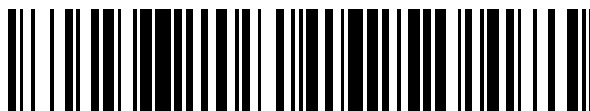


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 154**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2008 E 08786942 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2185555**

54 Título: **Compuestos de quinolina adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de serotonina 5-HT6**

30 Prioridad:

07.08.2007 EP 07113962

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

15.06.2016

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG

(100.0%)

**Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE**

72 Inventor/es:

**TURNER, SEAN, COLM;
BRAJE, WILFRIED;
HAUPT, ANDREAS;
LANGE, UDO;
DRESCHER, KARLA;
WICKE, KARSTEN;
UNGER, LILIANE;
MEZLER, MARIO;
WERNET, WOLFGANG y
MAYRER, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 574 154 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de quinolina adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de serotonina 5-HT₆

5

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de quinolina. Los compuestos poseen valiosas propiedades terapéuticas y son particularmente adecuados, para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor de serotonina 5-HT₆.

10

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), un neurotransmisor de monoamina y hormona local, se forma a través de la hidroxilación y la descarboxilación de triptófano. La concentración más grande se encuentra en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, estando el resto predominantemente presente en plaquetas y en el Sistema Nervioso Central (SNC). La 5-HT está implicada en una vasta gama de rutas fisiológicas y patofisiológicas. En la periferia, hace contacto con un número de músculos lisos e induce vasodilatación dependiente de endotelio. En el SNC, se cree que está involucrada en una amplia variedad de funciones, incluyendo el control del apetito, el humor, la ansiedad, las alucinaciones, el sueño, el vómito y la percepción del dolor.

15

Las neuronas que secretan 5-HT se denominan serotoninérgicas. La función de 5-HT se ejerce tras su interacción con neuronas específicas (serotoninérgicas). Hasta ahora, se han identificado siete tipos de receptores de 5-HT: 5-HT₁ (con subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}), 5-HT₂ (con subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅ (con subtipos 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}), 5-HT₆ y 5-HT₇. La mayoría de estos receptores están acoplados a proteínas G que afectan a las actividades bien de la adenilato ciclasa o bien de la fosfolipasa C_γ.

20

Los receptores 5-HT₆ humanos se acoplan positivamente a la adenilil ciclasa. Se distribuyen a lo largo de las regiones límbica, estriada y cortical del cerebro y muestran una alta afinidad por los antipsicóticos.

25

Se espera que la modulación del receptor 5-HT₆ a través de sustancias adecuadas mejore ciertos trastornos incluyendo disfunciones cognitivas, tales como un déficit en la memoria, en la cognición y en el aprendizaje, en particular asociados a la enfermedad de Alzheimer, la disminución cognitiva relacionada con la edad y el daño cognitivo leve, trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad, trastornos de personalidad, tales como esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del movimiento y motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo desequilibrios del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, ciertos trastornos gastrointestinales tales como Síndrome de Colon Irritable, enfermedades asociadas a la neurodegeneración, tales como ictus, traumatismo espinal o de la cabeza y daños en la cabeza, tales como hidrocefalia, adicción a drogas y obesidad.

30

35

Los compuestos de quinolina que tienen una afinidad para el receptor 5-HT₆ se han descrito en la técnica anterior, por ejemplo, en el documento US 2007/0027161, el documento WO 2007/039219, el documento WO 2006/053785, el documento WO 05/026125, el documento WO 05/113539 y el documento WO 03/080580.

40

Los compuestos desvelados en el documento US 2007/0027161, el documento WO 05/026125 y el documento WO 03/080580 llevan un radical piperazin-1-ilo opcionalmente substituido o un radical homopiperazin-1-ilo en la posición 8 de la porción de quinolina.

45

Los compuestos descritos en el documento WO 05/113539 llevan un radical piperidin-1-ilo amino-substituido o un radical pirrolidin-1-ilo en la posición 8 de la porción de quinolina.

50

Los compuestos descritos en el documento WO 05/113539 llevan un radical aminometilo o aminoetilo en la posición 8 de la porción quinolina.

55

Sin embargo, todavía existe una necesidad de proporcionar compuestos que tengan alta afinidad por el receptor 5-HT₆ y los cuales muestran alta selectividad a este receptor. En particular, los compuestos deben tener baja afinidad por los receptores adrenérgicos, tales como el receptor α_1 -adrenérgico, los receptores de histamina, tales como el receptor H₁, y los receptores dopaminérgicos, tales como el receptor D₂, con el fin de evitar o reducir efectos laterales considerables asociados a la modulación de estos receptores, tales como hipotensión postural, taquicardia refleja, potenciación del efecto anti-hipertensivo de prazosin, terazosin, doxazosin y labetalol o vértigo asociado al bloqueo del receptor α_1 -adrenérgico, ganancia de peso, sedación, somnolencia o potenciación de fármacos depresivos centrales asociados al bloqueo del receptor H₁, o trastorno de movimiento extrapiramidal, tal como distonía, parkinsonismo, acatisia, discinesia tardía o síndrome del conejo, o efectos endocrinos, tales como elevación de prolactina (galactorrea, ginecomastia, cambios menstruales, disfunción sexual en hombres), asociados al bloqueo del receptor D₂.

55

60

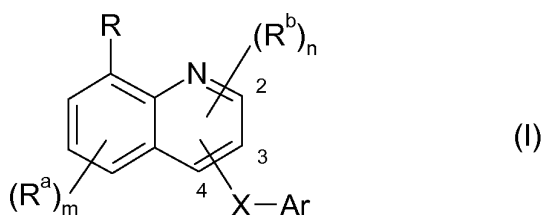
65

Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que tengan alta afinidad y selectividad por el receptor 5-HT₆, permitiendo así el tratamiento de trastornos relacionados con o afectados por el receptor 5-HT₆.

- 5 Los compuestos también deben tener un buen perfil farmacológico, por ejemplo, una buena relación de cerebro-plasma, una buena biodisponibilidad, una buena estabilidad metabólica o una inhibición reducida de la respiración mitocondrial.

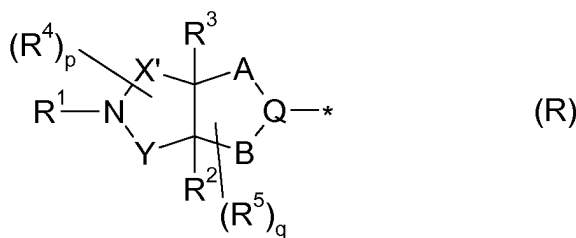
Sumario de la invención

- 10 Ahora se ha descubierto que los compuestos de quinolina de fórmula (I) como se definen en el presente documento, sus sales de adición ácida fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos muestran en un grado sorprendente e inesperado, unión selectiva al receptor 5-HT₆. Por lo tanto, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)



15 donde

20 R es un resto de fórmula:



donde * indica el sitio de unión al radical quinolinilo;

- 25 A es (CH₂)_a siendo a 0, 1, 2 o 3;
 B es (CH₂)_b siendo b 0, 1, 2 o 3;
 X' es (CH₂)_x siendo x 0, 1, 2 o 3;
 Y es (CH₂)_y y siendo 0, 1, 2 o 3;
 con la condición de que a + b sea 1, 2, 3 o 4, x + y sea 1, 2, 3 o 4 y a + b + x + y sea 3, 4, 5, 6 o 7;
- 30 Q es N o CH;
 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄, arilalquilo C₁-C₄, hetarilalquilo C₁-C₄, alquenilo C₃-C₆, haloalquenilo C₃-C₆, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, fenoxycarbonilo o benciloxycarbonilo, donde los anillos fenilo en los dos últimos restos mencionados están no sustituidos o llevan 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄,
- 35 en particular hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄, arilalquilo C₁-C₄, hetarilalquilo C₁-C₄, alquenilo C₃-C₆, haloalquenilo C₃-C₆, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₄ o alcoxycarbonilo C₁-C₄;
- 40 R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;
 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;
 p es 0, 1 o 2;
 q es 0, 1 o 2;
- 45 R⁴ si está presente, es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ y se une a X' y/o Y, o, si p es 1 o 2, un radical R⁴, el cual está unido a un átomo de carbono de X' o de Y adyacente al átomo de nitrógeno, junto con R¹ también puede ser alquilenilo C₂-C₅ lineal, el cual puede llevar 1 o 2 radicales R⁶; o, si p es 2, dos radicales R⁴, los cuales están unidos a átomos de carbono adyacentes de X' o de Y juntos también pueden ser alquilenilo C₂-C₅ lineal, el cual lleva 1 o 2 radicales R⁶;
- 50 R⁵ si está presente, es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ y se une a A y/o a B;
 R⁶ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;
- n es 0, 1 o 2;
 m es 0, 1, 2 o 3;

- R^a, R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $C(O)R^{aa}$, $C(O)NR^{cc}R^{bb}$ y $NR^{cc}R^{bb}$, donde R^{aa} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 , y R^{cc}, R^{bb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;
- 5 X es CH_2 , $C(O)$, S, $S(O)$ o $S(O)_2$; el cual está ubicado en la posición 3 o 4 del anillo quinolina;
- Ar es un radical Ar^1 , Ar^2-Ar^3 o Ar^2-O-Ar^3 , donde Ar^1 , Ar^2 y Ar^3 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo o hetarilo donde los restos arilo o hetarilo pueden estar no sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 sustituyentes R^x , donde
- 10 R^x es halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , haloalquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , haloalquilcarbonilamino C_1-C_6 , carboxi, $NH-C(O)-NR^{x1}R^{x2}$, $NR^{x1}R^{x2}$, $NR^{x1}R^{x2}$ -alquileo C_1-C_6 , $O-NR^{x1}R^{x2}$, donde R^{x1} y R^{x2} en los 4 últimos radicales mencionados son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 o R^{x1} y R^{x2} en los 4 últimos radicales mencionados junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo N-unido de 5, 6 o 7 miembros, saturado o un heterobicyclo N-unido de 7, 8, 9 o 10 miembros, saturado los cuales están no sustituidos o los cuales llevan 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados de alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 y donde 2 radicales R^x , los cuales están unidos a átomos de carbono adyacentes de Ar pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, los cuales por sí mismos pueden llevar un radical R^x ;

y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos.

