm): 2,15 (3H, s), 7,51 - 7,53 (1H, d, J = 8,56 Hz), 7,85 - 7,87 (1H, dd, J = 2,48, 8,56 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,46 Hz);

Masa (m/z): 215,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (II): Preparación de 2-cloro-5-aminoacetanilida

30 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml se le añadieron 2-cloro-5-nitroacetanilida (34,0 gramos, 158,5 mmol) obtenida en la etapa (I) y metanol (100 ml). Se agitó la masa para obtener una disolución transparente y después se añadió níquel de Raney (3,4 gramos) lenta y cuidadosamente usando metanol (20 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (39,6 ml, 792,5 mmol) gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno manteniendo la temperatura de la masa a 25 - 30°C. La reacción fue exotérmica durante la adición. Se agitó adicionalmente la masa de reacción a 25 - 30°C durante 2 horas. Se filtró la masa de reacción a través de un lecho Hyflow Supercel y se lavó con metanol (50 ml). Se concentró el filtrado para obtener una masa aceitosa. Se añadió agua (200 ml) y se ajustó el pH a 10 usando disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de salmuera saturada (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se liberaron de sales mediante filtración y se concentraron a vacío para obtener un producto aceitoso (18,48 gramos).

35 Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3310, 1535, 1331, 1153;

<sup>1</sup>H-RMN (δ ppm): 2,15 (3H, s), 3,68 (2H, sa), 6,34 - 6,37 (1H, dd, J = 2,48, 8,56 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,46 Hz), 6,90 - 6,92 (1H, d, J = 8,56 Hz);

Masa (m/z): 185,6 (M+H)<sup>+</sup>.

### 45 Etapa (III): Preparación de N-(4-cloro-3-acetamido fenil)bencenosulfonamida

A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml seco que contenía dicloroetano (20 ml) se le añadió 2-cloro-5-aminoacetanilida (1,5 gramos, 8 mmol) obtenida en la etapa (II), seguida por la adición de piridina (0,7 ml, 8 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la masa de reacción durante 1 hora, después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,6 ml, 9,2 mmol) gota a gota a temperatura ambiente en 20 minutos y se agitó adicionalmente la masa de reacción durante 2 horas. Tras completarse la reacción se extinguió la masa de reacción en 100 ml de agua y se extrajo el producto con dicloroetano (3 x 350 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de salmuera saturada (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se liberaron de sales mediante filtración y se concentraron a vacío para obtener una masa aceitosa, que se purificó adicionalmente

mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexano como eluyentes para obtener 2,1 gramos de producto.

Espectros de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1652, 1522, 1310, 1155;

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm): 2,1 (3H, s), 3,52 (1H, sa), 6,34 - 6,37 (1H, dd,  $J = 8,56, 2,48$  Hz), 6,70 (1H, d,  $J = 2,46$  Hz), 6,90 - 6,92 (1H, d,  $J = 8,56$  Hz), 7,25 - 7,39 (3H, m), 7,66 - 7,68 (2H, m), 9,41 (1H, s);

Masa ( $m/z$ ): 325,7 ( $M+H$ ) $^+$ .

Etapa (IV): Preparación de N-(4-cloro-3-amino fenil)bencenosulfonamida

10 Se añadió N-(4-cloro-3-acetamido fenil)bencenosulfonamida (4,5 gramos, 13,8 mmol) obtenida en la etapa (III) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml que contenía etanol (50 ml) con agitación. Se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico concentrado (4,2 ml, 30 mmol) y se calentó la masa de reacción a reflujo (75 - 80°C) durante 5 horas. Se eliminó el etanol mediante destilación a vacío y se extinguió la masa resultante en agua (100 ml) y se basificó con trietilamina. Se extrajo el producto con acetato de etilo (4 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de salmuera saturada (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se liberaron de sales mediante filtración y se concentraron a vacío para obtener una masa aceitosa, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexano (mezcla 1:1) para obtener 3,1

15 gramos de producto.

Espectros de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1603, 1520, 1325, 1151;

$^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm): 3,96 (2H, sa), 6,35 - 6,38 (1H, dd,  $J = 8,56, 2,48$  Hz), 6,62 (1H, d,  $J = 2,46$  Hz), 6,86 - 6,88 (1H, d,  $J = 8,56$  Hz), 7,25 - 7,39 (3H, m), 7,66 - 7,68 (2H, m), 9,41 (1H, s);

20 Masa ( $m/z$ ): 283,7 ( $M+H$ ) $^+$ .

Preparación 2: Preparación de 4-metoxi-N-metil-N-(1-metilo piperidin-4-il)benceno-1,3-diamina

Etapa (I): Preparación de 2-metoxi-5-nitro-N-(1-Boc-piperidin-4-il)fenilamina

25 Se añadió 2-metoxi-5-nitro fenilamina (8,0 gramos, 47,61 mmol) a un matraz de fondo redondo, seguido por la adición de 1-boc-4-piperidona (28,42 gramos, 142,83 mmol), sulfato de sodio (67,6 gramos, 476 mmol) y ácido acético (80 ml). Se agitó la masa de reacción anterior durante 8 horas a temperatura ambiente. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (30,28 gramos, 142,83 mmol) a 20 - 25°C en 5 minutos y se agitó la masa de reacción durante 3 horas adicionales. Se extinguió la masa de reacción en agua (100 ml) y se basificó a pH: 9 con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. Se extrajo el producto con acetato de etilo (4 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto aceitoso.

30 Se purificó adicionalmente el producto mediante cromatografía en columna, siendo el eluyente acetato de etilo, n-hexano y trietilamina, para obtener 24,01 gramos de producto puro.

Espectros de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 2950, 1685, 1264, 1172;

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm): 1,35 - 1,45 (2H, m), 1,47 (9H, s), 2,04 - 2,09 (2H, m), 2,96 - 3,02 (2H, m), 3,50 - 3,52 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,06 - 4,11 (2H, m), 4,33 - 4,35 (1H, d,  $J = 7,76$  Hz), 6,75 - 6,77 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,38 - 7,39 (1H, d,  $J = 2,64$  Hz), 7,60 - 7,63 (1H, dd,  $J = 8,76, 2,64$  Hz);

Masa ( $m/z$ ): 352,2 ( $M+H$ ) $^+$ .

Etapa (II): Preparación de 2-metoxi-5-nitro-N-metil-N-(1-Boc-piperidin -4-il)fenilamina

40 Se colocó 2-metoxi-5-nitro-N-(1-Boc-piperidin-4-il)fenilamina (5 gramos, 14,24 mmol) obtenida en la etapa (I) en un matraz de fondo redondo que contenía metanol (10 ml) y se agitó a 25 - 30°C durante 5 minutos. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (1,06 gramos, 17,09 mmol) y ácido fórmico (1,96 gramos, 42,7 mmol) y se agitó la masa de reacción durante 10 minutos. Se separó una masa sólida blanca. Después se enfrió la masa de reacción hasta 0 - 5°C en un baño de hielo y se añadió formaldehído (2,84 ml, 28,4 mmol, 30 - 50%). Se obtuvo una disolución transparente. Se agitó adicionalmente la masa durante 6 horas a 20 - 25°C. Tras completarse la reacción

45 (cromatografía en capa fina), se eliminó el disolvente mediante destilación para obtener una masa aceitosa. Se añadió agua (100 ml) y se basificó a pH: 8 usando disolución saturada de disolución de bicarbonato de sodio. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica combinada con disolución de salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la fase orgánica para obtener 5,86 gramos de un aceite de color amarillo oscuro.

