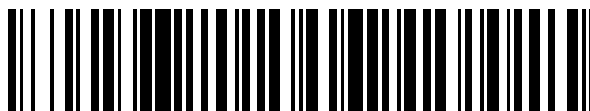


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 463**

51 Int. Cl.:

C07D 211/58	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
A61K 31/4468	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)		
A61K 31/4725	(2006.01)		
A61P 25/08	(2006.01)		
A61P 25/18	(2006.01)		
A61P 25/22	(2006.01)		
A61P 25/24	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2010 E 10725883 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2521714**

54 Título: **Compuestos aromáticos de sulfona útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central**

30 Prioridad:

05.01.2010 IN CH00182010

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

30.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
SHINDE, ANIL KARBHARI;
KAMBHAMPATI, RAMA SASTRI;
BADANGE, RAJESH KUMAR;
REBALLI, VEENA;
CHINDHE, ANIL KASHINATH;
NAMALA, RAMBABU;
MULLA, MOHAMAD SADIK ABDULHAMID;
AHMAD, ISHTIYAQUE;
ABRAHAM, RENNY y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María del Carmen

ES 2 552 463 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 aromáticos de sulfona útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central

5 **Sector de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de sulfona como ligandos del receptor 5-HT₆ y sus sales farmacéuticamente aceptables y a las composiciones que los contienen.

10 La presente invención se refiere también a dichos nuevos compuestos y a las sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones que los contienen para su utilización en el tratamiento de diferentes enfermedades relacionadas con las funciones del receptor 5-HT₆.

15 **Antecedentes de la invención**

15 Varias enfermedades del sistema nervioso central, tales como ansiedad, depresión, desórdenes motrices, etc., se cree que implican una alteración del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina. La serotonina está localizada en los sistemas nerviosos central y periférico y se sabe que afecta a muchos tipos de estados, incluyendo enfermedades psiquiátricas, de actividad motriz, comportamiento de la alimentación, actividad sexual y regulación neuroendocrina, entre otras. Los subtipos del receptor 5-HT regulan los diferentes efectos de la serotonina. La familia del receptor 5-HT conocida incluye los subtipos de la familia del 5-HT₁ (por ejemplo, 5-HT_{1A}), de la familia del 5-HT₂ (por ejemplo, de 5-HT_{2A} & 5-HT_{2C}), de 5-HT₃, de 5-HT₄, de 5-HT₅, de 5-HT₆ y de 5-HT₇.

25 El subtipo receptor 5-HT₆ ha sido clonado por primera vez a partir de tejidos 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 a continuación de tejidos humanos (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R., Journal of Neurochemistry, 1996, 66, 47-56). El receptor es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) acoplado positivamente a adenilato ciclasa (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C., Biochemical Biophysical Research Communications, 1993, 193, 268-276). El receptor se encuentra casi exclusivamente en las áreas del sistema nervioso central (CNS) tanto en ratas como también en humanos.

35 Estudios de hibridación in situ del receptor 5-HT₆ en cerebro de rata, utilizando mARN indican una localización principal en las áreas de proyección de 5-HT, incluyendo striatum, nucleus accumbens, tubérculos olfatorios 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). Los mayores niveles de receptor 5-HT₆ mARN han sido observados en el tubérculo olfatorio, el striatum, nucleus accumbens y circunvolución dentado, así como regiones CA₁, CA₂ y CA₃ del hipocampo. Niveles más bajos de receptor 5-HT₆ mARN se han apreciado en la capa granular del cerebelo, varios núcleos diencefálicos, amígdalas y en el córtex. Por transferencia Northern se ha revelado que el receptor 5-HT₆ de mARN aparece encontrarse presente exclusivamente en el cerebro, con pocas pruebas en su presencia en tejidos periféricos.

45 Se están haciendo esfuerzos significativos para comprender el posible papel del receptor 5-HT₆ en psiquiatría, disfunción cognitiva, función motriz y control, memoria, disposición y similares. Los compuestos que muestran una afinidad de unión al receptor 5-HT₆ son buscados activamente tanto como ayuda en el estudio del receptor 5-HT₆ como también como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, por ejemplo ver Reavill C. y Rogers D. C., Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1): 104-109, Pharma Press Ltd.

50 El tratamiento con antagonistas del receptor 5-HT₆ aumenta el umbral de ictus en una prueba de máximo shock eletroconvulsivo en ratas [Stean, T. y otros (1999) Anticonvulsant properties of the selective 5-HT₆ receptor antagonist SB-271046 in the rat maximal electroshock seizure threshold test. Br. J. Pharmacol. 127, 131P; Routledge, C. y otros (2000) Characterization of SB-271046: a potent, selective and orally active 5-HT₆ receptor antagonist. Br. J. Pharmacol. 130, 1606-1612]. Si bien esto indica que los receptores 5-HT₆ pueden regular el umbral de ictus, el efecto no es tan pronunciado como el conocido en medicamentos anticonvulsivos.

55 Nuestra comprensión del papel de los ligandos del receptor 5-HT₆ está muy avanzada en dos indicaciones terapéuticas, déficit de aprendizaje y memoria y comportamiento anormal de la alimentación, en los que este receptor es probable que tenga un papel principal. El papel exacto del receptor 5-HT₆ no ha quedado todavía aclarado en otras indicaciones CNS tales como la ansiedad; si bien un agonista de 5-HT₆ ha alcanzado recientemente la fase 1 de pruebas clínicas, el papel exacto del receptor debe ser determinado todavía y es el foco de investigaciones significativas. Existen muchas utilidades terapéuticas potenciales para los ligandos del receptor 5-HT₆ en humanos basadas en efectos directos y en indicaciones de estudios científicos disponibles. Estos estudios incluyen la localización del receptor, la afinidad de ligandos con actividad in vivo conocida y varios estudios de animales que se han llevado a cabo hasta el momento. Preferentemente, los compuestos de antagonistas de receptores de 5-HT₆ son objeto de búsqueda como agentes terapéuticos.

- Una utilización terapéutica potencial de moduladores de funciones del receptor 5-HT₆ tiene lugar en el aumento de cognición y memoria en enfermedades humanas tales como Alzheimer. Los altos niveles de receptor encontrados en estructuras tales como la parte frontal del cerebro, incluyendo el caudato/putamen, hipocampo, núcleos acumbens y córtex sugieren un papel para el receptor en la memoria y cognición dado que estas áreas se sabe que 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). The ability of known 5-HT₆ receptor ligands to enhance cholinergic transmission also supports the potential cognition use (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).
- Se ha descubierto mediante estudios que un antagonista selectivo conocido de 5-HT₆ incrementa significativamente los niveles de glutamato y aspartato en el córtex frontal sin aumentar los niveles de noradrenalina, dopamina o 5-HT. Este aumento selectivo de ciertos agentes neuroquímicos es observado durante la memoria y la cognición, sugiriendo claramente un papel para los ligandos 5-HT₆ en la cognición (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130 (1), 23-26). Estudios en animales de memoria y aprendizaje con un antagonista 5-HT₆ selectivo conocido tiene ciertos efectos positivos (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstracts*, 2000, 26, 680).
- Una utilización terapéutica potencial relacionada para los ligandos 5-HT₆ es en el tratamiento de las alteraciones por déficit de atención (ADD, también conocidas como Attention Deficit Hyperactivity Disorder o ADHD) en niños y también en adultos. Dado que los antagonistas 5-HT₆ parecen mejorar la actividad de la trayectoria de la dopamina en el estriado negro ("nigrostriatal") y la ADHD ha sido relacionada con anomalías en el caudato (Ernst, M.; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M., *Journal of Neuroscience*, 1998, 18(15), 5901-5907), los antagonistas 5-HT₆ pueden atenuar las alteraciones por déficit de atención.
- En la actualidad, se dispone de pocos agonistas completamente selectivos. El agonista de Wyeth WAY-181187 se encuentra comúnmente en pruebas de fase I para enfocar la ansiedad [Cole, D.C. y otros (2005) Discovery of a potent, selective and orally active 5-HT₆ receptor agonist, WAY-181187. 230th ACS Natl. Meet. (Aug 28-Sept 1, Washington DC), Abstract MEDI 17.]
- La publicación de patente internacional WO 03/066056 A1 da a conocer que el antagonismo del receptor de 5-HT₆ podría favorecer 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 5-HT₆ humano y propone que el receptor e 5-HT₆ está asociado con otras numerosas alteraciones.
- Primeros estudios para examinar la afinidad de varios ligandos de CNS con utilidad terapéutica conocida o fuerte parecido estructural con medicamentos conocidos, sugieren un papel para los ligandos de 5-HT₆ en el tratamiento de esquizofrenia y depresión. Por ejemplo, la clozapina (un antipsicótico clínicamente efectivo) tiene elevada afinidad para el subtipo de receptor de 5-HT₆. Asimismo, varios antidepresores clínicos tienen elevada afinidad para el receptor y actúan también como antagonistas en este lugar (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 moduladores de 5-HT₆ pueden ser útiles en el tratamiento de alteraciones motrices incluyendo epilepsia (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N., *British Journal of Pharmacology*, 1999, 127 Proc. Supplement-131P; and 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).
- Considerados conjuntamente, los estudios anteriores sugieren claramente que compuestos que son moduladores del receptor de 5-HT₆, es decir, ligandos, pueden ser útiles para indicaciones terapéuticas incluyendo el tratamiento de enfermedades asociadas con el déficit de memoria, cognición y aprendizaje, tal como Alzheimer y alteraciones por déficit de atención; tratamiento de desórdenes de personalidad tales como esquizofrenia; tratamiento de alteraciones de conducta, por ejemplo ansiedad, depresión y alteraciones compulsivas obsesivas; tratamiento de alteraciones motrices o motoras tales como la enfermedad de Parkinson y epilepsia; tratamiento de enfermedades asociadas con neurodegeneración tal como ictus o trauma craneal o retirada de adicción a drogas incluyendo adicción a nicotina, alcohol y otras sustancias adictivas.
- Se espera también que estos compuestos sean de utilidad en el tratamiento de ciertas alteraciones gastrointestinales (GI) tales como alteración funcional del vientre. Ver por ejemplo, Roth, B. L.; y otros, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994, 268, pages 1403-1412; Sibley, D. R.; y otros, *Molecular Pharmacology*, 1993, 43, 320-327.
- Además, se ha dado a conocer el efecto de antagonistas de 5-HT₆ y oligonucleótidos antisentido de 5-HT₆ en reducir la ingesta de alimento en ratas, por tanto, potencialmente en el tratamiento de la obesidad. Ver 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 y otros, *Neuropharmacology*, 2001, 41: 210-129, *British Journal of Pharmacology* (2006) 1-11, Petrus Johan Pauwels y otros y WO 02/098878.

Una revisión realizada por Holenz, Jörg y otros, (Drug Discovery Today, 11, 7/8, April 2006, Medicinal chemistry strategies to 5-HT₆ receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents), proporciona una explicación elaborada sobre la evolución de los ligandos de 5-HT₆. Había resumido herramientas farmacológicas y candidatos preclínicos utilizados en la evaluación de receptores de 5-HT₆ en enfermedades tales como esquizofrenia, otras alteraciones relacionadas con la dopamina y depresión y para perfilar los efectos neuroquímicos y electrofisiológicos del bloqueo o activación de los receptores de 5-HT₆. Además, han sido utilizados para caracterizar el receptor de 5-HT₆ y para investigar su distribución.

Hasta el momento varios candidatos clínicos forman la parte de las estructuras de tipo indol y están íntimamente relacionados estructuralmente al ligando endógeno de 5-HT, por ejemplo, compuestos por Glennon, R.A. y otros, 2-Substituted tryptamines: agents with selectivity for 5-HT₆ serotonin receptors, J. Med. Chem. 43, 1011-1018, 2000; Tsai, Y. y otros, N1-(Benzenesulfonyl) tryptamines as novel 5-HT₆ antagonists, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 2295-2299, 2000; Demchyshyn L. y otros, ALX- 1161: pharmacological properties of a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist, 31st Annu. Meet. Soc. Neurosci. (Nov 10-15), Abstract 266.6, 2001; Slassi, A. y otros, Preparation of 1-(arylsulfonyl)-3-(tetrahydropyridinyl)indoles as 5-HT₆ receptor inhibitors, WO 200063203, 2000; Mattsson, C. y otros, Novel, potent and selective 2-alkyl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1 H-indole as 5-HT₆ receptor agonists, XVIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, 2002; Mattsson, C. y otros, 2-Alkyl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1 H-indoles as novel 5-HT₆ receptor agonists, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 4230-4234, 2005].