- 25 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto quinolina de fórmula (I) y/o por lo menos una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada de (I) y/o al menos un N-óxido de (I), donde sea apropiado junto con vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancias auxiliares.
- 30 La presente invención se refiere adicionalmente al uso de un compuesto quinolina de fórmula (I) y/o sales de adición ácida fisiológicamente toleradas y/o al menos un N-óxido de (I), para preparar una composición farmacéutica, opcionalmente junto con al menos un vehículo o una sustancia auxiliar fisiológicamente aceptables.
- 35 Los compuestos de la presente invención (es decir, los compuestos quinolina de fórmula (I), las sales de adición ácida fisiológicamente aceptables de (I), los N-óxidos de (I) y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de los mismos) son ligandos selectivos del receptor 5-HT₆. De esta manera, los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados como un medicamento, en particular, para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, enfermedades de adicción u obesidad, ya que estos trastornos y enfermedades parecen responder a la influencia por ligandos del receptor 5-HT₆. Por lo tanto, la presente solicitud también describe un método para
- 40 tratar trastornos en mamíferos, comprendiendo dicho método administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada de (I) y/o al menos un N-óxido de (I) a un sujeto con la necesidad del mismo.
- 45 La invención también se refiere los compuestos de la presente invención para usar como un medicamento, en particular un medicamento para el tratamiento de un trastorno médico como se define en el presente documento y en las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

- 50 Las enfermedades que son susceptibles al tratamiento con un compuesto de la presente invención incluyen, por ejemplo, trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular, disfunciones cognitivas, tales como un déficit en la memoria, la cognición y el aprendizaje, en particular asociadas a la enfermedad de Alzheimer, reducción cognitiva relacionada con la edad y daño cognitivo leve, trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad (ADHD), trastornos de personalidad, tales como esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de movimiento y motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo desequilibrio del ritmo circadiano), trastornos alimenticios, tales como anorexia y bulimia, ciertos trastornos gastrointestinales tales como Síndrome de Colon Irritable, enfermedades asociadas a la neurodegeneración, tales como ictus, traumatismo espinal o de la cabeza y daños en la cabeza, tales como hidrocefalia, adicción a drogas y obesidad.
- 60

- De acuerdo con la invención, al menos un compuesto de la presente invención, es decir un compuesto quinolina de fórmula general (I) teniendo los significados mencionados al principio, una sal de adición ácida fisiológicamente aceptable de (I), un N-óxido de (I), o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada del mismo se utiliza para
- 65 tratar las indicaciones mencionadas anteriormente. Con la condición de que los compuestos de fórmula (I) de una constitución dada puedan existir en diferentes disposiciones espaciales, por ejemplo, si poseen uno o más centros

de asimetría, anillos polisustituídos o dobles enlaces, o como diferentes tautómeros, también es posible utilizar mezclas enantioméricas, en particular racematos, mezclas diaestereoméricas y mezclas tautoméricas, preferentemente, sin embargo, los enantiómeros diaestereómeros y tautómeros esencialmente puros respectivos de los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales y/o sus N-óxidos.

5 Asimismo es posible utilizar sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de fórmula (I), especialmente sales de adición ácida con ácidos fisiológicamente tolerados. Los ejemplos de los ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄, tales como ácido metansulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido bencensulfónico y ácido toluensulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adipico y ácido benzoico. Otros ácidos utilizables se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volumen 10, págs. 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

15 Asimismo es posible utilizar N-óxidos de los compuestos de fórmula (I), si esos compuestos contienen un átomo de nitrógeno básico, tal como el átomo de nitrógeno del resto quinolina.

Los compuestos de la presente invención también pueden radiomarcarse a través de la incorporación de al menos un radionúclido tal como ³H, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁵I y/o ¹³¹I. La incorporación de al menos un radionúclido puede lograrse a través de métodos convencionales para incorporar radionúclidos, por ejemplo, por analogía al documento WO 2006/053785. Los compuestos radiomarcados de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, para marcar receptores 5-HT₆ y para la formación de imagen de diagnóstico de los receptores 5-HT₆ en mamíferos, en particular, en seres humanos. Los compuestos radiomarcados de la presente invención pueden usarse para la formación de imagen de diagnóstico de tejidos que expresan los receptores 5-HT₆ en mamíferos, en particular, para la formación de imagen de diagnóstico del cerebro.

25 Las realizaciones particulares de los compuestos radiomarcados de la presente invención se refieren a aquellos compuestos de fórmula I, los cuales incluyen al menos un radionúclido emisor de positrón tal como ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, o ¹⁸F, en particular un radionúclido seleccionado de ¹¹C y ¹⁸F. Las modalidades preferidas particulares de los compuestos radiomarcados de la presente invención son aquellos, donde R¹ es metilo ¹¹C o Ar es fenilo ¹⁸F sustituido. Los compuestos radiomarcados de la presente invención, los cuales incluyen al menos un radionúclido emisor de positrón, son particularmente útiles para el marcaje y la formación de imagen de diagnóstico de la funcionalidad del receptor 5-HT a través de tomografía de emisión de positrón (PET). Estos compuestos también son particularmente útiles para la formación de imagen de diagnóstico de tejidos que expresan los receptores 5-HT₆ en mamíferos, en particular para la formación de imagen de diagnóstico del cerebro a través de PET. La PET puede realizarse, por ejemplo, por analogía a los métodos descritos en el documento WO 2006/053785.

Los restos orgánicos mencionados en las definiciones anteriores de las variables son - como el término halógeno - términos colectivos para listas individuales de los miembros de un grupo individual. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

40 El término "halógeno" denota en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular, flúor, cloro o bromo.

El término "alquilo C₁-C₆" como se utiliza en el presente documento y en las porciones alquilo de hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ alquilo -C₁-C₄, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₆ alquilo -C₁-C₄, aril-alquilo C₁-C₄o hetarilalquilo C₁-C₄ denota en cada caso un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

El término "haloalquilo C₁-C₆" como se utiliza en el presente documento y en los restos haloalquilo de haloalquiltio C₁-C₆, haloalquilsulfino C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarboniloamino C₁-C₆ denota en cada caso un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde los átomos de hidrógeno de este grupo se remplazan parcial o totalmente por átomos de halógeno. Los restos haloalquilo preferidos se seleccionan de haloalquilo C₁-C₄, especialmente preferidos de haloalquilo C₁-C₂, tales como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-brometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "alquilenos C₁-C₄" como se usa en el presente documento denota un grupo alcandiilo bivalente de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, los ejemplos incluyen metileno, 1,1-etileno (1,1-etandiilo), 1,2-etileno (1,2-etandiilo), 1,1-propandiilo, 1,2-propandiilo, 2,2-propandiilo, 1,3-propandiilo, 1,1-butandiilo, 1,2-butandiilo, 1,3-butandiilo, 1,4-butandiilo, 2,3-butandiilo, 2,2-butandiilo. La frase "alquilenos C₁-C₄ lineal" como se usa

en el presente documento denota un grupo alcandiilo bivalente de cadena recta que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, los ejemplos incluyen metileno, 1,2-etileno, 1,3-propandiilo y 1,4-butandiilo.

5 El término "alcoxi C₁-C₆" como se usa en el presente documento y en los restos alcoxi de alquilo -C₁-C₄ denota en cada caso un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, 2-butiloxi, iso-butiloxi, terc-butiloxi, pentiloxi, 1-metilbutiloxi, 2-metilbutiloxi, 3-metilbutiloxi, 2,2-dimetilpropiloxi, 1-etilpropiloxi, hexiloxi, 1,1-dimetilpropiloxi, 1,2-dimetilpropiloxi, 1-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 1,2-dimetilbutiloxi, 1,3-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 2,3-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 1-etilbutiloxi, 2-etilbutiloxi, 1,1,2-trimetilpropiloxi, 1,2,2-trimetilpropiloxi, 1-etil-1-metilpropiloxi y 1-etil-2-metilpropiloxi.

15 El término "haloalcoxi C₁-C₆" como se usa en el presente documento y en los restos haloalcoxi de haloalcoxi C₁-C₆-alquilo -C₁-C₄ denota en cada caso un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde los átomos de hidrógeno de este grupo se reemplazan parcial o totalmente por átomos de halógeno, en particular átomos de flúor. Los restos haloalcoxi preferidos incluyen haloalcoxi C₁-C₄, en particular fluoroalcoxi C₁-C₂, tal como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

20 El término "hidroxialquilo C₁-C₆" es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (=hidroxialquilo C₁-C₄), en particular de 1 a 3 átomos de carbono (=hidroxialquilo C₁-C₃), donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo, tal como en 2-hidroxietilo o 3-hidroxipropilo.

25 El término "alcoxi C₁-C₆ -alquilo C₁-C₄" es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alcoxi C₁-C₆, tal como en metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-etoxipropilo, 3-metoxipropilo o 3-etoxipropilo.

30 El término "haloalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄" es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo haloalcoxi C₁-C₆.

35 El término "cicloalquilo C₃-C₆" como se usa en el presente documento y en los restos cicloalquilo de cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₄ y halocicloalquilo C₃-C₆ denota en cada caso un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El radical cicloalquilo puede estar no sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 radicales alquilo C₁-C₄, preferentemente un radical metilo.

40 El término "halocicloalquilo C₃-C₆" como se usa en el presente documento y en los restos halocicloalquilo de halocicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₄ denota en cada caso un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos C, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, donde al menos un radical hidrógeno, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 radicales hidrógeno se reemplazan por halógeno, en particular flúor. Los ejemplos incluyen 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1-fluorociclobutilo, 2-fluorociclobutilo, 2,2-difluorociclobutilo, 3-fluorociclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1,3-difluorociclobutilo etc.

45 El término "alqueno C₂-C₆" como se usa en el presente documento y en los restosalqueno de haloalqueno C₃-C₆ y aril-alqueno C₂-C₄ denota en cada caso un radical hidrocarburo individualmente insaturado que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos C, por ejemplo, vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalilo (2-metilprop-2-en-1-ilo), 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo, 2-etilprop-2-en-1-ilo y similares.

50 El término "arilo" como se usa en el presente documento denota en cada caso un radical carbocíclico seleccionado del grupo que consiste en fenilo y fenilo fusionado a un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, tal como naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, con la condición de que en los anillos fusionados el arilo está unido a través de la parte fenilo de los anillos fusionados.