Espectros de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 2959, 1680, 1176;

50  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm): 1,45 (9H, s), 1,60 - 1,69 (4H, m), 2,66 (2H, m), 2,75 (3H, s), 3,34 - 3,37 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,14 - 4,19 (2H, sa), 6,88 - 6,90 (1H, d,  $J = 8,98$  Hz), 7,79 - 7,80 (1H, d,  $J = 2,72$  Hz), 7,90 - 7,93 (1H, dd,  $J = 8,95, 2,72$

Hz);

Masa (m/z): 366,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (III): Preparación de 2-metoxi-5-nitro-N-metil-N-(piperidin-4-il)fenilamina

5 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml, se le añadió 2-metoxi-5-nitro-N-metil-N-(1-Boc-piperidin-4-il)fenilamina (3 gramos, 8,21 mmol) obtenida en la etapa (II), seguido por la adición de alcohol isopropílico (20 ml) y se dejó agitar durante 10 minutos. Se calentó la masa de reacción hasta 40 - 45°C y se agitó durante 5 minutos para obtener una disolución transparente. Se añadió una disolución de clorhidrato de isopropanol (al 20%) (15,99 ml, 65,75 mmol) a la masa de reacción anterior, gota a gota a lo largo de un periodo de 10 minutos. Además, se calentó la masa de reacción a 60 - 63°C durante 2 horas. Se filtraron los sólidos que se separaron y se llevaron a agua (20 ml), se basificaron con disolución de amoníaco y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con disolución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener 2,5 gramos del producto del título.

Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3410, 2956, 1650, 1174;

15 <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm): 1,65 - 1,72 (4H, m), 2,55 - 2,61 (2H, m), 2,78 (3H, s), 3,14 - 3,17 (2H, m), 3,31 - 3,34 (1H, m), 3,94 (3H, s), 6,87 - 6,89 (1H, d, J = 8,96 Hz), 7,79 - 7,80 (1H, d, J = 2,74 Hz), 7,88 - 7,91 (1H, dd, J = 8,98, 2,68 Hz);

Masa (m/z): 266,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (IV): Preparación de 2-metoxi-5-nitro-N-metil-N-(1-metilo piperidin-4-il)fenilamina

20 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml se le añadió 2-metoxi-5-nitro-N-metil-N-(piperidin-4-il)fenilamina (1,93 gramos, 7,33 mmol) obtenida en la etapa (III), seguido por la adición de metanol (20 ml) y se agitó a 25 - 30°C durante 5 minutos. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (0,548 gramos, 8,80 mmol) y ácido fórmico (1,08 ml, 22,01 mmol) y se agitó la masa de reacción durante 10 minutos. Se enfrió la masa de reacción hasta 0 - 5°C en un baño de hielo y se añadió formaldehído (1,46 ml, 14,6 mmol, 30 - 50%) mediante jeringa. Se obtuvo una disolución transparente. Se agitó adicionalmente la masa de reacción durante 6 horas a 20 - 25°C. Tras completarse la reacción (cromatografía en capa fina), se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. A la masa aceitosa residual se le añadió agua (100 ml) y se basificó a pH: 8 usando disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con disolución de salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener 1,96 gramos de una masa aceitosa de color amarillo oscuro.

Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 2956, 1650, 1515, 1180;

30 <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm): 1,68 - 1,71 (2H, m), 1,86 - 1,92 (2H, m), 1,98 - 2,04 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,94 - 2,97 (2H, m), 3,25 - 3,28 (1H, m), 3,96 (3H, s), 6,87 - 6,91 (1H, d, J = 8,98 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,68 Hz), 7,88 - 7,92 (1H, dd, J = 8,96, 2,64 Hz);

Masa (m/z): 280,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa (V): Preparación de 4-metoxi-N-metil-N-(1-metilo piperidin-4-il)benzeno-1,3-diamina

35 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml se le añadieron polvo de hierro (1,99 gramos, 6,81 mmol) y 10 ml de agua desmineralizada. Se agitó la masa durante 5 minutos y se añadió ácido clorhídrico concentrado (12 ml) gota a gota. La reacción fue exotérmica. Además, se calentó la masa de reacción hasta 50°C y se añadió una disolución de 2-metoxi-5-nitro-N-metil-N-(1-metilo piperidin-4-il)fenilamina (1,9 gramos, 6,81 mmol) obtenida en la etapa (IV) disuelta en etanol (20 ml), gota a gota mediante embudo de adición. Se calentó la masa de reacción a 78 - 80°C durante 4 horas. Tras completarse la reacción (cromatografía en capa fina), se eliminó completamente el etanol mediante destilación a presión reducida para obtener una masa aceitosa. Se añadió agua (50 ml) y se basificó a pH: 9 usando una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. Se filtró la fase orgánica y se lavó la torta con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 2,31 gramos de un producto aceitoso.

45 Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 3415, 2970, 1625, 1532, 1171;

<sup>1</sup>H-RMN (δ ppm): 1,24 - 1,25 (2H, m), 1,68 - 1,81 (2H, m), 1,92 - 1,98 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,26 - 2,27 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,88 - 2,91 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,70 (2H, sa), 6,29 - 6,31 (1H, dd, J = 8,40, 2,53 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,72 Hz), 6,68 - 6,70 (1H, d, J = 8,61 Hz);

Masa (m/z): 250,2 (M+H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 1: Preparación de N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida

Se añadió N-(4-cloro-3-amino fenil)bencenosulfonamida (1 gramo, 3,5 mmol) obtenida en la preparación 1 a un

matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml, seguido por la adición de 1-metil-4-piperidona (0,81 gramos, 7,18 mmol), sulfato de sodio (3,49 gramos, 35 mmol) y ácido acético (20 ml). Se agitó la masa de reacción durante 8 horas a temperatura ambiente (30°C), después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,23 gramos, 10,5 mmol) a la masa de reacción a 20 - 25°C en 5 minutos. Se agitó adicionalmente esta mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción en 100 ml agua, se basificó a pH: 9 con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% y se extrajo el producto con acetato de etilo (4 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de salmuera saturada (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se liberaron de sales mediante filtración y se concentraron a vacío para obtener una masa aceitosa. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y n-hexano y trietilamina como eluyentes para obtener 0,86 g del producto del título.

Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1603, 1324, 1148, 1092;

<sup>1</sup>H-RMN (δ ppm): 1,44 - 1,53 (2H, m), 1,92 - 1,96 (2H, m), 2,10 - 2,16 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,76 - 2,79 (2H, m), 3,18 - 3,20 (1H, m), 4,18 - 4,20 (1H, d), 6,17 - 6,20 (1H, dd, J = 8,39, 2,44 Hz), 6,42 - 6,43 (1H, d, J = 2,40 Hz), 7,04 - 7,06 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,43 - 7,47 (2H, m), 7,53 - 7,57 (1H, m), 7,76 - 7,78 (2H, m);

15 Masa (m/z): 380 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplos 2 – 20:

Se prepararon los compuestos de los ejemplos 2-20 siguiendo el procedimiento tal como se describió en el ejemplo 1, con algunas variaciones no críticas.