Se describen relaciones funcionales de estructura en la sección de estructuras similares a indol y en estudios de modelado de receptor en los que Pullagurla y otros, indican diferentes lugares de unión para agonistas y antagonistas [Pullagurla, M.R. y otros (2004) possible differences in modes of agonist and antagonist binding at human 5HT₆ receptors. Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 14, 4569-4573]. La mayor parte de antagonistas que se han indicado forman parte de las clases monocíclica, bicíclica y tricíclica de arilpiperacina [Bromidge, S.M. y otros, (1999) 5-Chloro-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)-3-methyl-2-benzothiophenesulfonamide (SB-271046): A potent, selective and orally bioavailable 5-HT₆ receptor antagonist. J. Med. Chem. 42, 202-205; Characterisation of SB-399885, a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist. 33rd Annu Meet Society Neuroscience. (Nov. 8-12, New Orleans), Abstract 576.7; Stadler, H. y otros (1999) 5-HT₆ antagonists: A novel approach for the symptomatic treatment of Alzheimer's disease. 37th IUPAC Cong. Berlin, Abstract MM-7; Bonhaus, D.W. y otros (2002) Ro-4368554, a high affinity, selective, CNS penetrating 5-HT₆ receptor antagonist. 32nd Annu. Meet. Soc. Neurosci., Abstract 884.5.; Beard, C.C. y otros (2002) Preparation of new indole derivatives with 5-HT₆ receptor affinity. WO patent 2002098857].

Ro 63-0563: Antagonistas potentes y selectivos de receptores 5-HT₆ en humanos y ratas. Br. J. Pharmacol. 124, (556-562). Candidato antagonista de fase II de GlaxoSmithKline, SB-742457 para la indicación terapéutica de disfunción cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer [Ahmed, M. y otros (2003) Novel compounds. WO patent 2003080580], and the Lilly compound LY-483518 [Filla, S.A. y otros (2002) Preparation of benzenesulfonic acid indol-5-yl esters as antagonists of the 5-HT₆ receptor, WO 2002060871]. SB-271046, el primer antagonista de receptor 5-HT₆ en entrar a la fase I de desarrollo clínico ha sido discontinuado (probablemente a causa de una escasa penetración de la barrera sangre-cerebro). Además, el antagonista de receptor 5-HT₆ selectivo SB-271046 es inactivo en pruebas de animales relacionadas a síntomas positivos o negativos de esquizofrenia [Pouzet, B. y otros (2002) Effects of the 5-HT₆ receptor antagonist, SB-271046, in animal models for schizophrenia. Pharmacol. Biochem. Behav. 71, 635-643].

Publicaciones de patentes internacionales WO 2007/046112, WO 2007/020653, W02007/138611, WO 2005/066157, WO 2004/108671, WO 2004/048331, WO 2004/048330 y WO 2004/048328 (todas ellas propiedad de 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 ellos propiedad de Glaxo SmithKline Beecham PLC) dan a conocer una serie de compuestos de aril sulfonamida y sulfóxido como antagonistas del receptor 5-HT₆ y se indican que son útiles en el tratamiento de varias enfermedades del CNS. Si bien han sido ya dados a conocer algunos moduladores de 5-HT₆, continua existiendo la necesidad de compuestos útiles para modular 5-HT₆. En las investigaciones de los inventores en el área de los receptores 5-HT₆, los inventores han descubierto que compuestos de sulfona, tal como se describe más adelante, muestran una afinidad muy elevada por el receptor 5-HT₆. Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención dar a conocer compuestos que son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento/prevenición de una serie de enfermedades del sistema nervioso central o enfermedades afectadas por el receptor 5-HT₆.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos ligandos del receptor 5-HT₆, tal como se definen más adelante, y sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones que los contienen.

La presente invención se refiere a dicho compuesto y composiciones a utilizar en el tratamiento/prevenición de varias enfermedades que están relacionadas con los receptores 5-HT₆.

De manera específica, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de varias enfermedades, tales como enfermedad de Alzheimer, depresión, enfermedades cognitivas de la memoria, esquizofrenia y dificultades cognitivas suaves.

- 5 En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de, como mínimo, un compuesto de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables en mezcla, como mínimo, con un portador diluyente, adyuvante o excipiente, adecuado.

10 Los compuestos de la presente invención son los que se especifican a continuación, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 N-[2-metil-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]-N-(1-metil piperidin-4-il)amina;
 Tartrato de N-[2-metil-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]-N-(1-metil piperidin-4-il)amina;
 Clorhidrato de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;
 Clorhidrato de N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[3-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;
 Clorhidrato de N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;
 Clorhidrato de N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-cloro-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;
 N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(1H-Indole-3-il sulfonil) fenil]amina;
 N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(5-metoxi-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;
 20 N-(piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(5-metoxi-1H-indol-3-il sulfonil)fenil] amina;
 N-(piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;
 N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil) fenil]amina;
 Clorhidrato de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metil fenil]-N-(3-fluoropiperidin-4-il) amina;
 Clorhidrato de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metil fenil]-N-(piperidin-4-il)amina;
 25 Clorhidrato de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metil fenil]-N-(1-metil piperidin-4-il)amina;
 Clorhidrato de N-[5-(5-fluoro-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(3-fluoropiperidin-4-il)amina;
 Clorhidrato de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(piperidin-4-il)amina;
 Tartrato de N-[5-(3-bromo-4-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;
 Tartrato de N-[5-(5-fluoro-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;
 30 Tartrato de N-[5-(4-clorobencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;
 Tartrato de N-[5-(3-cloro-4-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;
 N-(5-bencensulfonil-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina.

35 Descripción detallada de la invención

Si no se indica de otro modo, los siguientes términos utilizados en la descripción y reivindicaciones tienen los significados que se indican a continuación:

40 El término "esquizofrenia" significa enfermedades de esquizofrenia, esquizofreniforme y esquizoafectivo.

Los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan todos los significados, tales como preventivos, profilácticos y paliativos.

45 La frase "sales farmacéuticamente aceptables" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes comprendidos en una formulación con la que se trata un mamífero.

50 La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se define como "una cantidad de un compuesto, según la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad específica, estado o alteración, (ii) atenúa, mejora o elimina o uno o varios síntomas de la enfermedad específica, estado o alteración (iii) previene o retrasa el inicio de uno o varios síntomas de la enfermedad específica, estado o alteración descrita".

55 Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente se refiere a 25-30 °C. IR fueron tomadas utilizando KBr y en estado sólido. Si no se indica de otro modo, todos los espectros de masas fueron llevados a cabo utilizando condiciones ESI. Los espectros ¹H-RMN fueron registraos a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se utilizó como disolvente cloroformo deuterado (99,8% D). Se utilizó TMS como norma de referencia interna. Los valores de desplazamiento químicos son expresados en valores de partes por millón (δ). Las siguientes abreviaturas son utilizadas para la multiplicidad de las señales de RMN: s=singlete, bs=singlete amplio, d=doblete, t=tripleto, q=cuarteto, qui=quinteto, h=sexteto, dd=doble doblete, dt=doble tripleto, tt=tripleto de tripletes, m=multiplente. La cromatografía se refiere a cromatografía en columna llevando a cabo utilizando gel de sílice de malla 100-200 y realizada bajo presión de nitrógeno (cromatografía flash).

65 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados en combinación con otros o con otros agentes terapéuticos o sistemas utilizados para tratar o prevenir los estados indicados anteriormente. Estos agentes o enfoques incluyen inhibidores de beta-secretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de agregación de aminoácidos (por ejemplo, Alzhemed), compuestos neuroprotectores de acción directa o indirecta, antioxidantes, tales como vitamina

E y gincólidos; agentes antiinflamatorios, tales como inhibidores Cox o NSAID, inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas); inhibidores de acetilcolina-esterasa tales como donepecil, rivastigmina, tacrina, galantamina; antagonistas de receptor NMDA (por ejemplo, memantina); agonistas AMPA; compuestos que modulan la liberación o concentración de neurotransmisores (por ejemplo, NS-2330); compuestos que inducen la liberación de hormonas de crecimiento (por ejemplo, ibutamoren mesilato y capromorelina); antagonistas de receptor CB1 o agonistas inversos; antibióticos tales como minociclina o rifampicina; inhibidores PDE-IV y PDE-IX; agonistas inversos GABM; agonistas nicotínicos: antagonistas H3 histamina, agonistas 5-HT₄ o agonistas parciales; antagonistas 5-HT₆; antagonistas de α 2-adrenoreceptor; agonistas M1 muscarínicos; antagonistas M2 muscarínicos; moduladores positivos de receptor glutámico 5 metabotrófico; y compuestos que modulan receptores o enzimas de manera tal que se incrementa la eficacia y/o seguridad de los compuestos de la presente invención o se reducen los efectos secundarios.

Son preferentes combinaciones tales que comprenden uno o varios de los compuestos de la presente invención y uno o varios ingredientes activos seleccionados entre el grupo que consiste en Alzhemed, vitamina E, gincólido, donepecilo, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina, NS-2330, ibutamoren mesilato, capromorelina, minociclina y rifampicina.

En estas combinaciones, los compuestos de la presente invención y los asociados de la combinación mencionados anteriormente pueden ser administrados separadamente, (por ejemplo, un kit o juego de partes) o conjuntamente en una composición farmacéutica (por ejemplo, cápsula o tableta). Además, la administración de un elemento de la combinación de la presente invención puede ser prioritario, simultáneo o subsiguiente a la administración del otro elemento de la combinación. Si los compuestos de la presente invención y uno o varios ingredientes activos adicionales se encuentran presentes en formulaciones separadas, estas formulaciones separadas pueden ser administradas simultáneamente o secuencialmente.

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

Por lo tanto, también se describe la utilización de un compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación, como mínimo, con otro ingrediente activo para el tratamiento o prevención de enfermedades y estados.

Composiciones farmacéuticas

Para utilizar los compuestos de la invención en terapia, serán formulados normalmente en composiciones farmacéuticas de acuerdo con la práctica farmacéutica normal.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser formuladas de manera convencional utilizando uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables. De este modo, los compuestos activos de la invención pueden ser formulados para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o intracutánea) o rectal, o una forma adecuada de administración por inhalación o insuflaciones.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma, por ejemplo, de tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglomerantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Las tabletas pueden ser dotadas de recubrimiento por procedimientos bien conocidos en esta técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones o se pueden presentar en forma de producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de utilización. Estos preparados líquidos pueden ser preparados por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxi- benzoatos o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición puede adoptar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden ser formulados para administración parenteral por inyección, incluyendo la utilización de técnicas de caterización convencionales o de infusión. Las formulaciones para la inyección pueden ser presentadas en dosis unitarias, por ejemplo, en ampollas o en contenedores multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos de aceite o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de

polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su utilización.

5 Los compuestos activos de la invención pueden ser formulados también en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

10 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención son suministrados de manera conveniente en forma de un spray de aerosol a partir de un contenedor a presión o de un nebulizador o de una cápsula utilizando un inhalador o insufladores. En el caso de aerosol a presión, se puede utilizar un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado y la unidad de dosificación puede ser determinada disponiendo una válvula para facilitar la cantidad medida. El medicamento para contenedor a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, mientras que para una cápsula puede adoptar preferentemente la forma de un material en polvo. Las cápsulas y cartuchos (realizados, por ejemplo, a partir de gelatina) para utilización en un inhalador o insuflador pueden ser formuladas conteniendo una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

20 Las formulaciones de aerosol para tratamiento de las enfermedades a las que se ha hecho referencia (por ejemplo, migraña) en un humano adulto promedio se disponen preferentemente de manera que cada dosis medida o "proyección" de aerosol contiene de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol se encontrará dentro del rango de 100 µg a 10 mg. La administración puede tener lugar varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

25 Una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula general (I) o sus derivados, tal como se ha definido anteriormente puede ser utilizada para producir un medicamento, junto con auxiliares farmacéuticos convencionales portadores y aditivos.

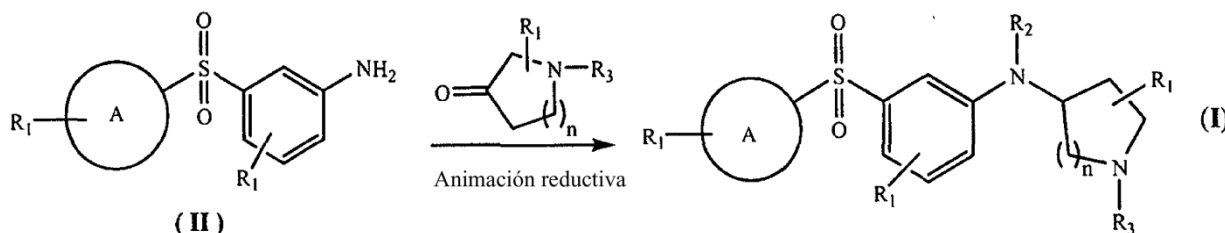
30 Esta terapia comprende múltiples alternativas: por ejemplo, administración de dos compuestos compatibles simultáneamente en una dosis única o administración de cada compuesto individualmente en una dosis separada; o si es necesario al mismo tiempo o separadamente a efectos de hacer máximas las ventajas o para minimizar los efectos secundarios potenciales de los medicamentos, de acuerdo con los principios conocidos de la farmacología.

35 La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la ruta de administración, edad y peso del paciente, naturaleza y severidad de la enfermedad a tratar y factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia que se haga en esta descripción a una cantidad farmacológicamente efectiva de los compuestos de fórmula general (I) se refiere a los factores antes mencionados. Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para administración oral, parenteral, nasal o bucal a un humano adulto promedio, para el tratamiento de los estados a los que se ha hecho referencia anteriormente es de 0,1 a 200 mg del ingrediente activo por dosis unitaria, que puede ser administrada, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

Procedimiento de preparación

45 Los compuestos descritos se pueden preparar por el **esquema I** que se muestra a continuación, en el que el intermediario clave **(II)** es sintetizado por varios procedimientos conocidos en la literatura técnica.