55 El término "hetarilo" como se usa en el presente documento denota en cada caso un radical heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en radicales monocíclicos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que comprenden como miembros de anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo fenilo o a un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros, donde el anillo heterocíclico comprende como miembros de anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

60 Los ejemplos de radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros incluyen piridilo, es decir 2-, 3-, o 4-piridilo, pirimidinilo, es decir, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, es decir, 3- o 4-piridazinilo, tienilo, es decir, 2- o 3-tienilo, furilo, es decir, 2- o 3-furilo, pirrolilo, es decir, 2 o 3-pirrolilo, oxazolilo, es decir, 2-, 3- o 5-oxazolilo, isoxazolilo, es decir, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, tiazolilo, es decir, 2-, 3- o 5-tiazolilo, isotiazolilo, es decir, 3-, 4- o 5-isotiazolilo,

pirazolilo, es decir, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, es decir, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, oxadiazolilo, por ejemplo, 2- o 5-[1,3,4]oxadiazolilo, 4- o 5-(1,2,3-oxadiazol)ilo, 3- o 5-(1,2,4-oxadiazol)ilo, 2- o 5-(1,3,4-tiadiazol)ilo, tiadiazolilo, por ejemplo, 2- o 5-(1,3,4-tiadiazol)ilo, 4- o 5-(1,2,3-tiadiazol)ilo, 3- o 5-(1,2,4-tiadiazol)ilo, triazolilo, por ejemplo, 1 H-, 2H- o 3H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-triazol-3-ilo, 1 H-, 2H-, o 4H-1,2,4-triazolilo y tetrazolilo, es decir, 1 H- o 2H-tetrazolilo.

5 Los ejemplos de un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo fenilo o a un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros incluyen benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, cinolinilo, isocinolinilo, purinilo, 1,8-naftiridilo, pteridilo, pirido[3,2-d]pirimidilo o piridoimidazolilo y similares. Estos radicales hetarilo fusionados pueden unirse al
10 resto de la molécula (con más precisión al grupo X) a través de cualquier átomo de anillo de un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros o a través de un átomo de carbono del resto fenilo fusionado.

Ejemplos de anillos Ar, en donde 2 radicales R^x, que están unidos a átomos adyacentes de carbono de Ar, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5- o 6- miembros incluyen 2,3-dihidrobenzofuranilo,
15 2,3-dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzoxazinilo, tetrahidroisocinolinilo, benzomorfolinilo, cromenilo, cromanilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo e indanilo.

La frase “anillo heterocíclico saturado o insaturado” en cada caso denota un radical cíclico de 3 a 7 miembros
20 conteniendo al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos de tales anillos heterocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros comprenden anillos heterocíclicos saturados o insaturados, aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos por lo tanto incluyen, aparte de los radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros anteriormente definidos, aziridilo, diaziridinilo, oxiranilo, azetidino, azetidino, di- y tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxo-oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo,
25 tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo y similares.

Los heterociclos saturados de 5, 6 o 7- miembros N-unidos generalmente son radicales heteromonocíclicos saturados que contienen un átomo de nitrógeno como un miembro de anillo, el cual está unido al resto de la molécula, y opcionalmente uno o más, por ejemplo, 1 o 2 heteroátomos adicionales tales como O, S o N como
30 miembro de anillo, teniendo un total de 5, 6 o 7 átomos miembros del anillo. Los ejemplos de “heterociclo saturado de 5 a 7 miembros N-unido” son pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, thiomorfolin-4-ilo, imidazolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, tiazolidin-3-ilo o hexahidrodiazepin-1-ilo, especialmente pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo y morfolin-4-ilo.

Los heterobiciclos saturados de 7 a 10 miembros N-unidos son generalmente heterobiciclos saturados que
35 contienen un átomo de nitrógeno como un miembro de anillo, el cual está unido al resto de la molécula, y opcionalmente uno o más, por ejemplo, 1 o 2 heteroátomos adicionales tales como O, S o N como miembro de anillo, teniendo un total de 7, 8, 9 o 10 átomos de miembro de anillo. Los ejemplos de radicales heterobicíclicos saturados de 7 a 10 miembros N-unidos son los radicales R siendo Q N y siendo a+b+x+y 3, 4, 5 o 6.

40 Con respecto a la capacidad para unirse al receptor 5-HT₆ se da preferencia a compuestos de fórmula (I), donde las variables Ar, A, X, n, m, R¹, R², R³, R⁴, R^a y R^b tienen los significados dados a continuación.

Los comentarios hechos en lo siguiente con respecto a aspectos preferidos de la invención, por ejemplo a
45 significados preferidos de las variables del compuesto (I), a compuestos (I) preferidos y a realizaciones preferidas del método o el uso de acuerdo con la invención, se aplican en cada caso en sí mismos o como combinaciones de los mismos.

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I y a sus sales, donde el resto R las variables x e y son 0, 1 o 2.
50 Preferentemente, x + y es 1, 2 o 3. En particular x + y es 1 o 2.

Se da preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde el resto R las variables a y b son 0, 1 o 2.
Preferentemente, a + b es 1, 2 o 3. En particular, a + b es 1 o 2.

55 Preferiblemente, a + b + x + y es 3, 4, 5 o 6, en particular, 3, 4 o 5.

Se da más preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde el resto R las variables a y b son 0, 1 o 2,
x e y son 0, 1 o 2, a + b es 1, 2 o 3, x + y es 1, 2 o 3 y a + b + x + y es 3, 4, 5 o 6, en particular, 3, 4 o 5.

60 Se da preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde en el resto R la variable Q es N.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I y a sus sales, donde en el resto R la variable Q es CH.

65 Se da preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde el resto R la variable R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₃-C₄ o ciclopropilmetilo. En una realización preferida particular, R¹ es hidrógeno.

Asimismo se da preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde el resto R la variable R^1 es bencilo, benciloxicarbonilo o alcoxicarbonilo C_1-C_4 tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo. Estos compuestos son intermedios valiosos en la preparación de compuestos I, donde R^1 es hidrógeno.

5 Se da preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde el resto R la variable R^2 es hidrógeno. También se da preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde la porción R la variable R^3 es hidrógeno. En particular R^2 y R^3 ambos son hidrógeno.

10 Se da preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde el resto R la variable q es 0.

Se da preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde el resto R la variable p es 0.

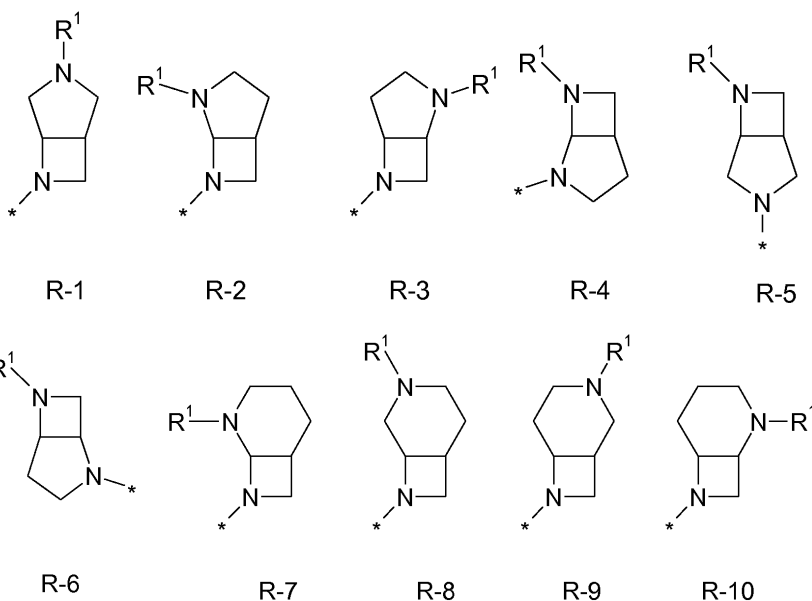
15 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I y a sus sales, donde p es 2 y dos radicales R^4 , los cuales están unidos a átomos de carbono adyacentes de X' o Y, juntos son alquileo C_2-C_5 lineal, el cual está no sustituido o puede llevar 1 o 2 radicales R^6 como se define en el presente documento.

Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula I y a sus sales, donde p es 1 y el radical R^1 junto con el radical R^4 , el cual está unido a un átomo de carbono de X' o Y adyacente al átomo de nitrógeno, son alquileo C_2-C_5 , el cual está no sustituido o puede llevar 1 o 2 radicales R^6 como se define en el presente documento.

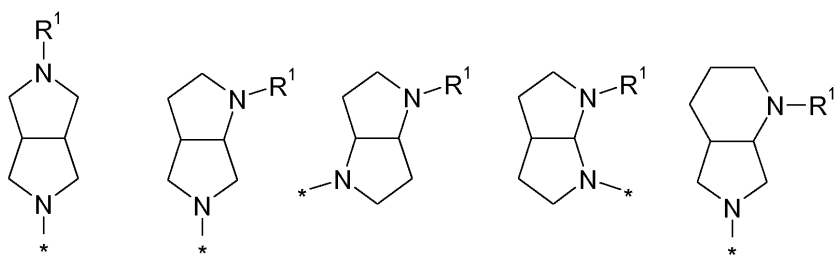
20 Se da particular preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde el resto R las variables a, b, x, y, p, q, Q, R^1 , R^2 y R^3 se definen a continuación:

25 a es 0, 1 o 2,
 b es 0, 1 o 2,
 x es 0, 1 o 2,
 y es 0, 1 o 2,
 30 con la condición de que a + b sea 1, 2 o 3, x + y sea 1, 2 o 3 y a + b + x + y sea 3, 4, 5 o 6, en particular 3, 4 o 5,
 p es 0,
 q es 0,
 Q es N,
 35 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_3-C_4 o ciclopropilmetilo, en particular hidrógeno, o R^1 es bencilo o butoxicarbonilo,
 R^2 es hidrógeno y
 R^3 es hidrógeno.