2.	4-Fluoro-N-[4-Cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1601, 1520, 1335, 1159; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,46 - 1,55 (2H, m), 1,94 - 1,98 (2H, m), 2,11 - 2,17 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,77 - 2,80 (2H, m), 3,19 - 3,21 (1H, m), 4,21 - 4,23 (1H, d), 6,17 - 6,19 (1H, dd, J = 8,38, 2,46 Hz), 6,42 - 6,43 (1H, d, J = 2,42 Hz), 7,06 - 7,08 (1H, d, J = 8,38 Hz), 7,10 - 7,14 (2H, m), 7,75 - 7,79 (2H, m); Masa (m/z): 398,2 (M+H) <sup>+</sup> .
3.	4-Metil-N-[4-Cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1603, 1522, 1329, 1151; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,44 - 1,53 (2H, m), 1,93 - 1,97 (2H, m), 2,11 - 2,16 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,77 - 2,79 (2H, m), 3,19 - 3,21 (1H, m), 4,17 - 4,19 (1H, d), 6,17 - 6,20 (1H, dd, J = 8,38, 2,42 Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,39 Hz), 7,04 - 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 - 7,25 (2H, d, J = 8,32 Hz), 7,64 - 7,66 (2H, d, J = 8,29 Hz); Masa (m/z): 394,2 (M+H) <sup>+</sup> .
4.	4-Isopropil-N-[4-Cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1602, 1328, 1153, 1095; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,21 - 1,23 (6H, d, J = 6,92 Hz), 1,46 - 1,52 (2H, m), 1,91 - 1,96 (2H, m), 2,10 - 2,15 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,75 - 2,77 (2H, m), 2,91 - 2,94 (1H, septeto, J = 6,92 Hz), 3,18 - 3,20 (1H, m), 4,17 - 4,19 (1H, d, J=7,76Hz), 6,19-6,21 (1H, dd, J = 8,40, 2,48 Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,40 Hz), 7,03 - 7,05 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,27 - 7,29 (2H, m), 7,67 - 7,69 (2H, m); Masa (m/z): 422,3 (M+H) <sup>+</sup> .
5.	2-Bromo-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1603, 1517, 1337, 1161; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,50 - 1,56 (2H, m), 1,95 - 1,98 (2H, m), 2,19 - 2,25 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,83 - 2,85 (2H, m), 3,23 (1H, m), 4,16 - 4,18 (1H, d, J = 7,52 Hz), 6,29- 6,32 (1H, dd, J = 8,40, 2,44 Hz), 6,48 - 6,49 (1H, d, J = 2,40 Hz), 7,02-7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37-7,39 (2H, m), 7,69 - 7,71 (1H, m), 8,00 - 8,02 (1H, m); Masa (m/z): 458, 460 (M+H) <sup>+</sup> .
6.	4-Fluoro-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1525, 1343, 1223, 1163; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,47 - 1,52 (2H, m), 1,93 - 1,97 (2H, m), 2,11 - 2,17 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,82 - 2,85 (2H, m), 3,12 - 3,14 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,11 - 4,13 (1H, m), 6,18 - 6,21 (1H, dd, J = 8,40, 2,48 Hz), 6,30 - 6,31 (1H, d, J = 2,44 Hz), 6,54 - 6,56 (1H, d, J = 8,44 Hz), 7,07 - 7,11 (2H, m), 7,70 - 7,73 (2H, m); Masa (m/z): 394,2 (M+H) <sup>+</sup> .
7.	N-[4-Metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1607, 1525, 1339, 1223, 1148; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,40 - 1,49 (2H, m), 1,90 - 1,97 (2H, m), 2,01 - 2,12 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,78 - 2,81 (2H, m), 3,10 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,11 (1H, m), 6,20 - 6,23 (1H, dd, J = 8,36, 2,48 Hz), 6,29 (1H, d, J = 2,48 Hz), 6,53 - 6,56 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,40 - 7,44 (2H, m), 7,50 - 7,54 (1H, m), 7,71 - 7,73 (2H, m);

		Masa (m/z): 376,2 (M+H) <sup>+</sup> .
8.	2-Bromo-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1521, 1346, 1227, 1164; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,36 - 1,45 (2H, m), 1,87 - 1,91 (2H, m), 2,03 - 2,12 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,77 - 2,80 (2H, m), 3,08 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,05 - 4,07 (1H, m), 6,32 - 6,35 (2H, m), 6,49 - 6,52 (1H, d, J = 8,92 Hz), 7,32 - 7,34 (2H, m), 7,69 - 7,71 (1H, m), 7,93 - 7,95 (1H, m); Masa (m/z): 454, 456 (M+H) <sup>+</sup> .
9.	4-Isopropil-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1521, 1324, 1167, 1220; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,22 - 1,24 (6H, d, 6,92 Hz), 1,44 - 1,50 (2H, m), 1,92 - 1,95 (2H, m), 2,07 - 2,12 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,76 - 2,79 (2H, m), 2,91 - 2,94 (1H, septeto), 3,11 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,11 - 4,13 (1H, m), 6,23 - 6,26 (1H, dd, J = 8,40, 2,48 Hz), 6,30 - 6,31 (1H, d, J = 2,40 Hz), 6,55 - 6,57 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,25 - 7,27 (2H, m), 7,63 - 7,65 (2H, m); Masa (m/z): 418,4 (M+H) <sup>+</sup> .
10.	4-Metil-N-[4-Metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1607, 1525, 1338, 1224, 1150; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,40 - 1,49 (2H, m), 1,90 - 1,93 (2H, m), 2,00 - 2,09 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,76 - 2,79 (2H, m), 3,10 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,09 - 4,11 (1H, m), 6,21 - 6,23 (1H, dd, J = 8,36, 2,47 Hz), 6,28 (1H, d, J = 2,46 Hz), 6,54 - 6,56 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 - 7,20 (2H, m), 7,59 - 7,61 (2H, m); Masa (m/z): 390,3 (M+H) <sup>+</sup> .
11.	2-Bromo-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1518, 1427, 1331, 1154; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,41 - 1,47 (2H, m), 1,92 - 1,96 (2H, m), 2,11 - 2,13 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,78 - 2,81 (2H, m), 3,16 - 3,18 (1H, m), 6,27 - 6,30 (1H, dd, J = 8,10, 2,02 Hz), 6,35 - 6,37 (1H, m), 6,40 - 6,41 (1H, m), 6,92 - 6,96 (1H, t, J = 8,01 Hz), 7,34 - 7,37 (2H, m), 7,68 - 7,70 (1H, m), 8,03 - 8,05 (1H, m); Masa (m/z): 424, 426 (M+H) <sup>+</sup> .
12.	4-Isopropil-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1159, 1331, 1608; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,22 - 1,24 (6H, d, J = 6,92 Hz), 1,38 - 1,48 (2H, m), 1,95 - 1,98 (2H, m), 2,07 - 2,12 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,77 - 2,80 (2H, m), 2,89 - 2,94 (1H, septeto, J = 6,92 Hz), 3,17 - 3,19 (1H, m), 3,55 - 3,57 (1H, d), 6,24 - 6,27 (1H, dd, J = 7,78, 1,67 Hz), 6,30 - 6,33 (1H, dd, J = 8,14, 1,94 Hz), 6,37 - 6,38 (1H, t, J = 7,99 Hz), 6,95 - 6,99 (1H, t), 7,26 - 7,28 (2H, m), 7,69 - 7,71 (2H, m); Masa (m/z): 388,4 (M+H) <sup>+</sup> .
13.	4-Fluoro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1600, 1329, 1271, 1221, 1158; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,42 - 1,51 (2H, m), 1,96 - 2,04 (2H, m), 2,11 - 2,16 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,82 - 2,85 (2H, m), 3,17 - 3,22 (1H, m), 6,24 - 6,26 (1H, m), 6,32 - 6,37 (2H, m), 6,95 - 6,99 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,08 - 7,12 (2H, m), 7,76 - 7,80 (2H, m); Masa (m/z): 364,5 (M+H) <sup>+</sup> .
14.	4-Metil-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1595, 1513, 1328, 1151; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,39 - 1,40 (2H, m), 1,94 - 1,98 (2H, m), 2,04 - 2,13 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,77 - 2,80 (2H, m), 3,17 (1H, sa), 3,55 (1H, sa), 6,23 - 6,26 (1H, dd, J = 7,65, 1,49 Hz), 6,30 - 6,32 (1H, dd, J = 8,09, 1,82 Hz), 6,36 - 6,37 (1H, t, J = 2,11 Hz), 6,94 - 6,98 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,21 - 7,23 (2H, m), 7,65 - 7,67 (2H, m); Masa (m/z): 360,3 (M+H) <sup>+</sup> .
15.	2-Bromo-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1516, 1436, 1319, 1159; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,37 - 1,46 (2H, m), 1,92 - 1,94 (2H, m), 1,96 (3H, s), 2,11 - 2,16 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,78 - 2,80 (2H, m), 3,18 (1H, s), 3,31 (1H, m), 6,30 - 6,32 (1H, dd, J = 7,84, 2,12 Hz), 6,38 - 6,39 (1H, d, J = 2,08 Hz), 6,80 - 6,82 (1H, d), 7,33 - 7,35 (2H, m), 7,67 - 7,69 (1H, m), 7,98 - 8,01 (1H, m); Masa (m/z): 438, 440 (M+H) <sup>+</sup> .
16.	N-[4-Metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1614, 1523, 1329, 1159; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,39 - 1,49 (2H, m), 1,94 - 1,97 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,04 - 2,14 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,77 - 2,80 (2H, m), 3,19 - 3,21 (1H, m), 3,30 - 3,45 (1H, m), 6,18 - 6,21 (1H, dd), 6,35 (1H, d), 6,84 - 6,86 (1H, d), 7,41 - 7,45 (2H, m), 7,50 - 7,54 (1H, m),