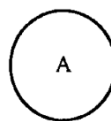
El procedimiento de la presente invención incluye la aminación reductiva del compuesto de fórmula (II),



Esquema I

con derivados de piperidin-4-ona, utilizando un agente reductor adecuado en presencia de un disolvente adecuado a

50 temperatura adecuada para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que el anillo representa anillo o



heteroarilo; con la condición de que dicho enlace entre el anillo y el grupo SO₂ no es un enlace sulfonamida;

R₁ representa hidrógeno, halógeno, hydroxi, oxo, tio, nitro, ciano, amida, amina, carboxílico, formilo, guanidina, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo o heterociclilalquilo;

R₂ representa hidrógeno alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

R₃ representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o heterociclilo;

"n" representa un entero de 0 a 3.

La reacción anterior es llevada a cabo preferentemente en un disolvente tal como etanol, tetrahidrofurano, diclorometano, dicloroetano, tolueno, ácido acético, dimetilformamida, dimetil sulfóxido y similares o una mezcla de los mismos y preferentemente utilizando ácido acético y 1,2-dicloroetano. La reacción es llevada a cabo utilizando agentes reductores tales como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y similares o una mezcla de los mismos y preferentemente utilizando sulfato sódico y triacetoxiborohidruro sódico. La temperatura de reacción puede variar entre 10 °C y 40 °C basándose en el disolvente escogido y preferentemente, a una temperatura en un rango de 20 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 2 y 6 horas, preferentemente en un periodo de 3 a 5 horas.

El intermediario clave de la fórmula (II) es sintetizado tal como se ha descrito en las preparaciones 1 y 2. El intermediario clave de fórmula (II) puede estar disponible comercialmente o puede ser preparado utilizando procesos propios.

Los compuestos obtenidos mediante el anterior procedimiento de preparación, según la presente invención, se pueden transformar en otro compuesto de la presente invención por modificaciones químicas adicionales utilizando reacciones bien conocidas tales como oxidación, reducción, protección, desprotección, reacción de reestructuración, halogenación, hidroxilación, alquilación, alquiltiolación, desmetilación, O-alquilación, O-acilación, N-alquilación, N-alcenilación, N-acilación, N-cianación, N-sulfonilación, reacción de acoplación utilizando metales de transición y similares.

Si es necesario, se puede llevar a cabo cualquier proceso de los indicados a continuación o varios de ellos,

- i) Convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- ii) Eliminar cualesquiera grupos protectores; o
- iii) Formar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o pro-medicamento del mismo.

El proceso (i) puede ser llevado a cabo por procedimientos de interconversión convencional, tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, halogenación, hidroxilación y sustitución nucleofílica y electrofílica e hidrólisis de éster o formación de enlace de amida.

En el proceso (ii) se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y medios para su eliminación en la publicación T. W. Greene 'Protective Groups en Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991). Se incluyen entre los grupos protectores de amina adecuados sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que se pueden eliminar por hidrólisis (por ejemplo, utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético) o de forma reductora (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o eliminación reductora del grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo utilizando zinc en ácido acético) de forma apropiada. Otros grupos protectores de amina apropiados incluyen trifluoroacetilo, que se pueden eliminar mediante hidrólisis catalizada por una base o un grupo bencilo unido a una resina en fase sólida tal como resina Merrifield unida al grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlazador de Ellman), que se puede eliminar por hidrólisis catalizada mediante ácido, por ejemplo, con ácido trifluoroacético.

En el proceso (iii) se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables convencionalmente por reacción con el ácido apropiado o derivado de ácido, tal como se ha descrito anteriormente de manera detallada.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas esteroisómeras (por ejemplo, diasterómeros y enantiómeros) y la presente descripción se extiende a cada una de estas formas esteroisoméricas y a las mezclas de las mismas incluyendo racemato. Las diferentes formas esteroisoméricas pueden ser separadas una de otra por los métodos habituales o cualquier isómero determinado puede ser adquirido por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La presente descripción se extiende también a las formas tautoméricas y mezclas de las mismas.

Los esteroisómeros son obtenidos de manera general como racematos, que pueden ser separados en los isómeros ópticamente activos de manera conocida. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) con un átomo de carbono asimétrico, la presente invención se refiere a la forma D, forma L y mezclas D,L y en el caso de un

compuesto de fórmula general (I), que contiene un número de átomos de carbono asimétrico, las formas diastereoisoméricas y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a las mezclas de las mismas incluyendo racematos. Estos compuestos de fórmula general (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico y que de forma habitual son obtenidos como racemato, se pueden separar uno de otro por los métodos habituales, o por cualquier isómero determinado puede ser obtenido por síntesis estereoespecífica o asimétrica. No obstante, también es posible utilizar un compuesto ópticamente activo desde el inicio, un compuesto ópticamente activo de manera correspondiente enantiomérico o diastereomérico es obtenido a continuación como compuesto final.

Los estereoisómeros de compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por uno o varios métodos que se indican a continuación:

- i) Uno o varios de los reactivos pueden ser utilizados en su forma ópticamente activa
- ii) Se pueden utilizar, en el proceso de reducción, un catalizador ópticamente puro o ligandos quirales junto con un catalizador metálico. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio, indio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferentemente fosfinos quirales (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).
- iii) La mezcla de estereoisómeros se puede resolver por métodos convencionales tales como la formación de sales diastereoméricas con ácido quirales o aminas quirales o alcoholes amino quirales y ácidos amino quirales. La mezcla resultante de diastereómeros puede ser separada por métodos tales como cristalización fraccional, comatografía y similares, lo cual es seguido de una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo por hidrólisis del derivado (Jacques et. al., "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).
- iv) La mezcla de estereoisómeros puede ser resulta por métodos convencionales tales como resolución microbiana, resolución de sales diastereoméricas formadas por ácido quirales y bases quirales.

Los ácidos quirales que pueden ser utilizados pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido camforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que pueden ser utilizadas pueden ser alcaloides de quinina, 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 estos isómeros geométricos.

Serán evidentes para los técnicos en la materia sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, incluyendo las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como sales por adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo, succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluensulfónico, metansulfónico o ácido naftalensulfónico. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención se pueden preparar tratando el compuesto de fórmula (I) con 1-6 equivalentes de una base tal como hidruro sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido sódico, t-butóxido potásico, hidróxido cálcico, acetato cálcico, cloruro cálcico, hidróxido magnésico, cloruro magnésico y similares. Se pueden utilizar disolventes tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, éter isopropilo o mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados en forma cristalina o no cristalina y, si es cristalina puede ser opcionalmente solvatada, por ejemplo, como hidrato. Se describen solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).

Varios polimorfos del compuesto general de fórmula (I) pueden ser preparados por cristalización del compuesto de fórmula (I), bajo diferentes condiciones. Por ejemplo, utilizando diferentes disolventes habitualmente utilizados o sus mezclas para recristalización; cristalizaciones a diferentes temperaturas; varias modalidades de enfriamiento comprendidas desde enfriamiento muy rápido a enfriamiento muy lento durante las cristalizaciones. Los polimorfos pueden ser obtenidos también por enfriamiento gradual o rápido del compuesto después del calentamiento o de la fusión. La presencia de polimorfos se puede determinar por espectroscopia RMN de sonda sólida, espectroscopia IR, calorimetría de escaneado diferencial, difracción de rayos X de material en polvo u otras técnicas.

Ejemplos

Los nuevos compuestos de la presente invención han sido preparados de acuerdo con los procedimientos siguientes, utilizando materiales apropiados y se indican como ejemplos mediante los ejemplos específicos siguientes. Los compuestos más preferentes de la invención son cualesquiera o todos los específicamente indicados en dichos ejemplos. Los siguientes ejemplos muestran además detalles de la preparación de los compuestos de la presente invención. Los técnicos en la materia comprenderán fácilmente que se pueden utilizar variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procesos preparativos para conseguir estos compuestos.

Preparación 1: Preparación de N-[2 metil-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]-N-(1-metil piperidin-4-il)amina**Etapa (i): Preparación de cloruro de 4-metil-3-nitro bencensulfonilo**

5 Se puso ácido clorosulfónico (128 ml, 1,91 mmol) en un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 500 ml. A continuación, se añadió 2-nitro tolueno (65 ml, 0,547 mmol) gota a gota, con agitación en 25 minutos a 25°C. La masa de reacción fue calentada a 85°C durante 3 horas. La masa de reacción se enfrió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 ml), la capa orgánica combinada fue lavada con solución salina (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida obteniendo un producto en
 10 forma de jarabe. Rendimiento: 109,5 gramos.
 Espectro IR (cm⁻¹): 1381, 1181;
¹H-RMN (□ ppm): 2,76 (3H, s), 7,66-7,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,14-8,17 (1H, dd, J = 8,20, 2,0 Hz), 8,63 (1H, d, J = 1,9 Hz).

15 Etapa (ii): Preparación de disulfuro de 4,4'-Dimetil-3,3'-dinitro difenilo

Se puso cloruro de 4-metil-3-nitro bencensulfonilo (obtenido de la etapa anterior) en un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 500 ml (50 gramos, 0,212 mmol). Se añadió ácido yodhídrico (89 ml, 0,636 mmol), durante un
 20 periodo de 30 minutos, a través de un embudo de goteo a 25°C. La masa de reacción fue calentada a 110 °C durante 3 horas. A continuación, la masa fue enfriada a temperatura ambiente y se enfrió en agua enfriada con hielo. Se añadió bisulfito sódico en porciones con agitación eficiente. Los sólidos, que se separaron, fueron filtrados sobre un embudo buchner y se disolvieron en diclorometano (500 ml). La capa acuosa fue eliminada y la capa orgánica fue lavada con solución salina (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación en un rotavapor en vacío para obtener el producto. Rendimiento: 22,8 gramos
 25 Rango de temperatura de fusión: 80,1-82,5 °C;
 Espectro IR (cm⁻¹): 1339, 879;
¹H-RMN (□ ppm): 2,57 (3H, s), 7,30-7,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,59-7,61 (1H, dd, J = 8,0, 1,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 1,9 Hz).

30 Etapa (iii): Preparación de 6-cloro-3-(4-metil-3-nitro fenil sulfanil)-1H-Indol

Se puso hidruro sódico (950,4 mg, 19,8 mmol) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml seco y se añadió dimetilformamida (3,0 ml). Se añadió una solución de 6-cloro Indol (2 gramos, 13 mmol) disuelta en
 35 dimetilformamida (3,0 ml) al matraz anterior en 5-10 minutos a 25°C en atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción fue agitada durante 1 hora a 25°C, a continuación, se añadió disulfuro de 4,4'-dimetil-3,3'-dinitro difenilo (obtenido de la etapa anterior) disuelto en dimetilformamida (25 ml) a través de un embudo de goteo a 5-7°C en 30 minutos. La reacción fue exotérmica durante la adición. A continuación, la masa fue agitada durante la noche a temperatura ambiente (25°C). La masa de reacción se enfrió en agua enfriada con hielo y se extrajo el producto con acetato de etilo (4 x 200 ml). La capa orgánica combinada fue lavada con solución salina (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida para obtener el producto técnico. Se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener 3,5 gramos de producto, siendo el eluyente 5% de acetato de etilo en n-hexano.
 40 Rango de temperatura de fusión: 151,2-153,0°C;
 IR (cm⁻¹): 3359, 1333;
 45 ¹H-RMN (□ ppm): 2,48 (3H, s), 7,11-7,18 (3H, m), 7,43-7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46-7,47 (1H, d, J = 1,1Hz), 7,52-7,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,51 (1H, bs);
 Masa (m/z): 317,1 [M-W].

Etapa (iv): Preparación de 6-cloro-3-(4-metil-3-nitro bencensulfonil)-1H-Indol

50 Se puso ácido m-cloroperoxisbenzoico (6,5 gramos, 37,68 mmol) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml seguido por diclorometano (15,0 ml). Una solución de 6-cloro-3-(4-metil-3-nitro fenil sulfanil)-1H-indol (obtenida de la etapa anterior) (3,0 gramos, 9,4 mmol) disuelta en 30 ml de diclorometano, se añadió al matraz en 20-25 minutos, a través de un embudo de goteo. La masa de reacción se agitó durante la noche a 25°C. A
 55 continuación, la masa se diluyó con 200 ml de diclorometano y se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico saturado con enfriamiento (5-10°C). La capa orgánica fue separada. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente fue eliminado a presión reducida para obtener el producto del título. Rendimiento: 2,85 gramos.
 60 Rango de temperatura de fusión: 139,6-145,0°C;
 IR (cm⁻¹): 3295, 1316, 1341;
¹H-RMN (□ ppm): 2,62 (3H, s), 7,45 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,58-7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82-7,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 7,95 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,98 8,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,11 8,14 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,55 8,56 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,95 (1H, bs);
 65 Masa (m/z): 349,2 [M-W].