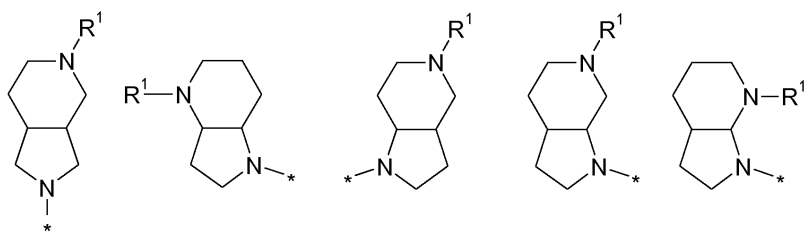
40 Se da particular preferencia a los compuestos de fórmula I y a sus sales, donde el resto R es un radical de las fórmulas R-1 a R-44:



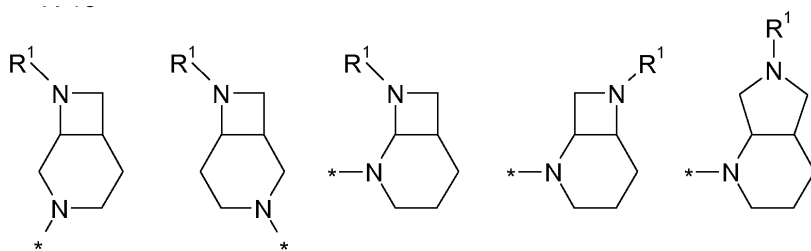
45



R-11 R-12 R-13 R-14 R-15

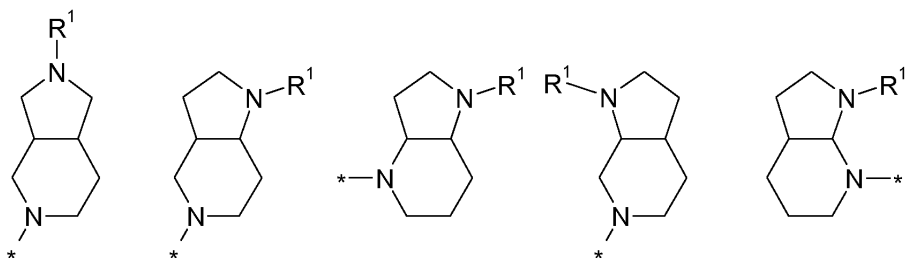


R-16 R-17 R-18 R-19 R-20

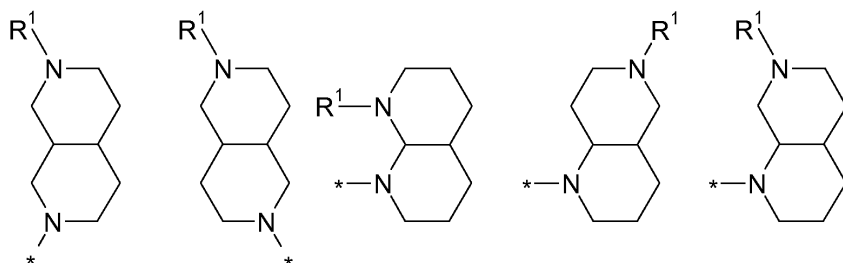


R-21 R-22 R-23 R-24 R-25

5

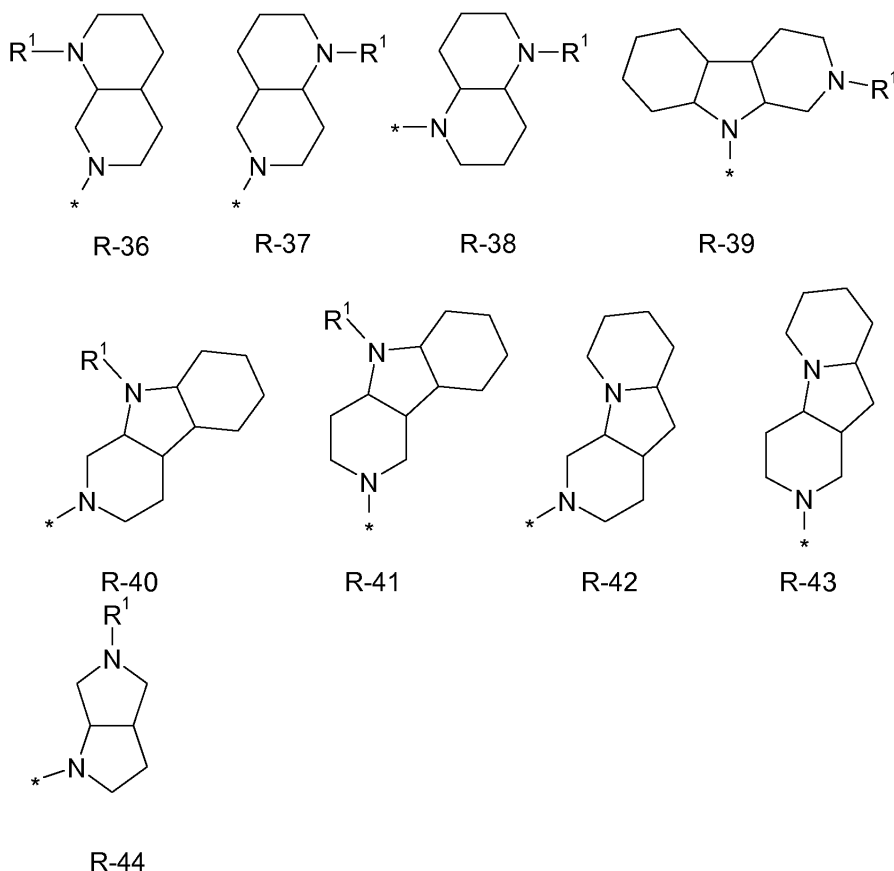


R-26 R-27 R-28 R-29 R-30



R-31 R-32 R-33 R-34 R-35

10

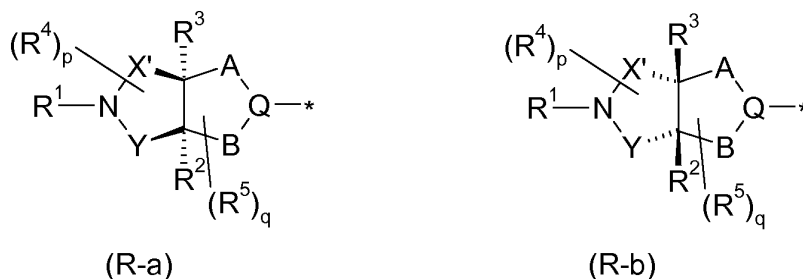


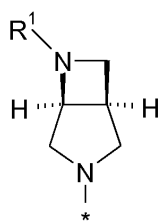
5 donde R¹ es como se define en la reivindicación 1 y * indica el sitio de unión al radical quinolinilo.

10 Se da más preferencia a los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos y a sus sales, donde el resto R se selecciona de los radicales de las fórmulas R-1 a R-38 y R-44, en particular de los radicales de las fórmulas R-1, R-3, R-5, R-6, R-8, R-9, R-10, R-11, R-12, R-13, R-15, R-17, R-21, R-22, R-24, R-25, R-27, R-28, R-29, R-34, R-35, R-36, R-37, R-38 y R-44. Se da particular preferencia a los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos y a sus sales, donde el resto R se selecciona de los radicales de las fórmulas R-5, R-11, R-12, R-15, R-16, R-25, R-26 y R-44, con la mayor preferencia dada a los compuestos donde R se selecciona de R-11 y R-12. También se da particular preferencia a los compuestos de la presente invención, donde R es R-44.

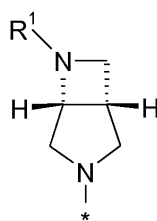
15 En los radicales R policíclicos, el átomo de carbono de unión (es decir, los átomos de carbono que llevan R² y R³, respectivamente) pueden crear centros de quiralidad. La invención se refiere a compuestos, donde R es una mezcla de enantiómeros así como a compuestos, donde R está enantioméricamente enriquecido o es enantioméricamente puro. Los posibles enantiómeros de los radicales R, en particular de los radicales R-5, R-12, R-15, R-16, R-25, R-26 y R-44 se muestran en lo sucesivo en el presente documento:

20

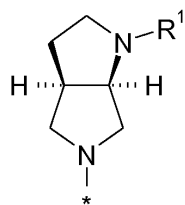




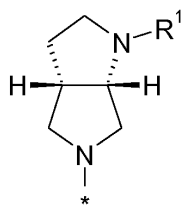
R-5a



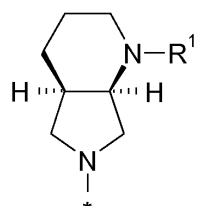
R-5b



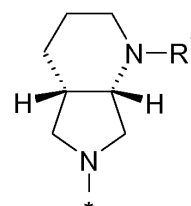
R-12a



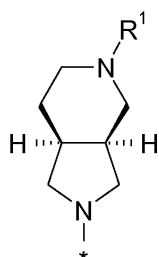
R-12b



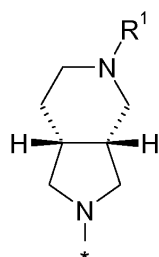
R-15a



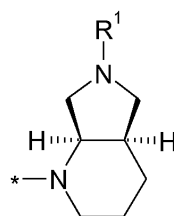
R-15b



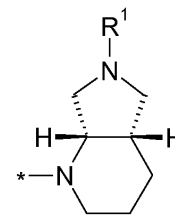
R-16a



R-16b

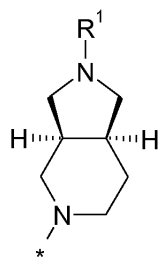


R-25a

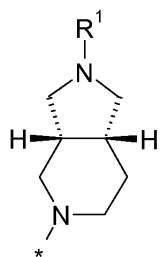


R-25b

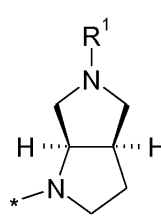
5



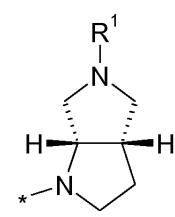
R-26a



R-26b



R-44a



R-44b

Una realización particular preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es SO₂.

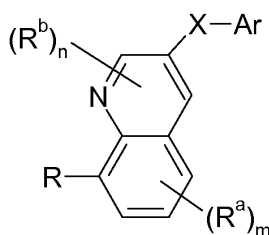
10

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es CH₂.

Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es un grupo carbonilo, es decir, X es C(=O).

15

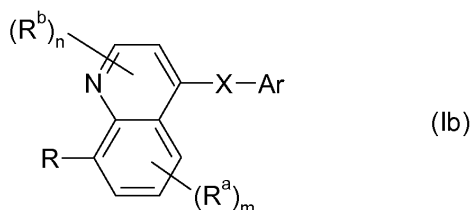
En una realización preferida de la invención X está ubicado en la posición 3 del resto quinolinilo, es decir, esta realización se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ia:



(Ia)

20

En otra realización de la invención, X está ubicado en la posición 4 del resto quinolinilo, es decir, esta realización se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ib:



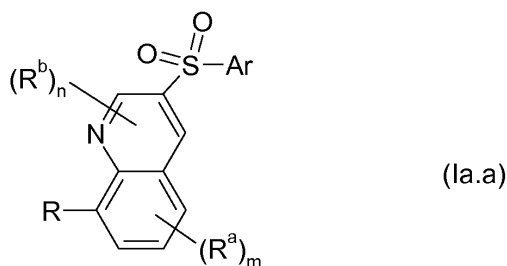
5 Entre los compuestos Ia y Ib, se da preferencia a esos compuestos, donde X es SO₂.