		7,75 - 7,77 (2H, m); Masa (m/z): 360,3 (M+H) <sup>+</sup> .
17.	4-Fluoro-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1592, 1523, 1334, 1162, 1153; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,42 - 1,51 (2H, m), 1,96 - 1,99 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,04 - 2,16 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,79 - 2,82 (2H, m), 3,20 (1H, m), 3,40 (1H, sa), 6,17 - 6,20 (1H, dd, J = 8,4, 2,40 Hz), 6,34 - 6,35 (1H, d, J = 2,44 Hz), 6,85 - 6,87 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,07 - 7,12 (2H, m), 7,74 - 7,78 (2H, m); Masa (m/z): 378,2 (M+H) <sup>+</sup> .
18.	4-metil-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1615, 1523, 1330, 1156; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,44 - 1,52 (2H, m), 1,86 - 2,01 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,14 - 2,19 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,80 - 2,85 (2H, m), 3,19 - 3,21 (1H, m), 6,17 - 6,19 (1H, dd, J = 7,82, 1,93, Hz), 6,35 - 6,36 (1H, d, J = 1,76 Hz), 6,84 - 6,86 (1H, d, J = 7,84 Hz), 7,20 - 7,22 (2H, m), 7,63 - 7,65 (2H, m); Masa (m/z): 374,3 (M+H) <sup>+</sup> .
19.	N-[3-(1-Metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1608, 1327, 1156; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,53 - 1,56 (2H, m), 1,97 - 2,04 (2H, m), 2,24 - 2,29 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,94 - 2,97 (2H, d), 3,22 - 3,20 (1H, m), 6,24 - 6,26 (1H, m), 6,30 - 6,33 (1H, m), 6,39 (1H, sa), 6,94 - 6,98 (1H, t, J = 8,04 Hz), 7,41 - 7,45 (2H, m), 7,51 - 7,53 (1H, m), 7,70 - 7,78 (2H, m); Masa (m/z): 346,2 (M+H) <sup>+</sup> .
20.	5-Cloro-3-metil-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]benzo[b]tiofen-2-ilsulfonamida	Espectros de IR (cm <sup>-1</sup> ): 1527, 1322, 1154; <sup>1</sup> H-RMN (δ ppm): 1,50 - 1,58 (2H, m), 1,87 - 1,90 (2H, m), 2,18 - 2,23 (2H, t), 2,31 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,94 - 2,97 (2H, m), 3,05 - 3,10 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,11 - 4,13 (2H, sa), 6,27 - 6,29 (2H, m), 6,54 - 6,56 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,42 - 7,45 (1H, dd, J = 8,60, 1,90 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,60 Hz), 7,71 - 7,74 (1H, d, J = 8,60 Hz); Masa (m/z): 480,5 (M+H) <sup>+</sup> .

## Ejemplo 21: Preparación de clorhidrato de N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida

Se convirtió el producto (0,86 gramos) obtenido a partir del ejemplo 1 en su sal de clorhidrato usando el siguiente procedimiento. Se llevó la base obtenida a dietil éter (25 ml) y se añadió 1 ml de clorhidrato de isopropanol al 10%. Se agitó la masa de reacción durante 3 horas a 25 - 30°C y se filtró la sal de clorhidrato para obtener el producto del título (0,8 gramos).

Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1605, 1326, 1152, 1095;

<sup>1</sup>H-RMN (δ ppm): 1,46 - 1,50 (2H, m), 1,94 - 1,97 (2H, m), 2,12 - 2,15 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,75 - 2,78 (2H, m), 3,19 - 3,21 (1H, m), 4,15 - 4,17 (1H, d), 6,19 - 6,21 (1H, dd, J = 8,39, 2,44 Hz), 6,44 - 6,45 (1H, d, J = 2,40 Hz), 7,08 - 7,10 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,44 - 7,48 (2H, m), 7,54 - 7,56 (1H, m), 7,78 - 7,80 (2H, m);

Masa (m/z): 380 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 22: Preparación de clorhidrato de 4-isopropil-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida

Se preparó 4-isopropil-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida usando un procedimiento similar al mencionado en el ejemplo 1, con algunas variaciones no críticas. Se llevó la base así obtenida a dietil éter (25 ml) y se añadió 1 ml de clorhidrato de isopropanol al 10%. Se agitó la masa de reacción durante 3 horas a 25 - 30°C y se filtró la sal de clorhidrato para obtener el producto del título (0,78 gramos).

Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 1592, 1528, 1166, 1156;

<sup>1</sup>H-RMN (δ ppm): 1,22 - 1,24 (6H, d, J = 6,92 Hz), 1,43 - 1,48 (2H, m), 1,95 - 1,97 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,10 - 2,15 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,77 - 2,79 (2H, m), 2,91 - 2,94 (1H, septeto, J = 6,92 Hz), 3,20 (1H, m), 3,40 (1H, sa), 6,20 - 6,23 (1H, dd, J = 8,40, 2,40 Hz), 6,36 - 6,37 (1H, d, J = 2,40 Hz), 6,85 - 6,87 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,26 - 7,28 (2H, m), 7,67 - 7,70 (2H, m);

Masa (m/z): 402,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 23: Preparación de 2-bromo-N-[4-metoxi-3-[N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil]bencenosulfonamida

Se disolvió 4-metoxi-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benceno-1,3-diamina (2 gramos, 8,03 mmol) obtenida en la

- 5 preparación 2 en diclorometano (25 ml) en un matraz de 100 ml. Se añadió piridina (1,29 ml, 16,06 mmol) al matraz y se agitó la masa de reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió una disolución de cloruro de 2-bromo-bencenosulfonilo (2,45 gramos, 9,63 mmol) en diclorometano (10 ml), gota a gota a través de un embudo de goteo a 25 - 30°C. Se agitó adicionalmente la masa de reacción durante 4 horas. Se añadió agua (80 ml) y se extrajo el producto con diclorometano (3 x 60 ml). Se secó la fase orgánica combinada y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener una masa aceitosa. Además, se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexano como eluyentes para obtener el producto del título (1,65 gramos).

Intervalo de fusión: 119,2 - 121,3°C;

Espectros de IR (cm<sup>-1</sup>): 2951, 1503, 1330, 1235, 1164;

- 10 <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm): 1,46 - 1,49 (2H, m), 1,64 - 1,71 (2H, m), 1,83 - 1,89 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,83 - 2,86 (2H, m), 3,08 (1H, m), 3,76 (3H, s), 6,64 - 6,68 (2H, m), 6,75 - 6,78 (1H, dd, J = 8,60, 2,53 Hz), 7,28 - 7,36 (2H, m), 7,70 - 7,72 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,89 - 7,99 (1H, dd, J = 7,42, 2,08 Hz);

Masa (m/z): 468,2, 470,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplos 24-47:

- 15 El experto en la técnica puede preparar los compuestos de los ejemplos 24-47 siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

24.	N-[4-Bromo-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
25.	N-[4-Etoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
26.	N-[4-Trifluorometil-3-(piperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
27.	4-Fluoro-N-[4-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
28.	4-Fluoro-N-[4-metoxi-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
29.	4-Metil-N-[4-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
30.	4-Metil-N-[4-etoxi-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
31.	4-Isopropil-N-[4-trifluorometoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
32.	4-Isopropil-N-[4-cloro-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
33.	2-Bromo-N-[4-cloro-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
34.	4-Bromo-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
35.	4-Bromo-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
36.	4-Metoxi-N-[4-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
37.	4-Metoxi-N-[4-trifluorometil-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
38.	2,4-Dicloro-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
39.	2,4-Dicloro-N-[4-bromo-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
40.	4-Trifluorometoxi-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
41.	4-Cloro-N-[4-cloro-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
42.	2-Cloro-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
43.	2-Metoxi-N-[4-trifluorometil-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;
44.	4-Metil-N-[4-cloro-3-[N-metil-N-(4-metilpiperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;
45.	4-Metil-N-[4-metoxi-3-[N-metil-N-(4-metilpiperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;
46.	4-Metil-N-[4-fluoro-3-[N-metil-N-(piperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;
47.	4-Metil-N-[4-trifluorometil-3-[N-metil-N-(piperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;

Ejemplo 48: Comprimido que comprende un compuesto de fórmula (I)

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

- 20 Se combinaron los componentes y se granularon usando un disolvente tal como metanol. Entonces se secó la formulación y se formó como comprimidos (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de preparación de comprimidos apropiada.