Etapa (v): Preparación de 5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)-2-metil fenil amina

Se añadieron a un matraz de fondo redondo de 250 ml, hierro en polvo (1,56 gramos, 27,9 mmol), 10 ml agua desmineralizada y se calentó a 90-95°C. A esta temperatura, se añadió gota a gota 4 ml de ácido clorhídrico concentrado. La masa fue calentada adicionalmente a 90-95 °C durante 1 hora. A continuación, se enfrió la masa a 60°C y se añadió etanol absoluto (25 ml). Se añadió gota a gota una solución de 6-cloro-3-(4-metil-3-nitro bencensulfonil)-1H-indol (obtenida de la etapa anterior) (2,8 gramos, 7,9 mmol) en 10 ml de etanol absoluto durante un periodo de 15 minutos. A continuación, la masa fue sometida a reflujo durante 3 horas a 80°C. La masa fue enfriada a 25°C, se añadió acetato de etilo (200 ml) y se agitó durante 5 minutos. La masa de reacción se filtró entonces mediante un embudo bucker, se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa acuosa separada del filtrado y la capa orgánica fueron lavadas con solución salina (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue concentrado para obtener una masa aceitosa. El producto técnico se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener el producto del título, siendo el eluyente 70% de acetato de etilo y 30% de n-hexano. Rendimiento: 1,47 gramos

IR (cm⁻¹): 3392, 3005, 1301;

¹H-RMN (□ ppm): 2,01 (3H, s), 5,32 (2H, bs), 6,97-7,00 (1H, d, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,03-7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,19-7,22 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,52-7,53 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,69-7,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,08 8,09 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,25 (1H, bs);

Masa (m/z): 319,4 [M-W].

Preparación 2: N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina**Etapa (i): Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-(2-metoxifenil)acetamida**

Se puso o-Anisidina (37 gramos, 300,8 mmol) en un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 500 ml. Se añadió diclorometano (200 ml) y el contenido fue enfriado a 0°C. A continuación, se añadió gota a gota piridina (26,2 ml, 330,8 mmol), con agitación en 15 minutos a 0 °C. La masa de reacción fue agitada durante 15 minutos y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (69,5 gramos, 330,8 mmol) durante un periodo de 15 minutos. Se agitó la masa de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. La masa de reacción se enfrió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida para obtener el producto técnico. Se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener el producto siendo el eluyente 5% de acetato de etilo en n-hexano. Rendimiento: 20 gramos

¹H-RMN (□ ppm): 3,93 (3H, s), 6,93 6,95 (1H, d, J = 8,14 Hz), 7,01 7,04 (1H, t, J = 7,71Hz), 7,16 7,20 (1H, t, J = 8,07 Hz), 8,3 8,33 (1H, dd, J = 8,06, 1,16 Hz), 8,57 (1H, bs);

Masa (m/z): 218,1 [M-W].

Etapa (ii): Preparación de cloruro de 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroacetilamino)bencensulfonilo

Se puso ácido clorosulfónico (33 ml, 274 mmol) en un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 500 ml. A continuación se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoro-N-(2-metoxifenil)acetamida (20 gramos, 91,3 mmol) en diclorometano (100 ml), con agitación en 45 minutos a 0 °C. Se permitió que la masa de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. La masa de reacción se enfrió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml), la capa orgánica combinada fue lavada con solución salina (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida obteniendo un producto en forma de jarabe. Rendimiento: 17,5 gramos.

¹H-RMN (□ ppm): 4,09 (3H, s), 7,10 7,13 (1H, d, J = 8,83 Hz), 7,90 7,93 (1H, dd, J = 8,82, 2,36 Hz), 8,60 (1H, s), 9,06-9,07 (1H, d, J = 2,32 Hz).

Etapa (iii): Preparación de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

Se añadió a un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 ml equipado con condensador de reflujo, entrada de N₂, acoplamiento para termómetro y varilla magnético en su interior, cloruro de 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroacetilamino)bencensulfonilo (17 gramos, 53,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml). A la solución agitada de la masa de reacción anterior, se añadieron, lentamente, cloruro de aluminio (7,86 gramos, 58,89 mmol) y 4-bromo anisol (20 gramos, 107 mmol). A continuación, la masa de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 20 horas. La masa de reacción se enfrió en agua enfriada con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico 2N (50 ml) hasta que el pH fue de ~ 4 y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida para obtener el producto técnico. Se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener el producto del título, siendo el eluyente 15% de acetato de etilo en n-hexano. Rendimiento: 18,4 gramos

¹H-RMN (□ ppm): 3,89 (3H, s), 4,02 (3H, s), 6,80-6,83 (1H, d, J = 8,81Hz), 7,01-7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60-7,63 (1H, dd, J = 2,46, 8,78 Hz), 7,83-7,86 (1H, dd, J = 8,72, 2,2 Hz), 8,23-8,24 (1H, d, J = 2,45 Hz), 8,50 (1H, bs), 9,00-9,01 (1H, d, J = 2,16 Hz);

Masa (m/z): 468,0 [M+H⁺].

Etapa (iv): Preparación de 5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxianilina

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 ml equipado con condensador de reflujo, embudo de adición, acoplamiento para termómetro y varilla magnético en su interior, se añadió N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (18,0 gramos, 38,54 mmol) en metanol (200 ml). El contenido del matraz se enfrió a 5 °C y se añadió lentamente una solución de hidróxido sódico 6N (3,1 gramos disueltos en 12,4 ml) (3,1 gramos, 77 mmol) durante un periodo de 30 minutos a 5°C. La masa de reacción fue llevada a temperatura ambiente y se sometió a reflujo la masa de reacción durante 3 horas a 70°C. Se enfrió la masa de reacción a temperatura ambiente y se evaporó metanol en vacío y el residuo obtenido fue tratado con agua (50 ml) y la masa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente fue eliminado a presión reducida para obtener producto técnico y se purificaron adicionalmente por recristalización a partir de metanol / n-hexano para obtener el producto del título. Rendimiento: 2,85 gramos

¹H-RMN (□ ppm): 3,78 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,96 (2H, bs), 6,78 6,83 (2H, m), 7,21 7,22 (1H, d, J = 2,26 Hz), 7,37 7,40 (1H, dd, J = 8,44 2,2 Hz), 7,57-7,60 (1H, dd, J = 8,57, 2,5 Hz), 8,21-8,22 (1H, d, J = 2,46 Hz);
Masa (m/z): 371,2, 373,2 [M+H⁺].

Etapa (v): Preparación de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina

Se añadió 5-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxianilina (2 gramos, 5,35 mmol) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml, seguido por la adición de 1-metil-4-piperidona (550 mg, 4,86 mmol), sulfato sódico (1,4 gramos, 9,73 mmol) y ácido acético (40 ml) en atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción fue agitada durante 4 horas a temperatura ambiente (27 °C). A continuación, se añadió triacetoxi borohidruro sódico (3,08 gramos, 14,60 mmol) a la masa de reacción a 20-25 °C en 5 minutos. Esta mezcla de reacción se agitó, adicionalmente, durante otras 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a continuación en 100 ml de agua, se basificó a pH 9 con 50% de solución de hidróxido sódico acuosa con enfriamiento (10°C) y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada fue lavada con solución salina saturada (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en vacío para obtener una masa aceitosa. El producto técnico se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener el producto del título. Rendimiento: 1,56 gramos.

IR (cm⁻¹): 3413, 1411, 1296 y 1139;
¹H RMN (□ ppm): 1,47 1,53 (2H, m), 2,03 2,06 (2H, m), 2,14 2,19 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,80 2,82 (2H, m); 3,32-3,35 (1H, bs), 3,78 (3H, s), 3,86 (3H, s); 4,26-4,28 (1H, d, J = 8,03 Hz), 6,76-6,80 (2H, m), 7,10-7,11 (1H, d, J = 1,97 Hz), 7,24-7,27 (1H, m), 7,56-7,59 (1H, dd, J = 8,78, 2,45 Hz), 8,21-8,22 (1H, d, 2,46 Hz);
Masa (m/z): 469,0, 471,3 [M+H⁺].

Ejemplo 1: Preparación de N-[2-metil-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]-N-(1-metil piperidin-4-il)amina

Se añadió 5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)-2-metil fenil amina [obtenida de la preparación 1, Etapa (v)] (600 mg, 1.87 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml, seguido por la adición de 1-metil-4-piperidona (423 mg, 3,74 mmol), sulfato sódico (2,6 gramos, 18,7 mmol) y ácido acético (12 ml). La masa de reacción fue agitada durante 4 horas a temperatura ambiente (30°C). A continuación, se añadió triacetoxi borohidruro sódico (1,18 gramos, 5,61 mmol) a la masa de reacción a 20-25 °C en 5 minutos. Esta mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió, a continuación, en 100 ml de agua, se basificó a pH 9 con 50% de solución de hidróxido sódico acuosa con enfriamiento (10°C) y se extrajo el producto con acetato de etilo (4 x 50 ml). La capa orgánica combinada fue lavada con solución salina saturada (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en vacío para obtener una masa aceitosa. El producto técnico se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener 0,31 gramos del producto del título.

Rango de temperatura de fusión: 170,3 175,0°C;
IR (cm⁻¹): 3413, 1411, 1296, 1139;
¹H-RMN (□ ppm): 1,45-1,48 (2H, m); 1,75-1,77 (2H, m); 2,02 (3H, s); 2,10-2,13 (2H, m); 2,23 (3H, s); 2,77-2,79 (2H, d); 3,26 (1H, m); 4,85-4,87 (1H, d, J = 7,6 Hz); 6,95 (1H, s); 7,02-7,04 (1H, dd, J = 7,7 Hz); 7,08-7,10 (1H, d, J = 7,7 Hz); 7,19 7,22 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz); 7,53 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,74 7,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, s), 12,26 (1H, bs);
Masa (m/z): 418,4 [M+H⁺].

Ejemplo 2: Preparación de sal de tartrato de N-[2-metil-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]-N-(1-metil piperidin-4-il)amina

Se disolvió N-[2-metil-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]-N-(1-metil piperidin-4-il)amina (obtenida del ejemplo 1) (360 mg, 0,86 mmol) en metanol (10 ml), en matraz de fondo redondo de 50 ml. Ácido L(+)-tartárico (125,6 mg), disuelto en metanol (5 ml), se añadió gota a gota a 25°C con agitación. La masa de reacción se agitó, adicionalmente, durante 1 hora a 25 °C. El disolvente fue eliminado a presión reducida para obtener 373 mg sal de tartrato.

Rango de temperatura de fusión: 155,0-159,0°C;

IR (cm⁻¹): 3395, 1724, 1598, 1138, 1297;

¹H-RMN (□ ppm): 1,40-1,45 (2H, m), 1,84-1,87 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,65-2,75 (2H, m), 3,08-3,11 (3H, m), 3,15 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,97-4,99 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,02-7,05 (2H, m), 7,10-7,12 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,20-7,23 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,53 7,54 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,76 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,13 (1H, s), 12,32 (1H, bs);

Masa (m/z): 418,2 [M+H⁺].

Ejemplo 3: Preparación de sal de clorhidrato de N-[5-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina

N-[5-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il) amina [obtenida de la preparación 2, Etapa (v)] (100 mg, 0,213 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), en un matraz de fondo redondo de 25 ml. Se añadió gota a gota IPA: HCl (0,1 ml, 18,23 p/p) a 25 °C con agitación. La masa de reacción se agitó, adicionalmente, durante 1 hora a 25°C. El disolvente fue eliminado a presión reducida y el producto obtenido se lavó con dietil éter (2 x 5 ml), se decantó la capa de éter y el sólido fue secado a presión reducida para obtener 80 mg de sal de clorhidrato.

IR (cm⁻¹): 3395, 1724, 1598, 1297 y 1138;

¹H-RMN (□ ppm): 1,73-1,82 (2H, m), 2,1-2,20 (1H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,16-3,35 (2H, m), 3,57-3,60 (2H, m), 3,66-3,72 (1H, bs), 3,80 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,01-7,07 (2H, m), 7,21-7,22 (1H, d, J = 1,51Hz), 7,36-7,39 (1H, m), 7,71-7,74 (1H, dd, J = 8,79, 2,40 Hz), 8,10-8,11 (1H, d, 2,26 Hz);

Masa (m/z): 469,0, 471,0 [M+H⁺].