Entre los compuestos Ia y Ib, se da preferencia a esos compuestos Ia, Ib y a sus sales, donde el resto R, las variables a, b, x, y, p, q, Q, R¹, R² y R³ tienen uno de los significados preferidos y en particular se definen como sigue:

- 10
- a es 0, 1 o 2,
 - b es 0, 1 o 2,
 - x es 0, 1 o 2,
 - 15 y es 0, 1 o 2,
- con la condición de que a + b sea 1, 2 o 3, x + y sea 1, 2 o 3 y a + b + x + y sea 3, 4, 5 o 6, en particular 3, 4 o 5,
- p es 0,
 - q es 0,
 - 20 Q es N,
 - R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₃-C₄ o ciclopropilmetilo, en un particular hidrógeno, o R¹ es bencilo o butoxicarbonilo,
 - R² es hidrógeno y
 - 25 R³ es hidrógeno.

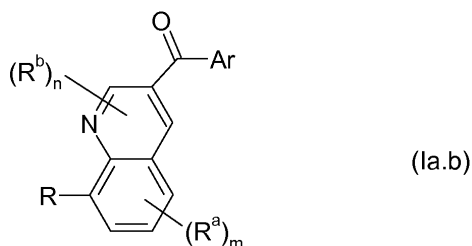
Entre los compuestos Ia y Ib, se da particular preferencia a esos compuestos y a sus sales, donde X es SO₂ y donde R es un resto de las fórmulas R1 a R44, en particular un resto R-1, R-3, R-5, R-6, R-8, R-9, R-10, R-11, R-12, R-13, R-15, R-17, R-21, R-22, R-24, R-25, R-27, R-28, R-29, R-34, R-35, R-36, R-37, R-38 o R-44 y más preferentemente un resto R-5, R-11, R-12, R-15, R-16, R-25, R-26 o R44, y lo más preferentemente R-11 o R-12 o R-44, donde R¹ es como se define anteriormente y en particular hidrógeno.

Una realización muy preferida de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ia.a:



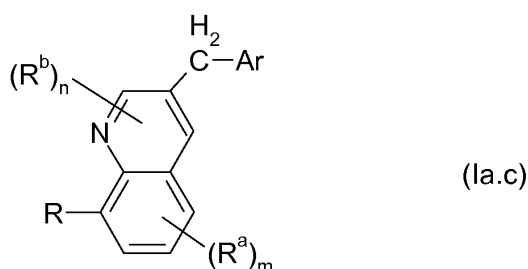
35 donde n, m, Ar, R^a y R^b son como se define en el presente documento y donde R es como se define anteriormente, por ejemplo un resto de las fórmulas R-1 a R-44, en particular un resto R-1, R-3, R-5, R-6, R-8, R-9, R-10, R-11, R-12, R-13, R-15, R-17, R-21, R-22, R-24, R-25, R-27, R-28, R-29, R-34, R-35, R-36, R-37, R-38 o R-44 y más preferentemente un resto R-5, R-11, R-12, R-15, R-16, R-25, R-26 o R-44, y lo más preferentemente R-11 o R-12 o R-44, donde R¹ es como se define anteriormente y en particular hidrógeno.

Otra realización preferida de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ia.b:



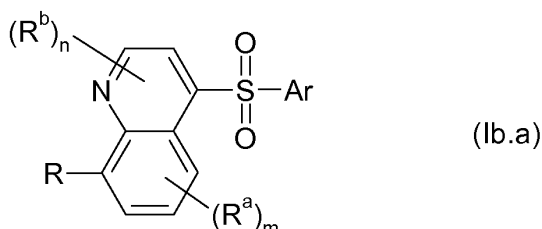
donde n, m, Ar, R^a y R^b son como se define en el presente documento y donde R es como se define anteriormente, por ejemplo, un resto de las fórmulas R-1 a R-44, en particular un resto R-1, R-3, R-5, R-6, R-8, R-9, R-10, R-11, R-12, R-13, R-15, R-17, R-21, R-22, R-24, R-25, R-27, R-28, R-29, R-34, R-35, R-36, R-37, R-38 o R-44 y más preferentemente un resto R-5, R-11, R-12, R-15, R-16, R-25, R-26 o R-44, y lo más preferentemente un resto R-11 o R-12 o R-44, donde R¹ es como se define anteriormente y en particular hidrógeno.

Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ia.c:



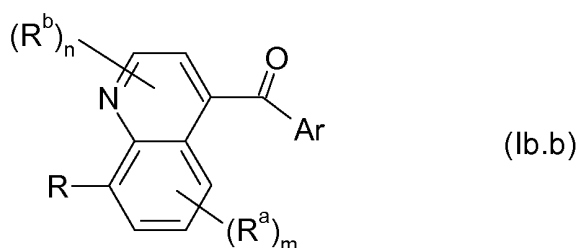
donde n, m, Ar, R^a y R^b son como se define en el presente documento y donde R es como se define anteriormente, por ejemplo, un resto de las fórmulas R-1 a R-41, en particular un resto R-1, R-3, R-5, R-6, R-8, R-9, R-10, R-11, R-12, R-13, R-15, R-17, R-21, R-22, R-24, R-25, R-27, R-28, R-29, R-34, R-35, R-36, R-37, R-38 o R-44 y más preferentemente un resto R-5, R-11, R-12, R-15, R-16, R-25, R-26 o R-44, y lo más preferentemente un resto R-11 o R-12 o R-44, donde R¹ es como se define anteriormente y en particular hidrógeno.

Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ib.a:



donde n, m, Ar, R^a y R^b son como se define en el presente documento y donde R es como se define anteriormente, por ejemplo, un resto de las fórmulas R-1 a R-41, en particular un resto R-1, R-3, R-5, R-6, R-8, R-9, R-10, R-11, R-12, R-13, R-15, R-17, R-21, R-22, R-24, R-25, R-27, R-28, R-29, R-34, R-35, R-36, R-37, R-38 o R-44 y más preferentemente un resto R-5, R-11, R-12, R-15, R-16, R-25, R-26 o R-44, y lo más preferentemente un resto R-11 o R-12 o R-44, donde R¹ es como se define anteriormente y en particular hidrógeno.

Otra realización preferida de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ib.b:

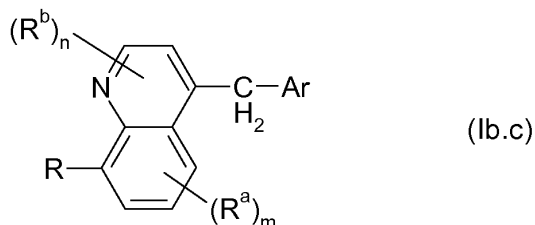


donde n, m, Ar, R^a y R^b son como se define en el presente documento y donde R es como se define anteriormente, por ejemplo, un resto de las fórmulas R-1 a R-41, en particular un resto R-1, R-3, R-5, R-6, R-8, R-9, R-10, R-11, R-12, R-13, R-15, R-17, R-21, R-22, R-24, R-25, R-27, R-28, R-29, R-34, R-35, R-36, R-37, R-38 o R-44 y más

preferentemente un resto R-5, R-11, R-12, R-15, R-16, R-25, R-26 o R-44, y lo más preferentemente un resto R-11 o R-12 o R-44, donde R¹ es como se define anteriormente y en particular hidrógeno.

Una realización preferida adicional de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ib.c:

5

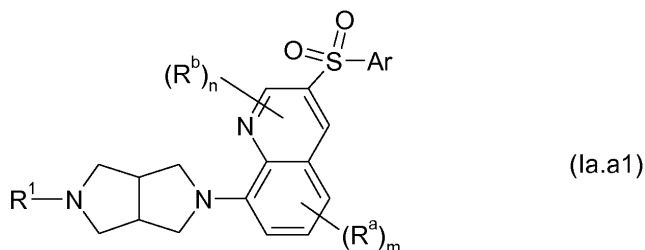


donde n, m, Ar, R^a y R^b son como se define en el presente documento y donde R es como se define anteriormente, por ejemplo, un resto de las fórmulas R-1 a R-41, en particular un resto R-1, R-3, R-5, R-6, R-8, R-9, R-10, R-11, R-12, R-13, R-15, R-17, R-21, R-22, R-24, R-25, R-27, R-28, R-29, R-34, R-35, R-36, R-37, R-38 o R-44 y más preferentemente un resto R-5, R-11, R-12, R-15, R-16, R-25, R-26 o R-44, y lo más preferentemente un resto R-11 o R-12 o R-44, donde R¹ es como se define anteriormente y en particular hidrógeno.

10

Una realización particularmente preferida de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ia.a1:

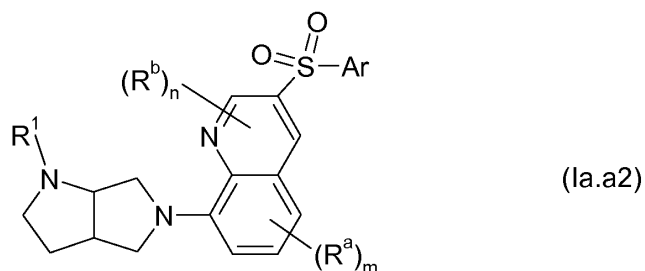
15



donde n, m, Ar, R¹, R^a y R^b son como se define en el presente documento. R¹ es en particular hidrógeno.

Otra realización particularmente preferida de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ia.a2:

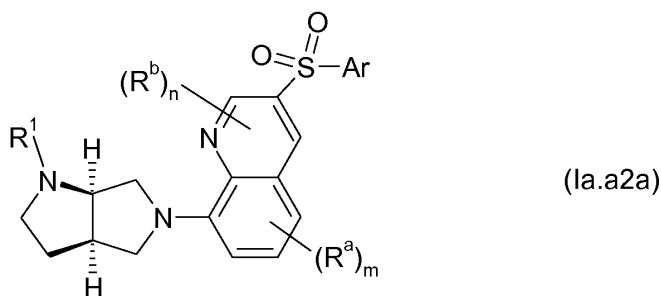
20



donde n, m, Ar, R¹, R^a y R^b son como se define en el presente documento. R¹ es en particular hidrógeno.