Ejemplo 49: Composición para administración oral

Componente	% p/p
------------	-------

Principio activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Se mezclaron los componentes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula será aproximadamente una dosificación diaria total.

Ejemplo 50: Formulación oral líquida

Componente	Cantidad
Principio activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (disolución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 g
Colorante	0,5 g
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Se mezclaron los componentes para formar una suspensión para administración oral.

5 Ejemplo 51: Formulación parenteral

Componente	% p/p
Principio activo	0,25 g
Cloruro de sodio	c.s. para hacerlo isotónico
Agua para inyección	100 ml

Se disolvió el principio activo en una porción del agua para inyección. Entonces se añadió una cantidad suficiente de cloruro de sodio con agitación para hacer que la disolución fuera isotónica. Se llevó la disolución al peso con el resto del agua para inyección, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se envasó en condiciones estériles.

10 Ejemplo 52: Formulación de supositorio

Componente	% p/p
Principio activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Se fundieron los componentes juntos y se mezclaron en un baño de vapor y se vertieron en moldes que contenían 2,5 gramos de peso total.

Ejemplo 53: Formulación tópica

Componentes	g
Principio activo	0,2-2 g
Span 60	2 g
Tween 60	2 g
Aceite mineral	5 g
Vaselina	10 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01 g
Agua	100 ml

15 Se combinaron todos los componentes, excepto agua, y se calentaron hasta aproximadamente 60°C con agitación. Entonces se añadió una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los componentes y después se añadió agua c.s para aproximadamente 100 gramos.

Ejemplo 54: Ensayo de unión para receptor de 5-HT<sub>6</sub> humano

Pueden someterse a prueba los compuestos según los siguientes procedimientos.

## Materiales y métodos:

Fuente de receptor: Recombinante humano expresado en células HEK293

Radioligando: [<sup>3</sup>H]LSD (60-80 Ci/mmol)

Concentración de ligando final: [1,5 nM]

5 Determinante no específico: Mesilato de metiotepina - [0,1 μM]

Compuesto de referencia: Mesilato de metiotepina

Control positivo: Mesilato de metiotepina

## Condiciones de incubación:

10 Se llevaron a cabo reacciones en TRIS-HCl 50 μM (pH 7,4) que contenía MgCl<sub>2</sub> 10 μM, EDTA 0,5 mM durante 60 minutos a 37°C. Se terminó la reacción mediante filtración a vacío rápida sobre filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radiactividad atrapada sobre los filtros y se comparó con valores de control con el fin de determinar cualquier interacción de compuesto(s) de prueba con el sitio de unión de serotonina 5-HT<sub>6</sub> clonada.

Número de ejemplo	% de inhibición a 10 nM	% de inhibición a 100 nM	% de inhibición a 1000 nM
2.	-	69,45	96,73
3.	-	78,66	98,42
5.	-	93,8	101,6
6.	20,71	90,83	99,64
8.	71,95	99,38	100,63
10.	-	88,26	99,2
11.	8,56	64,11	94,73
13.	-	34,95	71,2
14.	-	45,25	80,78
15.	-	99,44	104,28
17.	-	64,27	93,00
18.	-	63,42	92,37

Referencia bibliográfica: Monsma F. J. Jr., *et al.*, Molecular Cloning and Expression of Novel Serotonin Receptor with High Affinity for Tricyclic Psychotropic Drugs. *Mol. Pharmacol.* 1993, 43, 320-327

15 Ejemplo 55: Ensayo funcional de 5-HT<sub>6</sub> con AMP cíclico

Se determinó la propiedad antagonista de los compuestos en los receptores de 5-HT<sub>6</sub> humano sometiendo a prueba su efecto sobre la acumulación de cAMP en células HEK293 transfectadas de manera estable. La unión de un agonista al receptor de 5-HT<sub>6</sub> humano conducirá a un aumento en la actividad adenil ciclasa. Un compuesto que es un agonista mostrará un aumento en la producción de cAMP y un compuesto que es un antagonista bloqueará el efecto agonista.

20 Se clonaron receptores de 5-HT<sub>6</sub> humano y se expresaron de manera estable en células HEK293. Se sembraron estas células en placas de 6 pocillos en medios DMEM/F12 con el 10% de suero de ternero fetal (FCS) y G418 500 μg/ml y se incubaron a 37°C en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Se dejaron crecer las células hasta aproximadamente el 70% de confluencia antes de iniciar el experimento. En el día del experimento, se retiraron los medios de cultivo y se lavaron las células una vez con medio libre de suero (SFM). Se añadieron dos ml de medios SFM+IBMX y se incubaron a 37°C durante 10 minutos. Se retiraron los medios y se añadieron medios SFM+IBMX recientes que contenían diversos compuestos y serotonina 1 μM (como antagonista) a los pocillos apropiados y se incubaron durante 30 minutos. Tras la incubación, se retiraron los medios y se lavaron las células una vez con 1 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato). Se trató cada pocillo con 1 ml de etanol frío al 95% y EDTA 5 μM (2:1) a 4°C durante 1 hora. Entonces se rasparon las células y se transfirieron a tubos Eppendorf. Se centrifugaron los tubos durante 5 minutos a 4°C y se almacenaron los sobrenadantes a 4°C hasta que se sometieron a ensayo.

30 Se determinó el contenido de cAMP mediante EIA (inmunoensayo enzimático) usando el kit de EIA par cAMP de Amersham Biotrak (Amersham RPN 225). El procedimiento usado es tal como se describe para el kit. En resumen, se determina cAMP mediante la competición entre cAMP sin marcar y una cantidad fija de cAMP marcado con peroxidasa para los sitios de unión en anticuerpo anti-cAMP. Se inmoviliza el anticuerpo sobre pocillos de microtitulación de poliestireno recubiertos previamente con un segundo anticuerpo. Se inicia la reacción añadiendo 50 μl de cAMP marcado con peroxidasa a la muestra (100 μl) incubada previamente con el antisuero (100 ml) durante 2 horas a 4°C. Tras 1 hora de incubación a 4°C, se separa el ligando no unido mediante un sencillo proceso de lavado. Entonces se añade un sustrato enzimático, trimetilbencidina (1), y se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se detiene la reacción mediante la adición de 100 ml de ácido sulfúrico 1,0 M y se lee el color

resultante mediante un espectrofotómetro de placa de microtitulación a 450 nm en el plazo de 30 minutos.

En el ensayo de adenilil ciclasa funcional, se encontró que algunos de los compuestos de esta invención eran un antagonista competitivo con buena selectividad con respecto a varios otros receptores incluyendo receptores de serotonina tales como 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>7</sub>.

5 Ejemplo 56: Estudio de farmacocinética en roedores

Se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animal experimental.

10 Se alojaron de tres a cinco animales en cada jaula. Se mantuvieron los animales en ayunas durante la noche y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se administraron a tres ratas dosis de NCE (10 mg/Kg) por vía oral y por vía intravenosa en el día 0 y día 2

En cada punto de tiempo se extrajo sangre por la vena yugular. Se almacenó el plasma congelado a - 20°C hasta el análisis. Se determinaron las concentraciones del compuesto NCE en plasma usando un método de CL-EM/EM.

15 Puntos de tiempo planificados: Antes de la dosis, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas tras la dosificación (n=3). Se cuantificaron los compuestos NCE en plasma mediante un método de CL-EM/EM validado usando una técnica de extracción en fase sólida. Se cuantificaron los compuestos NCE en el intervalo de calibración de 2-2000 ng/ml en plasma. Se analizaron muestras de estudio usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad distribuidas a lo largo del lote.