Ejemplos 4-35:

Los compuestos de los ejemplos 4-35 fueron preparados siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1 a 3, con algunas variaciones no críticas

4.	N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il sulfonil)fenil] amina; (comparativo)	IR (cm ⁻¹): 3392, 1484, 1287, 1135; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,49 - 1,52 (2H, m), 1,86 - 1,96 (2H, m), 2,48 2,49 (3H, s), 2,87 (2H, m), 3,15 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,1 (1H, m), 6,20 - 6,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,72 - 6,75 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 6,85 - 6,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,04 - 7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (1H, s), 7,17 - 7,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,19 - 7,23 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,37 - 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,0 - 8,01 (1H, d, J = 2,9 Hz), 12,11 (1H, bs); Masa (m/z): 400,5 [M+H ⁺].
5.	clorhidrato de N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[3-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;	IR (cm ⁻¹): 3434, 3293, 1298, 1132, 726; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,6 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,72 - 2,73 (3H, s), 3,2 (2H, m), 3,38 - 3,42 (2H, m), 3,5 (1H, m), 6,74 - 6,77 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,04 - 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,13 (1H, s), 7,21 - 7,25 (2H, m), 7,55 - 7,56 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,73 - 7,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,12 - 8,13 (1H, d, J = 2,9 Hz), 9,71 (1H, bs), 12,35 (1H, s); Masa (m/z): 404,3 [M+H ⁺].
6.	clorhidrato de N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;	Rango de temperatura de fusión: 229,7 - 233,1 °C; IR (cm ⁻¹): 3432, 3101, 2653, 1301, 1138; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,8 (2H, m), 1,99-2,02 (2H, m), 2,70 - 2,71 (3H, d), 3,03 - 3,06 (2H, m), 3,38 - 3,41 (2H, d), 3,7 (1H, m), 6,75 - 6,78 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,05 - 7,07 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,09 - 7,12 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,17 (1H, s), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,43 - 7,46 (1H, dd, J = 9,5, 2,5 Hz), 7,50 - 7,53 (1H, m), 8,15 - 8,16 (1H, d, J = 3,0 Hz), 10,34 (1H, bs), 12,41 (1H, bs); Masa (m/z): 388,3 [M+H ⁺].
7.	tartrato de N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-metil-5-(5-metoxi-1H-indol-3-il sulfonil) fenil] amina; (comparativo)	Rango de temperatura de fusión: 228,6-232,2 °C; IR (cm ⁻¹): 1464, 1175, 1122; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,60 - 1,65 (2H, m), 1,86 - 1,89 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,52 (2H, m), 2,65 (2H, m), 3,09 - 3,12 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,96 - 4,98 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,85 - 6,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,04 - 7,06 (2H, m), 7,10 - 7,12 (1H, d, J = 7,60 Hz), 7,19 - 7,20 (1H, d, J = 2,26 Hz), 7,36 - 7,38 (1H, d, J = 8,88 Hz), 8,00 - 8,01

		(1H, d, J = 2,88 Hz), 12,04 (1H, bs); Masa (m/z): 414,3 [M+H ⁺].
8.	clorhidrato de N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-cloro-5-(6-cloro-1 H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;	Rango de temperatura de fusión: 189,7 - 194,2°C; IR (cm ⁻¹): 3376, 1589, 1411, 1297; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,52 - 1,55 (2H, m), 1,74 - 1,77 (2H, m), 1,89 - 1,90 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,49 - 2,50 (2H, m), 3,15 - 3,16 (1H, m), 5,35 - 5,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,07 - 7,09 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,13 - 7,14 (1H, d, J = 1,78 Hz), 7,22 - 7,24 (1H, dd, J = 8,60, 1,80 Hz), 7,40 - 7,42 (1H, d, J = 8,25 Hz), 7,55 - 7,56 (1H, d, J = 1,72 Hz), 7,77 - 7,79 (1H, d, J = 8,54 Hz), 8,21 (1H, s), 12,37 (1H, bs); Masa (m/z): 438,4, 440,4 [M+H ⁺].
9.	clorhidrato de N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-cloro-5-(5-metoxi-1 H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina; (comparativo)	Rango de temperatura de fusión: 240,3 - 243,2 °C; IR (cm ⁻¹): 1589, 1293, 1138; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,54 - 1,57 (2H, m), 1,75 - 1,78 (2H, m), 2,19 - 2,27 (2H, m), 2,80 - 2,82 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,20 (1H, m), 3,78 (3H, s), 5,34 - 5,36 (1H, d, J = 7,96 Hz), 6,87 - 6,90 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,07 - 7,10 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,16 - 7,20 (2H, m), 7,38 - 7,42 (2H, m), 8,07 (1H, bs), 12,14 (1H, s); Masa (m/z): 434,3, 436,3 [M+H ⁺].
10.	N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[3-(1H-Indol-3-il sulfonil)fenil]amina (comparativo)	IR (cm ⁻¹): 3400, 1602, 1300, 1138; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,31 - 1,37 (2H, m), 1,77 - 1,80 (2H, m), 1,98 - 2,01 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,48 - 2,68 (2H, s), 3,13 - 3,15 (1H, m), 6,02 - 6,04 (1H, d, J = 7,77 Hz), 6,68 - 6,70 (1H, dd, J = 8,24, 1,61 Hz), 7,01 - 7,03 (1H, d, J = 7,64 Hz), 7,09 (1H, m), 7,16 - 7,24 (3H, m), 7,47 - 7,49 (1H, d, J = 7,92 Hz), 7,74 - 7,76 (1H, d, 7,96 Hz), 8,09 (1H, s), 12,02 (1H, bs); Masa (m/z): 370,3 [M+H ⁺].
11.	N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(1H-Indol-3-il sulfonil)fenil]amina	IR (cm ⁻¹): 3378, 1598, 1308, 1129; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,34 - 1,42 (2H, m), 1,72 - 1,75 (2H, m), 2,02 - 2,05 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,67 - 2,69 (2H, s), 3,42 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,85 - 4,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,86 - 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,95 - 6,96 (1H, bs), 7,12 - 7,22 (3H, m), 7,44 - 7,46 (1H, d, J = 7,96 Hz), 7,73 - 7,75 (1H, d, J = 7,79 Hz), 8,06 (1H, bs), 12,11 (1H, s); Masa (m/z): 400,4 [M+H ⁺].
12.	N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-metil-5-(5-metoxi-1 H-Indol-3-il sulfonil)fenil]amina; (comparativo)	IR (cm ⁻¹): 3385, 1602, 1318, 1135; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,48 (2H, m), 1,74 (2H, m), 2,02 - 2,04 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,7 - 2,75 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,82 - 4,85 (1H, d, J = 7,96 Hz), 6,85 - 6,88 (1H, dd, J = 8,92, 2,52 Hz), 6,97 - 6,98 (1H, bs), 7,01 - 7,04 (1H, dd, J = 7,64, 1,68 Hz), 7,08 - 7,10 (1H, d, J = 7,72 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 - 7,38 (1H, d, J = 8,44 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,64 Hz), 12,02 (1H, s); Masa (m/z): 414,3 [M+H ⁺].
13.	N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(5-metoxi-1H-Indol-3-il sulfonil)fenil]amina;	IR (cm ⁻¹): 3405, 1589, 1291, 1134; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,36 - 1,42 (2H, m), 1,72 - 1,75 (2H, m), 1,93 - 1,97 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,65 - 2,68 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,86 - 4,88 (1H, d, J = 8,16 Hz), 6,84 - 6,87 (1H, dd, J = 8,88, 2,48 Hz), 6,88 - 6,90 (1H, d, J = 8,44 Hz), 6,95 - 6,96 (1H, d, J = 2,12 Hz), 7,13 - 7,16 (1H, dd, J = 8,36, 2,16 Hz), 7,19 - 7,20 (1H, d, J = 2,40 Hz), 7,35 - 7,37 (1H, d, J = 8,84 Hz), 8,00 (1H, s), 11,99 (1H, s); Masa (m/z): 430,5 [M+H ⁺].
14.	N-(piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(5-metoxi-1H-Indol-3-il sulfonil)fenil]amina;	IR (cm ⁻¹): 3374, 1596, 1294, 1136; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,56 - 1,60 (2H, m), 1,90 - 1,93 (2H, m), 3,00 - 3,01 (2H, m), 3,24 - 3,27 (2H, s), 3,56 - 3,57 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,20 - 5,22 (1H, d, J = 8,24 Hz), 6,85 - 6,87 (1H, d, J = 8,48, 2,44 Hz), 6,90 - 6,92 (1H, d, J = 8,48 Hz), 7,06 - 7,07 (1H, d, J = 2,44 Hz), 7,16 - 7,19 (1H, dd, J = 8,36, 2,08 Hz), 7,20 - 7,21 (1H, d, J = 2,44 Hz), 7,36 - 7,38 (1H, d, J = 8,92 Hz), 7,99 (1H, bs), 12,05 (1H, s); Masa (m/z): 416,5 [M+H ⁺].
15.	N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-cloro-5-(6-cloro-1H-Indol-3-il sulfonil)fenil]amina; (comparativo)	Rango de temperatura de fusión: 186,1 - 189,9°C; IR (cm ⁻¹): 3377, 1589, 1297, 1146; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,70 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,68 - 2,71 (2H, s), 3,25 - 3,26 (1H, m), 5,29 - 5,31 (1H, d, J = 8,04 Hz), 7,06 - 7,09 (1H, dd, J = 8,24, 2,12 Hz), 7,11 (1H, d, J = 1,98 Hz), 7,21 - 7,24 (1H, dd, J = 8,64, 1,92 Hz), 7,39 - 7,42 (1H, d, J = 8,08 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,88 Hz), 7,76 - 7,78 (1H, d, 8,56 Hz), 8,21 (1H, s), 12,0

		(1H, bs); Masa (m/z): 438,4, 440,4 [M+H ⁺].
16.	N-(piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(6-cloro-1H-Indol-3-il sulfonil)fenil] amina;	Rango de temperatura de fusión: 208,0 - 208,9 °C; IR (cm ⁻¹): 3393, 1597, 1300, 1142; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,17 - 1,21 (2H, m), 1,96 - 1,99 (2H, m), 2,58 - 2,59 (2H, m), 3,08 - 3,11 (2H, m), 3,30 - 3,40 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,32 - 4,34 (1H, d, J = 8,08 Hz), 6,75 - 6,75 (1H, d, J = 8,44 Hz), 7,07 - 7,08 (1H, d, J = 2,16 Hz), 7,13 - 7,16 (1H, dd, J = 8,52, 1,84 Hz), 7,24 - 7,27 (1H, dd, J = 8,36, 2,16 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,64 Hz), 7,78 - 7,81 (2H, m), 12,01 (1H, bs); Masa (m/z): 420,4, 422,4 [M+H ⁺].
17.	N-(1-metil piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(6-cloro-1H-Indol-3-il sulfonil) fenil] amina;	Rango de temperatura de fusión: 88,6 - 91,6 °C; IR (cm ⁻¹): 3394, 1596, 1300, 1139; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,6 - 1,7 (2H, m), 2,02 - 2,03 (2H, m), 2,04 (3H, m), 2,43 - 2,46 (2H, m), 3,0 - 3,02 (2H, m), 3,39 - 3,42 (1H, m), 3,84 (3H, s), 6,74 - 6,76 (1H, d, J = 8,44 Hz), 7,09 - 7,10 (1 H, d, J = 2,20 Hz), 7,18 - 7,20 (1H, dd, J = 8,60, 1,80 Hz), 7,31 - 7,33 (1H, dd, J = 8,4, 2,20 Hz), 7,40 - 7,41 (1H, d, J = 1,64 Hz), 7,83 - 7,86 (2H, m), 9,57 (1H, bs); Masa (m/z): 432,3,434,3 [M-W].
18.	clorhidrato de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metilfenil]-N-(3-fluoropiperidin-4-il) amina;	¹ H-RMN (□ ppm): 1,86 - 1,89 (1H, m), 2,01 - 2,04 (1H, m), 2,18 (3H, s), 3,47 (1H, s), 3,13 - 3,15 (1H, m), 3,27 - 3,30 (1H, m), 3,45 - 3,51 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,96 - 4,06 (1H, m), 4,97 (1H, s), 7,08 - 7,11 (1H, dd, J = 7,74, 1,56 Hz), 7,13 - 7,15 (2H, m), 7,21 - 7,22 (1H, d, J = 7,92 Hz), 7,82 - 7,84 (1H, dd, J = 6,20, 2,58 Hz), 8,01 - 8,02 (1H, d, J = 2,56 Hz), 8,69 - 8,72 (1H, d, J = 11,0 Hz), 9,46 - 9,49 (1H, d, J = 10,33 Hz); Masa (m/z): 457,05, 459,1 [M+H ⁺].
19.	clorhidrato de N-[5-(3-bromo-4-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(3-fluoropiperidin-4-il)amina; (comparativa)	¹ H-RMN (□ ppm): 1,87 - 1,88 (2H, m), 3,10 - 3,14 (1H, m), 3,24 - 3,27 (1H, m), 3,34 - 3,47 (2H, m), 3,55 - 3,61 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,90 - 4,07 (1H, m), 4,86 - 4,98 (1H, m), 6,99 - 7,01 (1H, d, J = 8,37 Hz), 7,20 - 7,26 (3H, m), 7,88 - 7,90 (1H, dd, J = 10,88, 2,14 Hz), 8,09 - 8,10 (1H, d, J = 2,22 Hz), 8,71 - 8,74 (1H, d, J = 10,10 Hz), 9,65 - 6,68 (1H, d, J = 10,1 Hz); Masa (m/z): 473,05, 475,1 [M+H ⁺].
20.	clorhidrato de N-[5-(3-cloro-4-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(3-fluoropiperidin-4-il)amina; (comparativo)	¹ H-RMN (□ ppm): 1,98 - 2,05 (2H, m), 2,11 - 2,14 (1H, m), 3,24 - 3,27 (2H, m), 3,45 - 3,47 (1H, m), 3,73 - 3,76 (1H, m), 3,93 (3H, m), 3,95 (3H, s), 3,96 - 4,06 (1H, m), 5,10 (1H, s), 7,02 - 7,04 (1H, d, J = 8,46 Hz), 7,18 - 7,19 (1H, d, J = 2,00 Hz), 7,21 7,23 (1H, d, J = 8,73 Hz), 7,31 7,33 (1H, dd, J = 8,44, 2,02 Hz), 7,83 - 7,86 (1H, dd, J = 8,69, 2,15 Hz), 7,91 - 7,92 (1H, d, J = 4,27 Hz), 8,72 - 8,74 (1H, m), 9,62 - 9,65 (1H, m); Masa (m/z): 429,2, 431,4 [M+H ⁺].
21.	clorhidrato de N-(5-bencensulfonil-2-metoxifenil)-N-(3-fluoropiperidin-4-il)amina; (comparativo)	¹ H-RMN (□ ppm): 1,67 - 1,68 (1H, m), 2,95 - 2,97 (1H, m), 3,11 - 3,20 (2H, m), 3,27 - 3,32 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,01 - 4,08 (1H, m), 4,55 4,67 (1H, m), 5,00 (1H, s), 7,01 - 7,03 (1H, d, J = 8,44 Hz), 7,17 - 7,18 (1H, d, J = 2,10 Hz), 7,21 - 7,23 (1H, dd, J = 8,36, 1,96 Hz), 7,56 - 7,66 (3H, m), 7,91 - 7,92 (1H, d, J = 7,24 Hz), 8,70 - 8,72 (1H, d, J = 10,18 Hz), 9,53 - 9,56 (1H, d, J = 9,95 Hz); Masa (m/z): 365,2 [M+H ⁺].
22.	clorhidrato de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metilfenil]-N-(piperidin-4-il)amina;	¹ H-RMN (□ ppm): 1,66 - 1,74 (2H, m), 1,95 - 1,98 (2H, m), 2,14 (3H, s), 3,01 - 3,10 (2H, m), 3,27 - 3,31 (2H, m), 3,62 - 3,67 (1H, m), 3,75 (3H, s), 7,01 - 7,04 (2H, m), 7,12 - 7,17 (2H, m), 7,80 - 7,83 (1H, dd, J = 8,84, 2,48 Hz), 7,99 - 8,00 (1H, d, J = 2,46 Hz), 8,81 (1H, bs), 8,93 (1H, bs); Masa (m/z): 439,2, 441,2 [M+H ⁺].
23.	clorhidrato de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metilfenil]-N-(1-metilpiperidi n-4-il)amina;	¹ H-RMN (□ ppm): 1,75 1,83 (2H, m), 1,98 - 2,02 (3H, m), 2,12 (3H, s), 2,71 - 2,73 (3H, d, J = 4,34 Hz), 3,11 - 3,19 (4H, m), 3,75 (3H, s), 7,00 - 7,05 (2H, m), 7,12 - 7,20 (2H, m), 7,79 - 7,82 (1H, dd, J = 8,72, 1,88 Hz), 7,98 - 7,99 (1H, d, J = 2,20 Hz), 10,15 (1H, bs); Masa (m/z): 453,1, 455,0 [M+H ⁺].
24.	clorhidrato de N-[5-(5-fluoro-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(3-fluoropiperidin-4-il)amina;	¹ H-RMN (□ ppm): 1,84 - 1,87 (2H, m), 3,11 - 3,14 (2H, m), 3,25 - 3,28 (2H, m), 3,60 - 3,63 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,91 - 3,95 (1H, m), 4,88 - 5,0 (1H, m), 7,00 - 7,03 (1H, d, J = 8,57 Hz), 7,12 - 7,13 (1H, d, J = 1,92 Hz), 7,13 - 7,19 (2H, m), 7,52 - 7,54 (1H, d, J = 8,52 Hz), 7,68 - 7,71 (1H, dd, J = 7,96, 3,24 Hz), 8,64 - 8,67 (1H, bd), 9,27 - 9,29 (1H, bd);