25

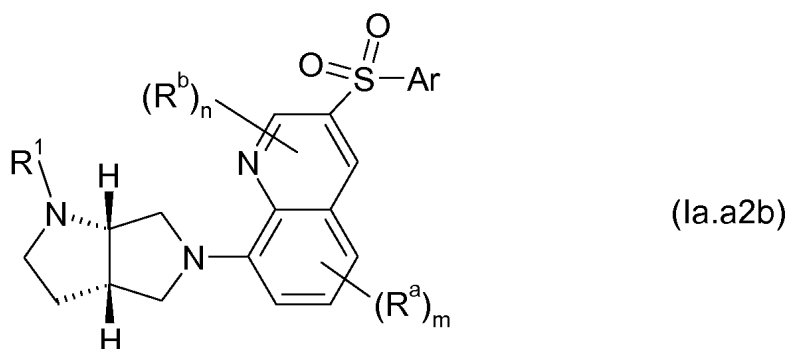
Una realización particularmente preferida adicional de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula Ia.a2a:



30

donde n, m, Ar, R¹, R^a y R^b son como se define en el presente documento. R¹ es en particular hidrógeno.

Una realización particularmente preferida adicional de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula la.a2b:



5 donde n, m, Ar, R¹, R^a y R^b son como se define en el presente documento. R¹ es en particular hidrógeno.

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-1, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a3).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-3, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a4).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-5, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a5).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-5a, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a5a).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-5b, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a5b).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-6, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a6).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-8, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a7).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-9, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a8).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-10, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a9).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-13, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a10).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-15, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a11).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-15a, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a11a).

hidrógeno (Compuestos la.a25).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-16a, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a25a).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-16b, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a25b).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-26, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a26).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-26a, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a26a).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-26b, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a26b).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-44, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a27).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-44a, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a27a).

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula la.a como se define anteriormente, donde R es un radical R-44b, donde R¹ es como se define anteriormente y donde R¹ es en particular hidrógeno (Compuestos la.a27b).

En la fórmula I, e igualmente en las fórmulas la, lb, la.a, la.b, la.c, la.a1 a la.a27, el sustituyente Ar es preferentemente un radical Ar¹, en particular un radical seleccionado de fenilo, naftilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazinilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzomorfolinilo o indanilo, donde el radical cíclico Ar¹ está no sustituido o puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x como se define en el presente documento. Igualmente preferidos son los compuestos de fórmula I, donde Ar es un radical Ar²-Ar³, donde Ar² y Ar³ se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en fenilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, donde Ar¹ y Ar² están no sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x como se define en el presente documento. En los radicales Ar²-Ar³, el radical Ar² se selecciona preferentemente de fenilo, piridilo y tienilo, y el radical Ar³ es preferentemente fenilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo o tiadiazolilo, donde Ar¹ y Ar² están no sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x como se define en el presente documento. Igualmente preferidos son los compuestos de fórmula I, donde Ar es un radical Ar²-O-Ar³, donde Ar² y Ar³ independientemente uno del otro se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo o tiadiazolilo, donde Ar¹ y Ar² están no sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x como se define en el presente documento. En los radicales Ar²-Ar³, el radical Ar² se selecciona preferentemente de fenilo, piridilo y tienilo, y el radical Ar³ es preferentemente fenilo, donde Ar¹ y Ar² están no sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x como se define en el presente documento.

En la fórmula I, e igualmente en las fórmulas la, lb, la.a, la.b, la.c, la.a1 a la.a27, el sustituyente Ar es más preferentemente fenilo, el cual está no sustituido o puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x como se define en el presente documento.

Si R^x está presente, R^x se selecciona preferentemente de halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y un grupo NR^{x1}R^{x2}. Más preferentemente R^x se selecciona de halógeno, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄.

En la fórmula I, e igualmente en las fórmulas la, lb, la.a, la.b, la.c, la.a1 a la.a27, la variable m es preferentemente 0. Si m es diferente de 0, R³ se selecciona preferentemente de halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, en particular metilo, OCH₃, CF₃, CHF₂, OCHF₂ y OCF₃.

En la fórmula I, e igualmente en las fórmulas Ia, Ib, Ia.a, Ia.b, Ia.c, Ia.a1 a Ia.a27, la variable n es preferentemente 0. Si n es diferente de 0, R^b se selecciona preferentemente de halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, en particular metilo, OCH₃, CF₃, CHF₂, OCHF₂ y OCF₃.

5 Los ejemplos de los compuestos preferidos de fórmula I se proporcionan en las siguientes tablas 1 a 32b.

Tabla 1: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-11, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos Ia.a-1 a Ia.a-225).

10

Tabla A.

	Ar	R ¹
1	fenilo	H
2	2-fluorofenilo	H
3	3-fluorofenilo	H
4	2,3-difluorofenilo	H
5	2,4-difluorofenilo	H
6	2,5-difluorofenilo	H
7	2,6-difluorofenilo	H
8	3,4-difluorofenilo	H
9	3,5-difluorofenilo	H
10	2-clorofenilo	H
11	3-clorofenilo	H
12	2-tolilo	H
13	3-tolilo	H
14	2-isopropilfenilo	H
15	3-isopropilfenilo	H
16	2-difluorometilfenilo	H
17	3-difluorometilfenilo	H
18	2-trifluorometilfenilo	H
19	3-trifluorometilfenilo	H
20	bifenil-2-ilo	H
21	bifenil-3-ilo	H
22	2-metoxifenilo	H
23	3-metoxifenilo	H
24	2-difluorometoxifenilo	H
25	3-difluorometoxifenilo	H
26	2-trifluorometoxifenilo	H
27	3-trifluorometoxifenilo	H
28	2-fenoxifenilo	H
29	3-fenoxifenilo	H
30	4-(oxazol-5-il)fenilo	H
31	3-(pirrolidin-1-il)fenilo	H
32	1-naftilo	H
33	2-naftilo	H
34	piridin-2-ilo	H
35	piridin-3-ilo	H
36	piridin-4-ilo	H
37	2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-ilo	H
38	6-morfolinilpiridin-3-ilo	H

ES 2 574 154 T3

	Ar	R ¹
39	6-fenoxipiridin-3-ilo	H
40	tien-2-ilo	H
41	5-metiltien-2-ilo	H
42	5-(piridin-2-il)tien-2-ilo	H
43	5-(2-metiltiazol-4-il)- tien-2-ilo	H
44	5-cloro-3-metil-benzo[b]tien-2-ilo	H
45	2-metiltiazol-5-ilo	H
46	2,4-dimetil-tiazol-5-ilo	H
47	4-metiltiazol-2-ilo	H
48	5-metiltiazol-2-ilo	H
49	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	H
50	1-metilimidazol-4-ilo	H
51	benzotiazol-7-ilo	H
52	4-metilbenzomorfolin-8-ilo	H
53	quinolin-8-ilo	H
54	isoquinolin-4-ilo	H
55	2,1,3-benzoxdiazol-4-ilo	H
56	4-fluorofenilo	H
57	4-difluorometilfenilo	H
58	4-trifluorometilfenilo	H
59	4-difluorometoxifenilo	H
60	4-trifluorometoxifenilo	H
61	4-metoxifenilo	H
62	4-(oxazol-2-il)fenilo	H
63	4-(oxazol-4-il)fenilo	H
64	3-(oxazol-2-il)fenilo	H
65	3-(oxazol-5-il)fenilo	H
66	3-(oxazol-4-il)fenilo	H
67	3-(piperazin-1-il)fenilo	H
68	3-(morfolin-4-il)fenilo	H
69	3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
70	2-cianofenilo	H
71	3-cianofenilo	H
72	4-cianofenilo	H
73	6-metilpiridin-3-ilo	H
74	6-trifluormetilpiridin-3-ilo	H
75	3-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1 H)-il)fenilo	H
76	fenilo	n-propilo
77	2-fluorofenilo	n-propilo
78	3-fluorofenilo	n-propilo
79	2,3-difluorofenilo	n-propilo
80	2,4-difluorofenilo	n-propilo
81	2,5-difluorofenilo	n-propilo
82	2,6-difluorofenilo	n-propilo
83	3,4-difluorofenilo	n-propilo

ES 2 574 154 T3

	Ar	R ¹
84	3,5-difluorofenilo	n-propilo
85	2-clorofenilo	n-propilo
86	3-clorofenilo	n-propilo
87	2-tolilo	n-propilo
88	3-tolilo	n-propilo
89	2-isopropilfenilo	n-propilo
90	3-isopropilfenilo	n-propilo
91	2-difluorometilfenilo	n-propilo
92	3-difluorometilfenilo	n-propilo
93	2-trifluorometilfenilo	n-propilo
94	3-trifluorometilfenilo	n-propilo
95	bifenil-2-ilo	n-propilo
96	bifenil-3-ilo	n-propilo
97	2-metoxifenilo	n-propilo
98	3-metoxifenilo	n-propilo
99	2-difluorometoxifenilo	n-propilo
100	3-difluorometoxifenilo	n-propilo
101	2-trifluorometoxifenilo	n-propilo
102	3-trifluorometoxifenilo	n-propilo
103	2-fenoxifenilo	n-propilo
104	3-fenoxifenilo	n-propilo
105	4-(oxazol-5-il)fenilo	n-propilo
106	3-(pirrolidin-1-il)fenilo	n-propilo
107	1-naftilo	n-propilo
108	2-naftilo	n-propilo
109	piridin-2-ilo	n-propilo
110	piridin-3-ilo	n-propilo
111	piridin-4-ilo	n-propilo
112	2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-ilo	n-propilo
113	6-morfolinilpiridin-3-ilo	n-propilo
114	6-fenoxipiridin-3-ilo	n-propilo
115	tien-2-ilo	n-propilo
116	5-metiltien-2-ilo	n-propilo
117	5-(piridin-2-il)tien-2-ilo	n-propilo
118	5-(2-metiltiazol-4-il)- tien-2-ilo	n-propilo
119	5-cloro-3-metil- benzo[b]tien-2-ilo	n-propilo
120	2-metiltiazol-5-ilo	n-propilo
121	2,4-dimetil-tiazol-5-ilo	n-propilo
122	4-metiltiazol-2-ilo	n-propilo
123	5-metiltiazol-2-ilo	n-propilo
124	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	n-propilo
125	1-metilimidazol-4-ilo	n-propilo
126	benzotiazol-7-ilo	n-propilo
127	4-metilbenzomorfolin-8-ilo	n-propilo
128	quinolin-8-ilo	n-propilo