20 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub>, semivida, volumen de distribución, aclaramiento, tiempo de residencia media y por tanto biodisponibilidad oral mediante un modelo no compartimental usando el software WinNonlin versión 5.1.

Número de ejemplo	Cepa / Sexo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Vía de administración	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng.h/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)	Biodisponibilidad (%)
6.	Wistar / Macho	10	El 50% de PEG-400 en agua para inyección	Oral	372 ± 85	2,17 ± 1,44	1421 ± 106	5,35 ± 3,65	34
	Wistar / Macho	10	50% PEG -400 en agua para inyección	Intravenosa	2885 ± 401	0,14 ± 0,10	4314 ± 967	2,18 ± 1,29	
8.	Wistar / Macho	10	El 50% de PEG-400 en agua para inyección	Oral	964 ± 110	1,67 ± 1,15	6222 ± 1025	5,40 ± 2,56	63
	Wistar / Macho	10	El 50% de PEG-400 en agua para inyección	Intravenosa	2645 ± 154	0,08 ± 0,0	9919 ± 701	2,18 ± 0,54	
15.	Wistar / Macho	10	El 50% de PEG-400 en agua para inyección	Oral	503 ± 263	2,33 ± 1,15	2462 ± 901	3,15 ± 2,99	99
	Wistar / Macho	5	El 50% de PEG-400 en agua para inyección	Intravenosa	727 ± 18	0,08 ± 0,0	1231 ± 52	3,08 ± 2,11	

Ejemplo 57: Estudio de penetración en el cerebro en roedores

Se usaron ratas Wister macho (230 - 280 gramos) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animal experimental. Se alojaron tres animales en cada jaula. Se proporcionaron a los animales agua y alimentos a voluntad a lo largo de todo el experimento, y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas.

25 Se determinó la penetración en el cerebro en el estado estacionario en la ratita. Un día antes del día de dosificación, se anestesiaron ratas Wistar macho (225 - 250 gramos) con halotano para la colocación quirúrgica de catéteres en la vena yugular y femoral. Tras la cirugía, se alojaron las ratas en una jaula de infusión para ratas individuales conectada con componentes de infusión (Instech Solomon; Plymouth Meeting, PA. EE.UU.) y se les permitió libre acceso a alimentos y agua.

30 Se disolvió compuesto NCE en agua y se administró a una tasa de infusión constante (5 ml/kg/h) a lo largo de 6 -10

5 horas a una tasa de dosis objetivo de 1,0 mg de base libre/kg/h. Se extrajeron muestras de sangre durante la última parte de la infusión para confirmar concentraciones en sangre en estado estacionario, se extrajo sangre y cerebro y se estimó. Se sacrificarán los animales para extraer plasma y tejido cerebral y se homogeneizó. Se almacenó plasma y cerebro congelado a -20°C hasta el análisis. Se determinaron las concentraciones del compuesto NCE en plasma y en el cerebro usando un método de CL-EM/EM.

10 Se cuantificaron los compuestos NCE en plasma y homogeneizado de cerebro mediante un método de CL-EM/EM validado usando una técnica de extracción en fase sólida. Se cuantificaron los compuestos NCE en el intervalo de calibración de 1-500 ng/ml en plasma y homogeneizado de cerebro. Se analizaron muestras de estudio usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad distribuidas a lo largo del lote. Se calcularon los valores de la razón cerebro-sangre ( $C_b/C_p$ ).

Número de ejemplo	Cepa / Sexo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Vía de administración	Penetración en el cerebro en estado estacionario ( $C_b/C_p$ )
6.	Wistar/Macho	1	El 50% de PEG-400 en agua para inyección	Intravenosa	0,05 ± 0,01
8.	Wistar/Macho	1	El 50% de PEG-400 en agua para inyección	Intravenosa	0,04 ± 0,01
15.	Wistar/Macho	1	El 50% de PEG-400 en agua para inyección	Intravenosa	0,35 ± 0,08

Ejemplo 58: Estudio de microdiálisis de cerebro en roedores para determinar la posible modulación de neurotransmisores

Se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) obtenidas del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animales experimentales.

15 Asignación de grupos: grupo 1: vehículo (agua; 5 ml/kg; v.o.), grupo 2: NCE (3 mg/kg; v.o.), grupo 3: NCE (10 mg/kg; v.o.).

20 Procedimiento quirúrgico: Se anestesiaron las ratas con hidrato de cloral y se colocaron en un marco estereotáxico. Se colocó una cánula de guía (CMA/12) en AP: -5,2 mm, ML: +5,0 mm con respecto al bregma y DV: -3,8 mm con respecto a la superficie del cerebro según el atlas de Paxinos y Watson (1986). Mientras el animal todavía estaba anestesiado, se insertó una microsonda de diálisis (CMA/12, 4 mm, PC) a través de la cánula de guía y se fijó en su sitio. Tras la cirugía se mantuvo un periodo de recuperación de 48 - 72 horas antes de someter al animal a estudio.

25 Un día antes del estudio se transfirieron los animales a jaulas de alojamiento para su aclimatación y se infundió en la sonda implantada durante la noche una disolución de Ringer modificada que comprendía:  $\text{CaCl}_2$  1,3  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{MgCl}_2$  1,0  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{KCl}$  3,0  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{NaCl}$  147,0  $\mu\text{M}$  (Sigma),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  1,0  $\mu\text{M}$  y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0,2  $\mu\text{M}$  y bromuro de neostigmina 0,3  $\mu\text{M}$  (Sigma) (pH 7,2) a una tasa de 0,2 ml/minuto fijada mediante una bomba de microinfusión (PicoPlus, Harvard). En el día del experimento se cambió la tasa de perfusión a 1,2  $\mu\text{l}/\text{minuto}$  y se dejaron 3 horas de estabilización. Tras el periodo de estabilización, se recogieron cuatro muestras basales a intervalos de 20 minutos antes de la dosificación. Se recogieron muestras de dializado en viales de vidrio usando un colector de fracciones refrigerado CMA/170.

30 Se administró vehículo o NCE (3 mg/kg o 10 mg/kg) mediante sondas nasogástricas tras haber recogido cuatro fracciones. Se recogió el perfusado hasta 6 horas tras la administración.

Se midieron las concentraciones de acetilcolina en muestras de dializado mediante un método de CL-EM/EM (API 4000, MDS SCIEX). Se cuantificó la acetilcolina en el intervalo de calibración de 0,250 a 8,004 ng/ml en los dializados.

35 Al completarse los experimentos de microdiálisis, se sacrificaron los animales y se extirparon sus cerebros y se almacenaron en una disolución de formalina al 10%. Se cortó cada cerebro en rodajas de 50  $\mu$  con un criostato (Leica) teñido y se examinaron con microscopio para confirmar la colocación de la sonda. Se descartaron datos de animales con colocación de sonda incorrecta.

40 Se expresaron los datos de microdiálisis como cambios en porcentaje (media  $\pm$  E.E.M.) desde el nivel inicial que se definió como el valor absoluto promedio (en fm/10  $\mu\text{l}$ ) de las cuatro muestras antes de la administración de fármaco.

Se evaluaron estadísticamente los efectos de tratamientos con NCE (3 y 10 mg/kg) y vehículo mediante ANOVA unilateral seguido por pruebas de comparaciones múltiples de Dunnett. En todas las medidas estadísticas,  $p < 0,05$  se consideró significativo. El programa Graph Pad Prism evaluó estadísticamente los datos.

Ejemplo 59: Medición de la ingesta de alimentos

Se usaron ratas Wister macho (120-140 g) obtenidas del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). Entonces se determinó el efecto crónico de los compuestos de fórmula general (I) sobre la ingesta de alimentos en ratas bien alimentadas de la siguiente manera.