		Masa (m/z): 413,2 [M+H ⁺].
25.	N-(5-bencensulfonil-2-metilfenil)-N-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amina; (comparativo)	¹ H-RMN (□ ppm): 1,85 - 1,89 (1H, m), 1,96 - 1,99 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,27 - 2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,94 - 2,96 (1H, m), 3,22 - 3,28 (1H, m), 3,51 - 3,58 (1H, m), 3,90 - 4,0 (1H, m), 4,71 - 4,84 (1H, m), 7,15 - 7,16 (1H, d, J = 5,46 Hz), 7,18 - 7,26 (2H, m), 7,47 - 7,49 (2H, d, J = 5,39 Hz), 7,54 - 7,57 (1H, dd, J = 7,38, 2,16 Hz), 7,90 - 7,93 (2H, d, J = 7,25 Hz); Masa (m/z): 363,2 [M+H ⁺].
26.	N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amina; (comparativo)	¹ H-RMN (□ ppm): 1,95 (2H, m), 2,27 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,27 (1H, m), 3,47 - 3,56 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,68 - 4,86 (2H, m), 6,79 - 6,82 (2H, m), 7,08 - 7,09 (1H, d, J = 1,12 Hz), 7,31 - 7,33 (1H, d, J = 8,45 Hz), 7,59 - 7,61 (2H, dd, J = 8,74, 2,23 Hz), 8,22 - 8,23 (1H, d, J = 2,16 Hz); Masa (m/z): 487,2, 489,1 [M+H ⁺].
27.	clorhidrato de N-(5-bencensulfonil-2-metilfenil)-N-(3-fluoropiperidin-4-il)amina; (comparativo)	¹ H-RMN (□ ppm): 1,86 - 1,89 (1H, m), 1,98 - 2,05 (1H, m), 2,14 (3H, s), 3,12 - 3,15 (1H, m), 3,18 (3H, m), 3,48 - 3,51 (1H, m), 3,58 - 3,61 (1H, m), 4,90 - 5,00 (1H, d, J = 14,82 Hz), 7,08 - 7,10 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,14 (1H, s), 7,18 - 7,23 (1H, d, J = 7,82 Hz), 7,57 - 7,60 (2H, d, J = 7,82 Hz), 7,65 - 7,67 (1H, d, J = 7,39 Hz), 7,89 - 7,93 (2H, d, J = 7,35 Hz), 8,63 - 8,66 (1H, d, J = 10,48 Hz), 9,27 (1H, s); Masa (m/z): 349 [M+H ⁺].
28.	clorhidrato de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(3-fluoropiperidin-4-il)amina; (comparativo)	¹ H-RMN (□ ppm): 1,58 - 1,66 (1H, m), 1,78 - 1,87 (1H, m), 1,95 - 1,98 (1H, m), 3,04 - 3,01 (2H, m), 3,57 - 3,63 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,84 - 3,86 (3H, d), 3,94 - 3,96 (1H, m), 4,88 - 4,99 (1H, m), 6,95 - 7,02 (2H, m), 7,12 - 7,23 (2H, m), 7,79 - 7,81 (1H, d, J = 8,76 Hz), 7,90 - 8,00 (1H, d, J = 2,54 Hz), 8,60 - 9,2 (2H, m); Masa (m/z): 473, 475,1 [M+H ⁺].
29.	clorhidrato de N-[5-(5-bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(piperidin-4-il)amina;	¹ H-RMN (□ ppm): 1,81 - 1,71 (2H, m), 2,20 - 2,24 (2H, m), 3,13 - 3,25 (2H, m), 3,35 - 3,36 (1H, m), 3,47 - 3,49 (2H, m), 3,72 - 3,75 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,02 - 7,07 (2H, m), 7,25 - 7,26 (1H, d, J = 1,87 Hz), 7,39 - 7,42 (1H, dd, J = 8,46, 1,94 Hz), 7,71 - 7,74 (1H, dd, J = 8,83, 2,52 Hz), 8,10 - 8,11 (1H, d, J = 2,45 Hz); Masa (m/z): 455,06, 457,1 [M+H ⁺].
30.	tartrato de N-[5-(3-bromo-4-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;	IR (cm ⁻¹): 3394, 1596, 1300 and 1139; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,80 - 1,82 (2H, m), 2,16 - 2,19 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,12 - 3,19 (2H, m), 3,33 (1H, s), 3,47 - 3,50 (2H, m), 3,66 - 3,69 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,94 - 6,96 (1H, d, J = 8,49 Hz), 7,05 - 7,06 (1H, d, J = 2,13 Hz), 7,14 - 7,16 (1H, d, J = 4,60 Hz), 7,22 - 7,24 (1H, dd, J = 8,40, 2,17 Hz), 7,84 - 7,89 (1H, dd, J = 8,70, 2,34 Hz), 8,02 - 8,03 (1H, d, J = 2,24 Hz); Masa (m/z): 469,3, 471,2 [M+H ⁺].
31.	tartrato de N-[5-(5-fluoro-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;	IR (cm ⁻¹): 3394, 1596, 1300 and 1139; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,84 - 1,86 (2H, m), 2,17 - 2,20 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,13 - 3,18 (2H, m), 3,62 - 3,67 (2H, m), 3,74 - 3,75 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,42 (2H, s), 6,94 - 6,96 (1H, d, J = 8,47 Hz), 7,08 - 7,12 (2H, m), 7,24 - 7,26 (1H, dd, J = 8,44, 2,06 Hz), 7,35 - 7,37 (1H, d, J = 8,21 Hz), 7,73 - 7,76 (1H, dd, J = 8,00, 3,24 Hz); Masa (m/z): 409,1 [M+H ⁺].
32.	tartrato de N-[5-(4-clorobencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;	IR (cm ⁻¹): 3394, 1596, 1300, 1139; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,82 - 1,84 (2H, m), 2,15 - 2,18 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,12 - 3,29 (2H, m), 3,33 (1H, m), 3,45 - 3,50 (2H, m), 3,65 - 3,70 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,95 - 6,97 (1H, d, J = 8,49 Hz), 7,05 - 7,06 (1H, d, J = 2,13 Hz), 7,24 - 7,26 (1H, dd, J = 8,40, 2,10 Hz), 7,53 - 7,56 (2H, m), 7,86 - 7,89 (2H, m); Masa (m/z): 395,2, 397,2 [M+H ⁺].
33.	tartrato de N-[5-(5-cloro-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina; (comparativo)	IR (cm ⁻¹): 3394, 1596, 1300 and 1139; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,84 - 1,86 (2H, m), 2,16 - 2,19 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,13 - 3,18 (2H, m), 3,48 - 3,51 (2H, m), 3,63 - 3,72 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,42 (2H, s), 6,94 - 6,96 (1H, d, J = 8,53 Hz), 7,08 - 7,09 (1H, d, J = 1,80 Hz), 7,09 - 7,10 (1H, d, J = 4,81 Hz), 7,24 - 7,26 (1H, dd, J = 8,41, 2,01 Hz), 7,55 - 7,58 (1H, dd, J = 8,87, 2,70 Hz), 7,97 - 7,98 (1H, d, J = 2,60 Hz); Masa (m/z): 425,2, 427,2 [M+H ⁺].
34.	tartrato de N-[5-(3-cloro-4-metoxibencensulfonil)-2-	IR (cm ⁻¹): 3394, 1596, 1300, 1139; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,83 - 1,85 (2H, m), 2,14 - 2,17 (2H, m), 2,85 (3H, s),

	metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;	3,12 - 3,17 (2H, m), 3,48 - 3,50 (2H, m), 3,66 - 3,71 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,42 (2H, s), 6,93 - 6,95 (1H, d, J = 8,44 Hz), 7,07 - 7,08 (1H, d, J = 1,87 Hz), 7,17 - 7,19 (1H, d, J = 8,75 Hz), 7,22 - 7,24 (1H, dd, J = 8,44, 2,06 Hz), 7,80 - 7,83 (1H, dd, J = 8,73, 2,25 Hz), 7,88 - 7,89 (1H, d, J = 2,25 Hz); Masa (m/z): 425,2 [M+H ⁺]
35.	N-(5-bencensulfonil-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;	IR (cm ⁻¹): 3398, 2937, 1587, 1303, 1149; ¹ H-RMN (□ ppm): 1,48 - 1,57 (2H, m), 2,01 - 2,07 (2H, m), 2,11 (3H, m), 2,17 - 2,22 (2H, m), 2,32 (3H, m), 2,80 - 2,83 (2H, m), 3,57 (1H, bs), 3,59 (1H, bs), 7,10 - 7,13 (3H, m), 7,45 - 7,53 (3H, m), 7,91 - 7,93 (2H, m); Masa (m/z): 345,1 [M+H ⁺].

Ensayos biológicos

Ejemplo 36: Determinación de valores K_b del receptor 5-HT₆:

5 Una línea celular CHO estable, que expresa el receptor 5-HT₆ recombinante humano y sistema informador pCRE-Luc se utilizó para un ensayo basado en células. El ensayo ofrece un proceso no radioactivo para determinar la unión de un compuesto a los GPCR. En este ensayo específico, el nivel de AMP cíclico intracelular modulado por activación o inhibición del receptor es objeto de medición. Las células recombinantes contienen gen informador de luciferasa bajo control del elemento de respuesta cAMP.