ES 2 574 154 T3

	Ar	R ¹
129	isoquinolin-4-ilo	n-propilo
130	2,1,3-benzoxdiazol-4-ilo	n-propilo
131	4-fluorofenilo	n-propilo
132	4-difluorometilfenilo	n-propilo
133	4-trifluorometilfenilo	n-propilo
134	4-difluorometoxifenilo	n-propilo
135	4-trifluorometoxifenilo	n-propilo
136	4-metoxifenilo	n-propilo
137	4-(oxazol-2-il)fenilo	n-propilo
138	4-(oxazol-4-il)fenilo	n-propilo
139	3-(oxazol-2-il)fenilo	n-propilo
140	3-(oxazol-5-il)fenilo	n-propilo
141	3-(oxazol-4-il)fenilo	n-propilo
142	3-(piperazin-1-il)fenilo	n-propilo
143	3-(morfolin-4-il)fenilo	n-propilo
144	3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	n-propilo
145	2-cianofenilo	n-propilo
146	3-cianofenilo	n-propilo
147	4-cianofenilo	n-propilo
148	6-metilpiridin-3-ilo	n-propilo
149	6-trifluorometilpiridin-3-ilo	n-propilo
150	3-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilo	n-propilo
151	Fenilo	metilo
152	2-fluorofenilo	metilo
153	3-fluorofenilo	metilo
154	2,3-difluorofenilo	metilo
155	2,4-difluorofenilo	metilo
156	2,5-difluorofenilo	metilo
157	2,6-difluorofenilo	metilo
158	3,4-difluorofenilo	metilo
159	3,5-difluorofenilo	metilo
160	2-clorofenilo	metilo
161	3-clorofenilo	metilo
162	2-tolilo	metilo
163	3-tolilo	metilo
164	2-isopropilfenilo	metilo
165	3-isopropilfenilo	metilo
166	2-difluorometilfenilo	metilo
167	3-difluorometilfenilo	metilo
168	2-trifluorometilfenilo	metilo
169	3-trifluorometilfenilo	metilo
170	bifenil-2-ilo	metilo
171	bifenil-3-ilo	metilo
172	2-metoxifenilo	metilo
173	3-metoxifenilo	metilo

ES 2 574 154 T3

	Ar	R ¹
174	2-difluorometoxifenilo	metilo
175	3-difluorometoxifenilo	metilo
176	2-trifluorometoxifenilo	metilo
177	3-trifluorometoxifenilo	metilo
178	2-fenoxifenilo	metilo
179	3-fenoxifenilo	metilo
180	4-(oxazol-5-il)fenilo	metilo
181	3-(pirrolidin-1-il)fenilo	metilo
182	1-naftilo	metilo
183	2-naftilo	metilo
184	piridin-2-ilo	metilo
185	piridin-3-ilo	metilo
186	piridin-4-ilo	metilo
187	2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-ilo	metilo
188	6-morfolinipiridin-3-ilo	metilo
189	6-fenoxipiridin-3-ilo	metilo
190	tien-2-ilo	metilo
191	5-metiltien-2-ilo	metilo
192	5-(piridin-2-ilo)tien-2-ilo	metilo
193	5-(2-metiltiazol-4-ilo)-tien-2-ilo	metilo
194	5-cloro-3-metil-benzo[b]tien-2-ilo	metilo
195	2-metiltiazol-5-ilo	metilo
196	2,4-dimetil-tiazol-5-ilo	metilo
197	4-metiltiazol-2-ilo	metilo
198	5-metiltiazol-2-ilo	metilo
199	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	metilo
200	1-metilimidazol-4-ilo	metilo
201	benzotiazol-7-ilo	metilo
202	4-metilbenzomorfolin-8-ilo	metilo
203	quinolin-8-ilo	metilo
204	isoquinolin-4-ilo	metilo
205	2,1,3-benzoxdiazol-4-ilo	metilo
206	4-fluorofenilo	metilo
207	4-difluorometilfenilo	metilo
208	4-trifluorometilfenilo	metilo
209	4-difluorometoxifenilo	metilo
210	4-trifluorometoxifenilo	metil
211	4-metoxifenilo	metilo
212	4-(oxazol-2-il)fenilo	metilo
213	4-(oxazol-4-il)fenilo	metilo
214	3-(oxazol-2-il)fenilo	metilo
215	3-(oxazol-5-il)fenilo	metilo
216	3-(oxazol-4-il)fenilo	metilo
217	3-(piperazin-1-il)fenilo	metilo
218	3-(morfolin-4-il)fenilo	metilo

	Ar	R ¹
219	3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	metilo
220	2-cianofenilo	metilo
221	3-cianofenilo	metilo
222	4-cianofenilo	metilo
223	6-metilpiridin-3-ilo	metilo
224	6-trifluorometilpiridin-3-ilo	metilo
225	3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilo	metilo

Tabla 2: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-226 a la.a-450).

5 Tabla 2a: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12a, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-226a a la.a-450a).

10 Tabla 2b: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12b, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-226b a la.a-450b).

15 Tabla 3: Compuestos de fórmula I.b.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-11, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos lb.a-1 a lb.a-225).

Tabla 4: Compuestos de fórmula I.b.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos lb.a-226 a lb.a-450).

20 Tabla 4a: Compuestos de fórmula I.b.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12a, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos lb.a-226a a lb.a-450a).

25 Tabla 4b: Compuestos de fórmula I.b.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12a, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos lb.a-226b a lb.a-450b).

Tabla 5: Compuestos de fórmula I.a.b, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-11, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.b-1 a la.b-225).

30 Tabla 6: Compuestos de fórmula I.a.b, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.b-226 a la.b-450).

35 Tabla 6a: Compuestos de fórmula I.a.b, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12a, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.b-226a a la.b-450a).

40 Tabla 6b: Compuestos de fórmula I.a.b, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12b, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.b-226b a la.b-450b).

Tabla 7: Compuestos de fórmula I.a.c, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-11, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.c-1 a la.c-225).

45 Tabla 8: Compuestos de fórmula I.a.c, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.c-226 a la.c-450).

50 Tabla 8a: Compuestos de fórmula I.a.c, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12a, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.c-226a a la.c-450a).

Tabla 8b: Compuestos de fórmula I.a.c, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-12b, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.c-226b a la.c-450b).

- Tabla 9: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-1, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-451 a la.a-675).
- 5 Tabla 10: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-3, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-676 a la.a-900).
- Tabla 11: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-5, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-901 a la.a-1125).
- 10 Tabla 11a: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-5a, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-901a a la.a-1125a).
- 15 Tabla 11b: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-5b, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-901 b a la.a-1125b).
- Tabla 12: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-8, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-1126 a la.a-1350).
- 20 Tabla 13: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-9, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-1351 a la.a-1575).
- 25 Tabla 14: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-10, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-1576 a la.a-1800).
- Tabla 15: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-13, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-1801 a la.a-2025).
- 30 Tabla 16: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-15, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-2026 a la.a-2250).
- 35 Tabla 16a: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-15a, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-2026a a la.a-2250a).
- 40 Tabla 16b: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-15b, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-2026b a la.a-2250b).
- 45 Tabla 17: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-17, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-2251 a la.a-2475).
- Tabla 18: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-21, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-2476 a la.a-2700).
- 50 Tabla 19: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-22, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-2701 a la.a-2925).
- 55 Tabla 20: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-24, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-2926 a la.a-3150).
- Tabla 21: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-25, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-3151 a la.a-3375).
- 60 Tabla 21a: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-25a, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 del cuadro A (compuestos la.a-3151a a la.a-3375a).
- 65 Tabla 21b: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-25b, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-3151b a la.a-3375b).
- Tabla 22: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-27, donde los sustituyentes Ar y R^1 tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-3376 a la.a-3600).

Tabla 23: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-28, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-3601 a la.a-3825).

5 Tabla 24: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-29, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-3826 a la.a-4050).

Tabla 25: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-34, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-4051 a la.a-4275).

10 Tabla 26: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-35, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-4276 a la.a-4500).

Tabla 27: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-36, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-4501 a la.a-4725).

15 Tabla 28: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-37, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-4726 a la.a-4950).

20 Tabla 29: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-38, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-4951 a la.a-5175).

Tabla 30: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-16, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-5176 a la.a-5400).

25 Tabla 30a: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-16a, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-5176a a la.a-5400a).

30 Tabla 30b: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-16b, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-5176b a la.a-5400b).

Tabla 31: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-26, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-5401 a la.a-5625).

35 Tabla 31a: Compuestos de fórmula I.a.a, donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-26a, donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-5401a a la.a-5625a).

40 Tabla 31b: Compuestos de la fórmula I.a.a, en donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-26b, en donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-5401 b a la.a-5625b).

45 Tabla 32: Compuestos de la fórmula I.a.a, en donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-44, en donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-5626 a la.a-5850).

50 Tabla 32a: Compuestos de la fórmula I.a.a, en donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-44a, en donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-5626a a la.a-5850a).

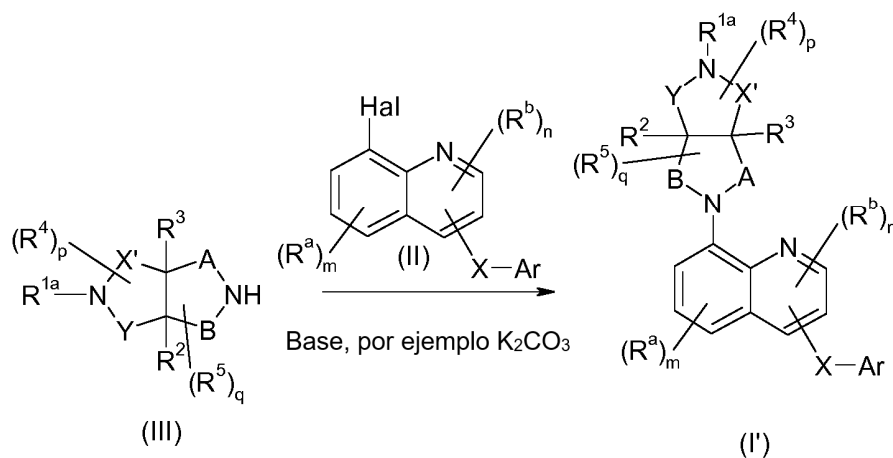
55 Tabla 32b: Compuestos de la fórmula I.a.a, en donde m y n son 0 y R es un resto de fórmula R-44b, en donde los sustituyentes Ar y R¹ tienen los significados dados en una de las filas 1 a 225 de la tabla A (compuestos la.a-5626b a la.a-5850b).