- 5 Se alojaron las ratas en jaulas de alojamiento individuales durante 28 días. Durante este periodo, se administró a las ratas o bien por vía oral o bien i.p. una composición que comprendía un compuesto de fórmula (I) o una composición correspondiente (vehículo) sin dicho compuesto (grupo de control), una vez al día, y se proporcionó a la rata agua y alimentos a voluntad.
- 10 En el día 0, 1, 7, 14, 21 y 28 se dejaron las ratas con las cantidades previamente pesadas de alimentos. Se midieron la ingesta de alimentos y el aumento de peso de manera rutinaria. También se da a conocer un método de ingesta de alimentos en la bibliografía (Kask *et al.*, European Journal of Pharmacology, 414, 2001, 215-224 y Turnbull *et al.*, Diabetes, 2002, 51, 2441-2449, y algunas modificaciones internas). Las partes respectivas de las descripciones se incorporan en el presente documento como referencia y forman parte de la descripción.

- 15 Algunos compuestos representativos han mostrado una disminución estadísticamente significativa en la ingesta de alimentos, cuando se trabajó de la manera anterior a las dosis de o bien 10 mg/Kg o bien 30 mg/Kg o ambas.

Ejemplo 60: Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

Se estimaron las propiedades de potenciación de la cognición de compuestos de esta invención usando un modelo de cognición con animales: el modelo de tarea de reconocimiento de objetos.

- 20 Se usaron ratas Wister macho (230 - 280 gramos) obtenidas del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animales experimentales. Se alojaron cuatro animales en cada jaula. Se mantuvieron los animales con una privación de alimentos del 20% antes de un día y se les proporcionó agua a voluntad a lo largo de todo el experimento y se mantuvieron con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. También se habituaron las ratas a áreas individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

- 25 Un grupo de 12 ratas recibieron vehículo (1 ml/Kg) por vía oral y otro conjunto de animales recibieron compuesto de la fórmula (I) o bien por vía oral o bien i.p., antes de una hora del ensayo de familiarización (T1) y de elección (T2).

- 30 Se llevó a cabo el experimento en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm fabricado de material acrílico. En la fase de familiarización, (T1), se colocaron las ratas individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, se colocaron en los cuales dos objetos idénticos (botellas de plástico, 12,5 cm de altura x 5,5 cm de diámetro) cubiertas con cinta de enmascaramiento amarilla sola (a1 y a2) en dos esquinas adyacentes, a 10 cm de las paredes. Tras 24 horas desde el ensayo (T1) para la prueba de memoria a largo plazo, se colocaron las mismas ratas en el mismo área que en la que se colocaron en el ensayo T1. Se dejó que las ratas en la fase de elección (T2) exploraran el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un objeto novedoso (b) (botella de vidrio de color ámbar, 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentaron texturas, colores y tamaños similares.
- 35 Durante el ensayo T1 y T2, se registraron por separado mediante cronómetro las exploraciones de cada objeto (definido como oler, chupar, morder o mover los bigotes mientras se dirige la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm). Sin embargo, sentarse sobre un objeto no se consideró una actividad exploratoria ya que se observó con poca frecuencia.

T1 es el tiempo total dedicado a explorar los objetos familiares (a1 + a2).

T2 es el tiempo total dedicado a explorar el objeto familiar y el objeto novedoso (a3 + b).

- 40 Se realizó la prueba de reconocimiento de objetos tal como se describe por Ennaceur, A., Delacour, J., A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioural data, Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59.

Algunos compuestos representativos han mostrado efectos positivos que indican el aumento del reconocimiento de objetos novedosos, a saber, aumento del tiempo de exploración con un objeto novedoso y mayor índice de discriminación.

Número de ejemplo	Dosis mg/kg, v.o.	Tiempo de exploración, media ± E.E.M (s)	Conclusión
6.	3	10,02 ± 1,54	Activo
8.	3	6,72 ± 1,95	Activo
15.	3	6,89 ± 1,54	Activo

- 45 Ejemplo 61: Laberinto de agua

El aparato de laberinto de agua consistió en una piscina circular (1,8 m de diámetro, 0,6 m de altura) construida de Perspex negro (TSE systems, Alemania) llena con agua (24 ± 2°C) y colocada bajo una cámara de vídeo de ángulo ancho para rastrear al animal. Se colocó la plataforma de Perspex de 10 cm<sup>2</sup>, que se encontraba 1 cm por debajo de la superficie del agua, en el centro de uno de los cuatro cuadrantes imaginarios, que permaneció constante para

5 todas las ratas. El Perspex negro usado en la construcción del laberinto y la plataforma no ofrecía pistas dentro del laberinto para guiar un comportamiento de escape. En cambio, la sala de entrenamiento ofrecía varias pistas visuales fuertes fuera del laberinto para ayudar a la formación del mapa espacial necesario para aprender a escapar. Se empleó un sistema de rastreo automático [Videomot 2 (5.51), TSE systems, Alemania]. Este programa analiza imágenes de vídeo adquiridas mediante una cámara digital y tablas de adquisición de imágenes que determinaron longitud de trayecto, velocidad de natación y número de entradas y duración del tiempo de natación empleado en cada cuadrante del laberinto de agua.

Número de ejemplo	Inversión inducida por escopolamina
6.	≤ 3 mg/kg, v.o.
8.	≤ 3 mg/kg, v.o.
15.	≤ 3 mg/kg, v.o.

Ejemplo 62: Inducción de mordido/bostezo/estiramiento por antagonistas de 5-HT<sub>6</sub>

10 Se usaron ratas Wister macho que pesaban 200-250 gramos. Se administraron a las ratas inyecciones de vehículo y se colocaron en cámaras transparentes individuales durante 1 hora cada día durante 2 días antes del día de prueba, para habituarlas a las cámaras de observación y al procedimiento de prueba. En el día de prueba, se colocaron las ratas en las cámaras de observación inmediatamente después de la administración de fármaco y se observaron continuamente para detectar comportamientos de bostezo, estiramiento y mordida desde 60 hasta 90 minutos tras las inyecciones de fármaco o vehículo. 60 minutos antes de la administración de fármaco se administró fisoestigraamina, 0,1 mg/kg i.p., a todos los animales. Se registró el número promedio de bostezos, estiramientos y movimientos de mordido sin sentido durante el periodo de observación de 30 minutos.

Referencia: (A) King M. V., Sleight A., J., Woolley M. L., y *et al.*, *Neuropharmacology*, 2004, 47, 195-204. (B) Bentley J. C., Bourson A., Boess F. G., Fone K. C. F., Marsden C. A., Petit N., Sleight A. J., *British Journal of Pharmacology*, 1999, 126 (7), 1537-1542).

20 Ejemplo 63: Evitación pasiva

25 Se entrenaron los animales en paradigmas de ensayo único, paso a través y evitación pasiva de luz-oscuridad. El aparato de entrenamiento consistió en una cámara de 300 mm de longitud, 260 mm de anchura y 270 mm de altura, construida con respecto a diseños establecidos. Las partes frontal y superior eran transparentes, permitiendo al experimentador observar el comportamiento del animal dentro del aparato. La cámara se dividió en dos compartimentos, separados por un tabique central que contenía una pequeña abertura de 50 mm de anchura y 75 mm de altura fijada cerca de la parte frontal de la cámara. El menor de los compartimentos medía 9 mm de anchura y contenía una fuente de iluminación de baja potencia (6V). El compartimento mayor medía 210 mm de anchura y no estaba iluminado. El suelo de este compartimento oscuro consistía en una rejilla de 16 barras de acero inoxidable horizontales que tenían 5 mm de diámetro y estaban separadas 12,5 mm. Un generador de corriente suministraba 0,75 mA al suelo de rejilla, que se movía rápidamente una vez cada 0,5 segundos a lo largo de las 16 barras. Se calculó un intervalo de resistencia de 40-60 micro-ohmios para un grupo de control de ratas y se calibró el aparato en consecuencia. Un circuito electrónico que detectaba la resistencia del animal garantizó un suministro de corriente preciso mediante variación automática de la tensión con el cambio de resistencia.