10 Las células anteriores fueron sometidas a crecimiento en placas blancas de fondo transparente de 96 pocillos en medio Hams F12 conteniendo 10% de suero fetal bovino (FBS). Antes de la adición de compuestos y/o agonistas, las células fueron dejadas sin suero durante una noche. Se añadieron concentraciones crecientes de compuestos de prueba junto con 10 μM serotonina en medio Hams F12 conteniendo 1% de FBS dializado a las células. La incubación fue continuada a 37°C en un incubador de CO₂ durante 4 horas. El medio fue eliminado y las células fueron lavadas con solución salina con tampón fosfato. Las células fueron sometidas a lisis y se midió la actividad de luciferasa en un luminómetro. Las unidades de luminiscencia fueron registradas con respecto a las concentraciones del compuesto utilizando software Graphpad. Los valores EC₅₀ de los compuestos se definieron como concentración requerida para reducir la actividad de luciferasa en 50%. Los valores K_b fueron calculados facilitando la concentración del agonista utilizado en el ensayo y su valor EC₅₀ en el mismo software.

Número de ejemplo	K _b (nM)
1.	1,55
3.	0,01
5.	3,38
6.	3,59
8.	5,70
11.	0,05
13.	0,11
14.	0,16
16.	0,22
17.	0,82
18.	6,1
22.	1,1
23.	2,1
28.	0,1
29.	0,1
30.	0,01
31.	0,05
32.	0,06
34.	0,1

25 Literatura de referencia: Ruth, K., Lucy, A. F., Doris, E.A. H., Chris R. G., Mark W. H. (2001). Cloning of the mouse 5-HT₆ serotonin receptor and mutagenesis studies of the third cytoplasmic loop. *Mal. Brain Res.*, 90, 110-117. Gonzalo, R., Elisabeth, S., Marta, P., Pilar, P., Xavier, C., Jo" rg, H., Helmut, B., Petrus, J. P. (2006). Efficacy of selective 5-HT₆ receptor ligands determined by monitoring 5-HT₆ receptor-mediated cAMP signaling pathways. *Br. J. Pharmacol.*, 148, 1133-1143.

Ejemplo 37: Ensayo de unión para el receptor 5-HT₆ humano

Los compuestos pueden ser comprobados de acuerdo con los siguientes procedimientos.

5 **Materiales y procedimientos:**

Fuente del receptor: recombinante humano expresado en células HEK293

Radioligando: [³H]LSD (60-80 Ci/mmol)

Concentración final del ligando: - [1,5 nM]

10 Determinante no específico: mesilato de metiopina - [0,1 μM]

Compuesto de referencia: mesilato de metiopina

Control positivo: mesilato de metiopina

15 Condiciones de incubación: las reacciones fueron llevadas a cabo en 50 μM TRIS-HCl (pH 7,4) conteniendo 10 μM MgCl₂, 0,5 mM EDTA durante 60 minutos a 37 °C. La reacción fue finalizada por filtrado rápido en vacío sobre filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radioactividad atrapada sobre los filtros y se comparó con los valores de control a efectos de determinar cualesquiera interacciones de los compuestos de prueba con el lugar de unión de la serotonina clonada 5-HT₆. Literatura de referencia: Monsma F. J. Jr., y otros, Molecular Cloning and Expression of Novel Serotonin Receptor with High Affinity for Tricyclic Psychotropic Drugs. Mol. Pharmacol. (43): 320-327 (1993).

20 **Ejemplo 38: Ensayo funcional 5-HT₆ AMP cíclico**

25 La propiedad antagonista de los compuestos de los receptores 5-HT₆ humanos ha sido determinada comprobando su efecto en la acumulación de cAMP en células HEK293 transfectadas de forma estable. La unión de un agonista al receptor 5-HT₆ humano conducirá al incremento de la actividad de adenil ciclasa. Un compuesto que es un agonista muestra un incremento en la producción de cAMP y un compuesto que es un antagonista bloqueará el efecto agonista.

30 Los receptores 5-HT₆ humanos han sido clonados y expresados de manera estable en células HEK293. Estas células han sido dispuestas en placas de 6 pocillos en medio DMEM/F12 con 10% de suero fetal bovino (FCS) y 500 μg/ml de G418 y se incubó a 37 °C en una incubadora de CO₂. Las células se dejaron crecer hasta una confluencia aproximada de 70% antes de iniciar el experimento. En el día del experimento, fue retirado medio cultivo y las células fueron lavadas una vez con medio libre de suero (SFM). Se añadieron dos ml del medio SFM+IBMX y se incubó a 37 °C durante 10 minutos. Los medios fueron retirados y se añadió medio SFM+IBMX reciente conteniendo varios compuestos y 1 μM de serotonina (como antagonista) a los pocillos apropiados se incubó durante 30 minutos. Después de la incubación, los medios fueron retirados y las células fueron lavadas una vez con 1 ml de PBS (solución salina con tampón fosfato). Cada pocillo fue tratado con 1 ml etanol frío al 95% etanol y 5 μM de EDTA (2:1) a 4 °C durante 1 hora. Las células fueron recogidas y transferidas a tubos Eppendorf. Los tubos fueron centrifugados durante 5 minutos a 4 °C y los sobrenadantes fueron almacenados a 4 °C hasta el ensayo.

40 El contenido de cAMP fue determinado por EIA (inmunoensayo de enzima) utilizando el kit Amersham Biotrak cAMP (Amersham RPN 225). El procedimiento utilizado es el descrito para el kit. De forma breve, el cAMP se determina por la competición entre cAMP sin marcar y una cantidad fija de cAMP marcado con peroxidasa para los lugares de unión sobre un anticuerpo anti-cAMP. El anticuerpo es inmovilizado sobre pocillos de microtitulación de poliestileno rerecubiertos con un segundo anticuerpo. La reacción se inicia añadiendo 50 μL de cAMP marcado con peroxidasa a la muestra (100 μL) preincubada con el antisuero (100 ml) durante 2 horas a 4 °C. Después de 1 hora de incubación a 4 °C el ligando sin unir es separado por un simple proceso de lavado. A continuación, se añade un sustrato de enzima, trimetilbenzidina (1), y se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción es detenida por la adición de 100 ml de ácido sulfúrico 1,0 M y el color resultante leído por espectrofotómetro de placas de microtitulación a 450 nm dentro de 30 minutos.

45 En el ensayo funcional de adenil ciclasa, una parte del compuesto de la invención se encontró que era antagonista competitivo con buena selectividad con respecto a una serie de otros receptores incluyendo otros receptores de serotonina tales como, 5-HT_{1A} y 5-HT₇.

55 **Ejemplo 39: Estudio farmacocinético de roedores.**

60 Se utilizaron ratas Wistar macho (230-280 gramos) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hiderabad, India) como animal experimental. En cada jaula se alojaron de 3 a 5 animales. Los animales se mantuvieron en ayuno durante una noche y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Se dosificaron tres ratas con NCE (10 mg/Kg) por vía oral e intravenosa en el día 0 y el día 2.

65 En cada ciclo temporal se recogió sangre de la vena yugular. El plasma fue almacenado congelado a -20 °C hasta el análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en el plasma se determinaron utilizando el procedimiento LC-MS/MS. Puntos de tiempo programados: pre dosis 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de dosificación (n=3). Los compuestos NCE fueron cuantificados en el plasma por el procedimiento LC-MS/MS validado

utilizando una técnica de extracción de fase sólida. Los compuestos de NCE fueron cuantificados en el rango de calibración de 2-2000 ng/ml en plasma. Se analizaron muestras de estudio con muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad extendidas sobre el lote.

- 5 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} , AUC_t , $T_{1/2}$ y la biodisponibilidad mediante software de modelo no compartimental WinNonin version 5.1.

Ej. Nº.	Cepa/ Sexo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC_t (ng.hr/ml)	$T_{1/2}$ (h)	Biodisponibilidad (%)
1.	Macho Wistar	10	Agua	Oral	128 ± 13	3,42 ± 2,74	750 ± 363	6,38 ± 1,38	31 ± 12
	Macho Wistar	10	Agua	Intravenosa	1644 ± 582	0,14 ± 0,10	2484 ± 853	5,23 ± 2,08	
3.	Macho Wistar	10	Agua	Oral	341 ± 60	0,56 ± 0,31	931 ± 186	1,35 ± 0,27	38 ± 1
	Macho Wistar	10	Agua	Intravenosa	1084 ± 569	0,12 ± 0,09	1611 ± 544	1,57 ± 0,21	
8.	Macho Wistar	10	50% PEG 400	Oral	327 ± 99	3,00 ± 0,00	3806 ± 1340	9,06 ± 2,13	58 ± 12
	Macho Wistar	10	50% PEG 400	Intravenosa	1337 ± 426	0,08 ± 0,00	6953 ± 3450	5,64 ± 0,95	
17.	Macho Wistar	10	Agua	Oral	379 ± 160	3,00 ± 0,00	1429 ± 734	1,86 ± 0,09	24 ± 2
	Macho Wistar	10	Agua	Intravenosa	4222 ± 2252	0,08 ± 0,00	5731 ± 2622	3,86 ± 0,09	
28.	Macho Wistar	10	Agua	Oral	429 ± 181	0,83 ± 0,29	1525 ± 630	1,36 ± 0,07	44 ± 18
	Macho Wistar	10	Agua	Intravenosa	1923 ± 29	0,08 ± 0,00	3474 ± 161	1,46 ± 0,13	

10

Ejemplo 40: Estudio de penetración en cerebro de roedor.

Se utilizaron como animal experimental ratas Wistar macho (203 - 280 gramos) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). Se alojaron tres animales en cada jaula. Se suministro agua a los animales y al alimento ad libitum en todo el experimento, y se les mantuvo en un ciclo de 12 horas luz/oscuridad.

La penetración en el cerebro fue determinada en estado estable en las ratas. Un día antes de la dosificación se anestesiaron las ratas Wistar macho (225 - 250 gramos) con halothane para colocación quirúrgica de catéteres en la vena yugular y femoral. Después de la cirugía, las ratas fueron alojadas en jaulas de infusión para ratas individuales conectadas con componentes de infusión (Instech Solomon; Plymouth Meeting, PA. USA) y se les dio acceso libre a alimentos y agua.

El compuesto NCE fue disuelto en agua y administrado a una tasa de infusión constante (5ml/kg/hr) a lo largo de 6 - 10 horas con una dosis objetivo para cada rata de 1,0 mg de base libre/kg/hr. Las muestras de sangre fueron retiradas durante la última parte de la infusión para confirmar concentraciones de sangre en estado permanente, se recogió cerebro y sangre, y se hizo una estimación. Los animales se sacrificaron para recoger el plasma y el tejido cerebral y se realizó la homogeneización. El plasma y el cerebro fueron almacenados en congelación a -20 °C hasta el análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en el plasma y el cerebro se determinaron utilizando el procedimiento LC-MS/MS.

Los compuestos NCE fueron cuantificados en homogeneizado de plasma y cerebro por el procedimiento validado LC-MS/MS utilizando una técnica de extracción en fase sólida. Los compuestos NCE fueron cuantificados en el rango de calibración de 1-500 ng/ml en homogeneizado de plasma y cerebro. Las muestras de estudio fueron analizadas utilizando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad distribuidas en el lote. Se calcularon valores de la proporción cerebro-sangre (C_b/C_p).

Ejemplo 41: Estudio de microdiálisis de cerebro de roedor en cuanto a posible modulación de neurotransmisores

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

Grupo de atribución 1: vehículo (agua, 5ml/kg; p.o), Grupo 2: NCE (3mg/kg; p.o.), Grupo 3: NCE (10mg/kg; p.o.).

Procedimiento quirúrgico: Las ratas fueron anestesiadas con hidrato de cloral y colocadas en un armazón estereotáxico. Se colocó una cánula de guía (CMA/12) en AP: -5,2 mm, ML: +5,0 mm desde "bregamsa" y DV: -3,8 mm desde la superficie del cerebro de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (1986). Mientras el animal estaba anestesiado se insertó una sonda de microdiálisis (CMA/12, 4 mm, PC) a través de la cánula de guía y se fijó en su lugar. Después de la cirugía se mantuvo un periodo de recuperación de 48-72 horas antes de someter el animal a estudio.

Un día antes del estudio los animales fueron transferidos a jaulas de alojamiento para aclimatación y se sometió perfusión a la sonda implantada durante una noche con solución de Ringer modificada consistiendo en: 1,3 μ M CaCl₂ (Sigransa), 1,0 μ M MgCl₂ (Sigransa), 3,0 μ M KCl (Sigransa), 147,0 μ M NaCl (Sigransa), 1,0 μ M Na₂HPO₄ · 7H₂O y 0,2 μ M NaH₂PO₄ · 2 H₂O y 0,3 μ M de bromuro de neostigmina (Sigransa) (pH a 7,2) con una tasa de 0,2 μ L/ minuto determinada por la bomba de microinfusión (PicoPlus, Harvard). En el día del experimento se cambió la tasa de perfusión a 1,2 μ L/minuto y se dejó 3 horas en estabilización. Después del periodo de estabilización, se recogieron 4 basales a intervalos de 20 minutos antes de la dosificación. Se recogieron muestras de dializado en viales de vidrio utilizando un colector de fracción refrigerada CMA/170.

Se administró vehículo o NCE (3 mg/kg) por sonda después de que se hubieran recogido cuatro fracciones. El perfundido fue recogido hasta 6 horas después de la administración.