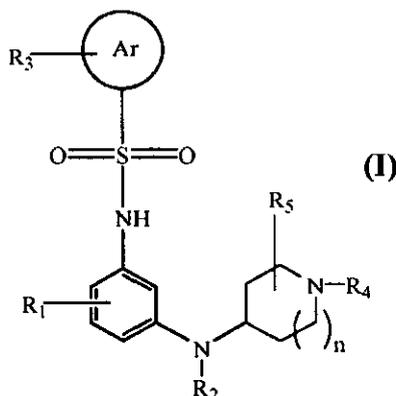
Procedimiento experimental:

35 Se llevó a cabo tal como se describió anteriormente. Se usaron ratas Wister macho adultas que pesaban 200-230 gramos. Se llevaron los animales al laboratorio 1 hora antes del experimento. En el día del entrenamiento, se colocaron los animales frente a la parte trasera del compartimento iluminado del aparato. Se inició el cronómetro una vez que el animal se había girado completamente para ponerse frente a la parte frontal de la cámara. Se registró la latencia para entrar en la cámara oscura (habitualmente < 20 segundos) y habiendo entrado completamente en el compartimento oscuro se administró al animal un choque en la pata del que no podía escapar de 0,75 mA durante 3 segundos. Entonces se devolvieron los animales a sus jaulas de alojamiento. Entre cada sesión de entrenamiento, se limpiaron ambos compartimentos de la cámara para eliminar cualquier pista olfativa que creara confusión. Se evaluó el recuerdo de este estímulo inhibitorio 24 horas, 72 horas y en el día 7 tras el entrenamiento devolviendo el animal a la cámara iluminada y registrando su latencia para entrar en la cámara oscura, se empleó un tiempo de criterio de 300 segundos.

Referencia: (A) Callahan P.M., Rowe N. B., Tehim A., *Abst. 776*, 19, 2004, *Society for neuroscience*, 2004. (B) Fox G. B., Connell A. W. U., Murphy K. J., Regan C. M., *Journal of Neurochemistry*, 1995, 65, 6, 2796-2799.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (I)



sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables,

- 5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);



representa arilo;

R<sub>4</sub> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), arilo o aralquilo;

- 10 "n" representa de 1 a 2.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-fluoro-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-metil-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

- 15 4-isopropil-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

2-bromo-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-fluoro-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

2-bromo-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

- 20 4-isopropil-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-metil-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

2-bromo-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-isopropil-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

4-fluoro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

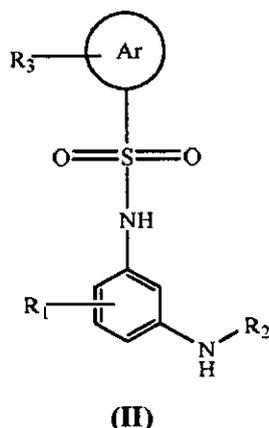
- 25 4-metil-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

2-bromo-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

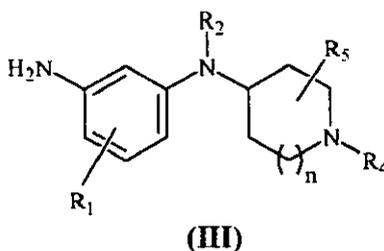
4-fluoro-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;

- 4-metil-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 clorhidrato de N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 clorhidrato de 4-isopropil-N-[4-metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 5 2-bromo-N-[4-metoxi-3-[N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;  
 N-[4-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 N-[4-etoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 N-[4-trifluorometil-3-(piperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-fluoro-N-[4-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 10 4-fluoro-N-[4-metoxi-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metil-N-[4-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metil-N-[4-etoxi-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-isopropil-N-[4-trifluorometoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-isopropil-N-[4-cloro-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 15 2-bromo-N-[4-cloro-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-bromo-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-bromo-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metoxi-N-[4-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metoxi-N-[4-trifluorometil-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 20 2,4-dicloro-N-[4-metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 2,4-dicloro-N-[4-bromo-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-trifluorometoxi-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-cloro-N-[4-cloro-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 2-cloro-N-[4-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 25 2-metoxi-N-[4-trifluorometil-3-(piperidin-1-ilamino)fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metil-N-[4-cloro-3-[N-metil-N-(4-metilpiperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metil-N-[4-metoxi-3-[N-metil-N-(4-metilpiperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;  
 4-metil-N-[4-fluoro-3-[N-metil-N-(piperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida y  
 4-metil-N-[4-trifluorometil-3-[N-metil-N-(piperidin-1-il)amino]fenil]bencenosulfonamida;  
 30 y sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.
3. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende  
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II),



con derivados de piperidin-4-ona, usando un agente reductor y base adecuados en presencia de disolvente adecuado a temperatura ambiente para obtener un compuesto de fórmula (I), en la que todas las sustituciones son tal como se definieron en la reivindicación 1.

- 5 4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III),



10 con derivados de cloruro de aril-sulfonilo, en presencia de disolvente adecuado a temperatura ambiente para obtener un compuesto de fórmula (I), en la que todas las sustituciones son tal como se definieron en la reivindicación 1.

5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores o un portador, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, su solvato farmacéuticamente aceptable y cualquier combinación adecuada de los anteriores.
- 15 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, que comprende uno o más principios activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de beta-secretasa; inhibidores de gamma-secretasa; inhibidores de agregación de amiloide; compuestos neuroprotectores que actúan directa o indirectamente; antioxidantes; agentes anti-inflamatorios; inhibidores de HMGCoA reductasa; inhibidores de acetilcolina-esterasa; antagonistas de receptor de NMDA; agonistas de AMPA; compuestos que modulan la liberación o concentración de neurotransmisores; compuestos que inducen la liberación de hormonas del crecimiento; agonistas inversos o antagonistas de receptor de CB1; antibióticos; inhibidores de PDE-IV y PDE-IX; agonistas inversos de GABAA; agonistas nicotínicos; antagonistas de histamina H3; agonistas o agonistas parciales de 5-HT<sub>4</sub>; antagonistas de 5-HT<sub>6</sub>; antagonistas de receptor adrenérgico α<sub>2</sub>; agonistas de receptor muscarínico M1; antagonistas de receptor muscarínico M2; moduladores positivos del receptor de glutamato metabotrópico 5.
- 20 7. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 5 ó 6, que comprende uno o más agentes adicionales seleccionados del grupo más agentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en Alzhemed, vitamina E, ginkólido, donepezilo, nvastigmina, tacrina, galantamina, memantina, NS-2330, mesilato de ibutamoreno, capromorelina, minociclina y rifampicina.
- 25 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, que está en forma de comprimido, cápsula, polvo, pastillas para chupar, supositorios, jarabe, disolución, suspensión o un producto inyectable, en la que dicha forma se administra en unidades de dosis múltiples o dosis individual.
- 30

- 5 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, para el tratamiento y/o la prevención de estados clínicos tales como ansiedad, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastornos convulsivos, trastornos obsesivo-convulsivos, migrañas, cefalea, trastornos cognitivos de la memoria, TDAH, trastornos de la personalidad, psicosis, parafrenia, depresión psicótica, enfermedad de Parkinson, manía, esquizofrenia, trastornos de pánico y trastornos del sueño.
- 10 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, para el tratamiento y/o la prevención de estados clínicos tales como síndrome de abstinencia de abuso de drogas, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, deficiencia cognitiva leve, trastornos neurodegenerativos, gastrointestinales y obesidad.
- 10 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de 5-HT<sub>6</sub>, melatonina, un modulador melatoninérgico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 ó 2, para su uso como medicamento en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con, o afectado por, el receptor de 5-HT<sub>6</sub>.
- 15 13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que dicho trastorno es ansiedad, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastornos convulsivos, trastornos obsesivo-convulsivos, migrañas, cefalea, trastornos cognitivos de la memoria, TDAH, trastornos de la personalidad, psicosis, parafrenia, depresión psicótica, enfermedad de Parkinson, manía, esquizofrenia, trastornos de pánico y trastornos del sueño.
- 20 14. Compuesto según la reivindicación 12, en el que dicho trastorno es síndrome de abstinencia de abuso de drogas, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, deficiencia cognitiva leve, trastornos neurodegenerativos, gastrointestinales y obesidad.
15. Compuesto según la reivindicación 1, estando dicho compuesto radiomarcado.