Se midieron concentraciones de acetilcolina en muestras de dializado por el procedimiento LC-MS/MS (API 4000, MDS SCIEX). La acetilcolina se cuantifica en el rango de calibración de 2,250 a 8,004 ng/ml en dializado.

Al terminar los experimentos de microdiálisis, los animales fueron sacrificados y sus cerebros retirados y almacenados en una solución de formalina al 10%. Cada uno de los cerebros fue cortado a 50 μ en un criostato (Leica) se hizo tinción y se examinó microscópicamente para conformar la colocación de la sonda. Se descartaron datos de animales con colocación incorrecta de la sonda.

Los datos de microdiálisis fueron expresados en forma de cambios porcentuales (media \pm S.E.M.) de la línea base que fue definida como el valor promedio absoluto (en fM/10 μ L) de las cuatro muestras antes de la administración del medicamento.

Se evaluaron estadísticamente los efectos de los tratamientos de NCE (3 & 10 mg/kg) y vehículo mediante ANOVA unidireccional seguido de pruebas de comparación múltiples de Drunnett. En todas las mediciones estadísticas se consideró significativo, $p < 0,05$. Se evaluaron estadísticamente los datos con el programa Graph Pad Prism.

Ejemplo 42: Medición de la ingesta de alimentos

Se utilizaron ratas Wistar macho (120-140 gm) obtenidas de N.I.N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). El efecto crónico de los compuestos de forma general (I) sobre la ingesta de alimentos en ratas bien alimentadas se determinó del modo siguiente.

Las ratas fueron alojadas en jaulas individuales durante 28 días. Durante ese periodo, las ratas fueron dosificadas oralmente o intraperitonealmente, con una composición que comprendía un compuesto de fórmula (1) o una composición correspondiente (vehículo) sin dicho compuesto (grupo de control), una vez al día, y se facilita a la rata es alimento y agua ad libitum.

En los días 0, 1^o, 2^o, 7^o, 14^o, 21^o, y 28^o las ratas se dejaron con las cantidades de alimentos previamente pesadas. La ingesta de alimentos y la ganancia en peso se midieron de manera rutinaria. También, se da a conocer un procedimiento de ingestión de alimentos en la literatura (Kask y otros, European Journal of Pharmacology, 414, 2001, 215-224 and Turnball y otros, Diabetes, vol 51, Agosto, 2002, y algunas modificaciones propias.

Algunos compuestos representativos han mostrado la disminución estadísticamente significativa de ingesta de alimentos cuando se lleva a cabo de la manera anterior en dosis de 10 mg/kg o 30 mg/kg o ambas.

Ejemplo 43: Modelo de tarea de reconocimiento de objeto

Las propiedades de aumento de la cognición de los componentes de la presente invención se estimaron utilizando un modelo de cognición animal: el modelo de tarea de reconocimiento de objeto.

Se utilizaron como animales experimentales ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) obtenidas de N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). Cuatro animales fueron alojados en cada jaula. Los animales se mantuvieron con una reducción de 20% de alimentación un día antes y recibieron agua y alimentos ad libitum en todo el

experimento y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas luz/oscuridad. También se habituaron las ratas a zonas individuales durante 1 hora en ausencia de cualesquiera objetos.

5 Un grupo de 12 ratas recibió vehículo oralmente (1ml/kg) y otro conjunto de animales recibió compuesto de fórmula (I) oralmente o intraperitonealmente, antes de 1 hora de la prueba familiar (T1) y por elección (T2).

10 El experimento fue llevado a cabo en una zona abierta de 50 x 50 x 50 cm realizada en material acrílico. En la fase de familiarización (T1) las ratas fueron situadas individualmente en la zona abierta durante 3 minutos en la que dos objetos idénticos (botellas de plástico, 12,5 cm de altura x 5,5 cm de diámetro) cubiertas con cinta de enmascarado amarilla solamente (a1 y a2) fueron colocadas en dos esquinas adyacentes a 10 cm de las paredes. Después de 24 horas de la prueba (T1) de memoria a largo plazo, las mismas ratas fueron colocadas en la misma zona en que habían estado en la prueba T1. Las ratas de la fase de elección (T2) pudieron explorar la zona abierta durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un nuevo objeto (b) (botella de vidrio de color ámbar, 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentaban texturas, colores y tamaños similares. Durante la prueba T1 y T2 se registraron mediante cronómetro de forma separada exploraciones de cada objeto (definidas como olisquear, chupar o movimiento de vibras mientras dirigen la nariz hacia el objeto a una distancia menor de 1 cm). No se consideró el sentarse sobre un objeto como actividad exploratoria, no obstante se observó con frecuencia rara.

20 T1 es el tiempo total invertido en la exploración de objetos familiares (a1 + a2).

T2 es el tiempo total invertido en la exploración de objetos familiares y objetos nuevos (a3 + b)

25 La prueba de reconocimiento de objetos fue llevada a cabo tal como se describe por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988. Una nueva prueba de un ciclo para estudios neurobiológicos de memoria en ratas - datos de comportamiento.

Algunos compuestos representativos han mostrado efectos positivos indicando incremento de reconocimiento de objetos con respecto a tiempo de exploración aumentado con objetos nuevos y mayor índice de discriminación.

Ejemplo Número	Dosis mg/kg, p.o.	Tiempo de exploración medio \pm S.E.M (sec)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto nuevo	
1.	10 mg/kg, p.o.	10,10 \pm 1,84	13,22 \pm 2,00	Activo
3.	1 mg/kg	4,53 \pm 0,72	10,29 \pm 1,54	Activo
11.	3 mg/kg, p.o.	9,19 \pm 1,44	14,24 \pm 1,29	Activo
16.	10 mg/kg, p.o.	8,10 \pm 1,78	12,00 \pm 1,84	Activo
28.	1 mg/kg	6,26 \pm 0,30	11,46 \pm 1,02	Activo
35.	10 mg/kg	9,37 \pm 1,66	15,81 \pm 2,89	Activo

Ejemplo 44: laberinto de agua

El aparato del laberinto de agua consistía en una cubeta circular (1,8 m diámetro, 0,6 m alto) construida en Perspex negro (TSE systems, Alemania) llena de agua ($24 \pm 2^\circ\text{C}$) y dispuesto por debajo de una cámara de video de gran angular para seguir al animal. La plataforma de Perspex de 10 cm^2 dispuesta a 1 cm por debajo de la superficie del agua fue colocada en el centro de uno de cuatro cuadrantes imaginarios, que permaneció constante para todas las ratas. El Perspex negro utilizado en la construcción del laberinto y plataforma no ofrecían indicaciones para orientar el comportamiento de escape. Por contraste, el recinto de entrenamiento ofrecía varias orientaciones visuales extralaberinto para ayudar a la formación del mapa espacial necesario para aprender a escapar. Se utilizó un sistema de seguimiento automatizado, [Videomot 2 (5.51), TSE systems, Alemania). Este programa analiza imágenes de video captadas mediante una cámara digital y paneles de captación de imágenes que determinan la longitud de la trayectoria, velocidad de natación y el número de entrada y duración del tiempo de natación invertido en cada cuadrante del laberinto de agua.

Ejemplo Número	Inversión inducida por escopolamina
1.	$\leq 10 \text{ mg/kg, p.o.}$
16.	$\leq 10 \text{ mg/kg, p.a.}$

Ejemplo 45: Inducción de chupar/ bostezar/ estirarse por antagonistas 5HT₂

Se utilizaron ratas Wistar macho con peso de 200-250 gramos. Las ratas recibieron inyección de vehículo y fueron colocadas en cámaras individuales transparentes durante una hora cada día, durante dos días a lo largo del día de prueba para habituarlas a las cámaras de observación y al proceso de prueba. En el día de prueba, las ratas fueron situadas en las cámaras de observación inmediatamente después de la administración del medicamento y fueron observadas de manera continua en cuanto a su comportamiento de bostezo, estirado y acción de chupar de 60 a 90 minutos después de las inyecciones del medicamento o del vehículo. 60 minutos antes de la administración del medicamento se les administró Physostigmine, 0,1 mg/kg a todos los animales. Se registraron el número de bostezos, estiramientos y acciones de chupar durante 30 minutos del periodo de observación.

Referencia: (A) King M. V., Sleight A., J. Woolley M. L. y otros, *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).

Ejemplo 46: Evitación pasiva

Se entrenaron animales en una prueba única, "step-through" con paradigmas de evitación pasiva luz-oscuridad. El aparato de entrenamiento consistía en una cámara de 300 mm de longitud, 260 mm de anchura y 270 mm de altura, construida de acuerdo con diseños determinados. La parte frontal y la parte superior eran transparentes, permitiendo al experimentador observar el comportamiento del animal dentro del aparato. La cámara fue dividida en dos compartimientos, separada por un elemento de cierre central que contenía una pequeña abertura de 50 mm de anchura y 75 de altura dispuesta en las proximidades de la parte frontal de la cámara. El menor de los compartimientos medía 9 mm de anchura y contenía una fuente iluminación de baja potencia (6V). El compartimiento más grande medía 210 mm de anchura y no estaba iluminado. El piso de ese compartimiento oscuro consistía en una rejilla de 16 varillas horizontales de acero inoxidable que tenían 5 mm de diámetro y estaban separadas entre sí 12,5 mm. Un generador de corriente suministraba 0,75 mA al piso de rejilla que era sacudido una vez cada 0,5 segundos a través de las 16 varillas. Se calculó un rango de resistencia de 40-60 microohmios para un grupo de ratas de control y el aparato fue calibrado de acuerdo con ello. Un circuito electrónico que detectaba la resistencia del animal aseguraba un suministro preciso de corriente por variación automática de voltaje con cambio de la resistencia.

Procedimiento experimental

Éste fue llevado a cabo tal como se ha descrito anteriormente. Se utilizaron ratas Wistar macho adultas con un peso de 200-230 gramos. Los animales fueron llevados al laboratorio 1 hora antes del experimento. En el día de la prueba, los animales fueron colocados dirigidos hacia la parte posterior del compartimiento iluminado del aparato. El temporizador fue puesto en marcha una vez el animal se había encarado por completo girándose hacia la parte frontal de la cámara. La latencia para entrar en la cámara oscura fue registrada (usualmente ≤ 20 segundos) y una vez hubieron entrado por completo en el compartimiento oscuro se administró al animal una sacudida inevitable en la pata de 0,75 mA durante 3 segundos. Entonces, los animales fueron devueltos a sus jaulas de residencia. Entre cada sesión de entrenamiento, ambos compartimientos de la cámara se limpiaron para retirar cualesquiera rastros olfativos confusivos. El recuerdo de este estímulo inhibitorio fue evaluado a las 24 horas, 72 horas y al 7º día

ES 2 552 463 T3

después del entrenamiento devolviendo el animal a la cámara iluminada y registrando su latencia en entrar en la cámara oscura, utilizando un criterio de tiempo de 300 segundos.

5 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 seleccionado entre el grupo que consiste en

- 5 N-[2-Metil-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]-N-(1-metil piperidin-4-il)amina;
 Clorhidrato de N-[5-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;
 Clorhidrato de N-(1-Metil piperidin-4-il)-N-[3-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;
 Clorhidrato de N-(1-Metil piperidin-4-il)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;
 Clorhidrato de N-(1-Metil piperidin-4-il)-N-[2-cloro-5-(6-cloro-1H-indol-3-il sulfonil)fenil]amina;
- 10 N-(1-Metil piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(1H-Indol-3-il sulfonil) fenil]amina;
 N-(1-Metil piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(5-metoxi-1H-1ndole-3-il sulfonil)fenil]amina;
 N-(Piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(5-metoxi-1H-Indol-3- il sulfonil)fenil]amina;
 N-(Piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(6-cloro-1H-1ndole-3-il sulfonil) fenil]amina;
 N-(1-Metil piperidin-4-il)-N-[2-metoxi-5-(6-cloro-1H-Indol-3-il sulfonil) fenil]amina;
- 15 Clorhidrato de N-[5-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metilfenil]-N-(3-fluoropiperidin-4-il)amina;
 Clorhidrato de N-[5-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metilfenil]-N-(piperidin-4-il)amina;
 Clorhidrato de N-[5-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metilfenil]-N-(1-metil piperidin-4-il)amina;
 Clorhidrato de N-[5-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxip henil]-N-(3-fluoropiperidin-4-il)amina;
 Clorhidrato de N-[5-(5-Bromo-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxip henil]-N-(piperidin-4-il)amina;
- 20 Tartrato de N-[5-(3-Bromo-4-metoxibencensulfonil)-2-metoxip henil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;
 Tartrato de N-[5-(5-Fluoro-2-metoxibencensulfonil)-2-metoxiphe nil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;
 Tartrato de N-[5-(4-Clorobencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina;
 Tartrato de N-[5-(3-Cloro-4-metoxibencensulfonil)-2-metoxifenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina; y
 N-(5-Bencensulfonil-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina; y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25
2. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, expiente o adyuvante junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.
3. Composición farmacéutica, según la reivindicacion 2, para utilización en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer, depresión, alteraciones de memoria cognitiva, esquizofrenia o alteración cognitiva ligera.
- 30
4. Compuesto, según la reivindicacion 1, para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, depresión, alteraciones de la memoria cognitiva, esquizofrenia y alteración cognitiva ligera.