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse como se indica en las rutas sintéticas a continuación.

1. Rutas sintéticas generales

60 Los compuestos de fórmula I, donde Q es N pueden prepararse por ejemplo partiendo de compuestos quinolina 8-halo sustituidos adecuados de fórmula II y aminas policíclicas III a través de un acoplamiento catalizado por una base como se ilustra en el Esquema 1:

Esquema 1:



En el Esquema 1 las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, X, X', Y, R^a , R^b , Ar, m y n son como se define en el presente documento. R^{1a} tiene uno de los significados dados para R^1 , preferentemente diferente de hidrógeno, o es un grupo N-protector adecuado, por ejemplo, butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (Trt), nitrobenzensulfenilo (Nps), alilo o bencilo. Hal es halógeno, en particular Br o I.

De acuerdo con el Esquema 1 el compuesto amina policíclica III se hace reaccionar en presencia de una base con un compuesto haloquinolina de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo mediante los procedimientos descritos en el documento WO 2005/113539 o el documento US 2007/0027161 o sin una base en un disolvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido (DMSO) como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 1329. La reacción del compuesto II y III también puede realizarse en presencia de un compuesto Pd(0) por analogía a los métodos descritos en el documento WO 2002/059107, en particular página 112, el documento WO 03/03197, el documento US 2007/0027161 y Organic Letters, 2003, 5, 897-900.

Las bases adecuadas incluyen carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, propóxido de sodio, n-butóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, propóxido de litio, n-butóxido de litio, terc-butóxido de litio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, propóxido de potasio, n-butóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. La cantidad de la base es preferentemente al menos 0,9 moles por mol de amina III, en particular al menos 1,0 moles por mol de amina III, por ejemplo de 1,1 a 10 moles por mol de amina III.

En una realización preferida, la reacción de acoplamiento de II y III se realiza en presencia de una cantidad catalíticamente eficaz de un compuesto de paladio (0) o un compuesto de paladio que es capaz de formar un compuesto de paladio(0) en condiciones de reacción, por ejemplo, dicloruro de paladio, acetato de paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (= $Pd_2(DBA)_3$), ventajosamente en combinación con ligandos de fosfina, por ejemplo triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina, trialquilfosfinas, tales como tri-n-butilfosfina, tri-terc-butilfosfina y cicloalquilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina, y especialmente con ligandos quelantes de fosfina, tales como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 1,4-bis(difenilfosfino) butano. La cantidad catalíticamente efectiva es preferentemente de 1 a 500 mmol, en particular de 10 a 300 mmol por mol del compuesto II.

En general, la reacción de acoplamiento de II y III se realiza en un disolvente inerte. Los disolventes inertes adecuados incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xilenos, etilbenceno, isopropilbenceno, butilbenceno, terc-butilbenceno, clorobenceno, diclorobencenos, anisol, éteres alifáticos o alicíclicos tales como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, sulfonas alifáticas o alicíclicas y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, sulfolano y similares, N,N-dialquilamidas de ácidos carboxílicos C_1 - C_3 alifáticos y N-alkil-lactamos tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-metilpiperidona y N-etilpirrolidona.

Los compuestos de la fórmula I, donde R^1 es hidrógeno pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula I' a través de la escisión del enlace N- R^{1a} , si R^1 es un grupo protector adecuado.

Si en el compuesto quinolina I' resultante el radical R^{1a} no es el radical R^1 deseado sino un precursor del mismo, el compuesto puede modificarse como se indica más adelante para obtener el sustituyente R^1 deseado. Un precursor es un radical el cual puede retirarse fácilmente y reemplazarse por el grupo R^1 deseado o el cual puede modificarse

para dar R^1 . El precursor también puede ser un grupo N-protector (PG), tal como butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (Trt), nitrobensulfenilo (Nps), alilo y bencilo.

5 Si R^{1a} es alilo, el grupo alilo puede escindirse para obtener un compuesto de fórmula I, donde R^1 es hidrógeno. La escisión del grupo alilo se logra, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto I' con R^{1a} = alilo con un agente de atrapamiento de alilo, tal como ácido mercaptobenzoico o ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, en presencia de cantidades catalíticas de compuestos de paladio (0) o compuestos de paladio los cuales son capaces de formar un compuesto de paladio(0) en condiciones de reacción, por ejemplo, dicloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidienacetona) dipaladio(0), ventajosamente en combinación con ligandos de fosfina, por ejemplo, triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina, trialquilfosfinas, tales como tributilfosfina y cicloalquilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina, y especialmente con ligandos quelantes de fosfina, tales como, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo o 1,4-bis(difenilfosfino)butano, aplicando métodos conocidos por un experto en la materia (con respecto a eliminar el N-alilo en presencia de ácido mercaptobenzoico, véase el documento WO 94/24088; con respecto a eliminar en presencia de ácido 1,3-dimetil barbitúrico, véase, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123 (28), pp. 6801-6808 y J. Org. Chem. 2002, 67(11) pp. 3718-3723). Alternativamente, la escisión de N-alilo también puede efectuarse haciendo reaccionar el compuesto I' siendo R^{1a} alilo, en presencia de compuestos de rodio, tales como tris(trifenilfosfina)clororodio(I), por analogía a los métodos descritos en J. Chem. Soc., Perkin Transaction I: Organic and Bio-Organic Chemistry 1999 (21) pp. 3089-3104 y Tetrahedron Asymmetry 1997, 8(20), pp. 3387-3391).

10 Si R^{1a} es bencilo, este sustituyente también puede escindirse para obtener un compuesto I donde R^1 es H. Las condiciones de reacción para la escisión se conocen en la técnica. Típicamente, el grupo bencilo se retira a través de una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como Pd sobre carbón o hidróxido de paladio.

25 R^{1a} también puede ser un grupo protector escindible por ácido. El grupo protector puede retirarse para producir un compuesto I, donde R^{1a} es hidrógeno. Los grupos protectores adecuados se conocen en la técnica y, por ejemplo, se seleccionan de terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (Trt) y nitrobensulfenilo (Nps). Un grupo protector preferido es Boc. Los grupos protectores pueden retirarse a través de métodos conocidos, tales como tratamiento de la amina protegida con un ácido, por ejemplo, ácido halógeno, tal como HCl o HBr, ácido fórmico o ácido trifluoroacético, o a través de hidrogenación, opcionalmente en presencia de un catalizador de Pd.

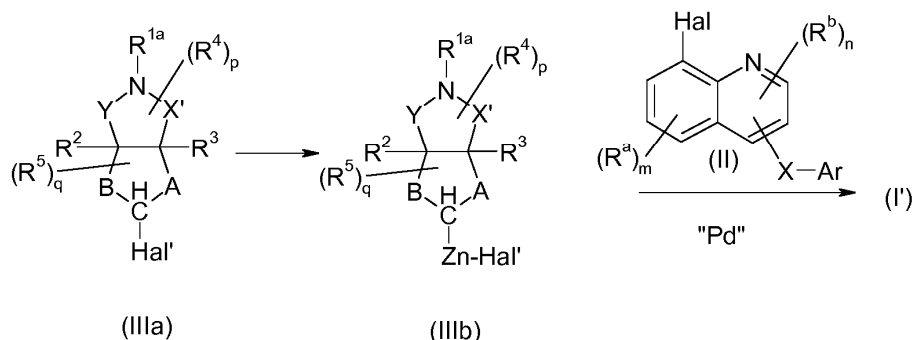
35 El compuesto I resultante, donde R^1 es H, después puede hacerse reaccionar, de una forma conocida, en el sentido de una alquilación, con un compuesto R^{1b} -X, donde R^{1b} tiene uno de los significados dados para R^1 los cuales son diferentes de hidrógeno. En este compuesto, R^{1b} es preferentemente alquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_3 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 -alquilo C_1 - C_4 , aril-alquilo C_1 - C_4 , hetaril-alquilo C_1 - C_4 o cicloalquil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_4 y X es un grupo saliente nucleofílicamente desplazable, por ejemplo, halógeno, trifluorometilsulfonato, alquilsulfonato, arilsulfonato, alquil sulfato y similares. Las condiciones de reacción que se requieren para la alquilación se han descrito en, por ejemplo, Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 2002, 12(7), pp. 2443-2446 y también 2002, 12(5), pp. 1917-1919.

45 La alquilación también puede lograrse, en el sentido de una aminación reductora, haciendo reaccionar el compuesto I, donde R^1 = H, con una cetona o aldehído adecuados en presencia de un agente reductor, por ejemplo, en presencia de un borohidruro tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. El experto en la materia está familiarizado con las condiciones de reacción que se requieren para una aminación reductora, por ejemplo, de Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 2002, 12(5), pp. 795-798 y 12(7) pp. 1269-1273.

50 En el caso de que R^1 sea hidrógeno, el compuesto I también puede hacerse reaccionar con un haluro de acilo para obtener un compuesto de fórmula I donde R^1 es formilo o alquilcarbonilo C_1 - C_3 . El grupo carbonilo en estos compuestos puede reducirse con diborano para obtener compuestos de fórmula general I, donde R^1 es alquilo C_2 - C_4 . El grupo carbonilo también puede hacerse reaccionar con un agente fluorante para obtener un compuesto I donde R^1 es 1,1-difluoroalquilo. La acilación y la reducción pueden lograrse a través de métodos convencionales, los cuales se analizan en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 3a ed. J. Wiley & Sons, Nueva York 1985, p. 370 y 373 (acilación) and p. 1099 f. y en la literatura citada en esta publicación (con respecto a acilación, ver también, Synth. Commun. 1986, 16, p. 267, y con respecto a reducción, ver también J. Heterocycl. Chem. 1979, 16, p. 1525).

60 Los compuestos de fórmula I, donde Q es CH pueden prepararse, por ejemplo, partiendo de compuestos quinolina 8-halógeno substituidos adecuados de fórmula II y aminas IIIa policíclicas a través de acoplamiento cruzado catalizado con Pd como se ilustra en el Esquema 2:

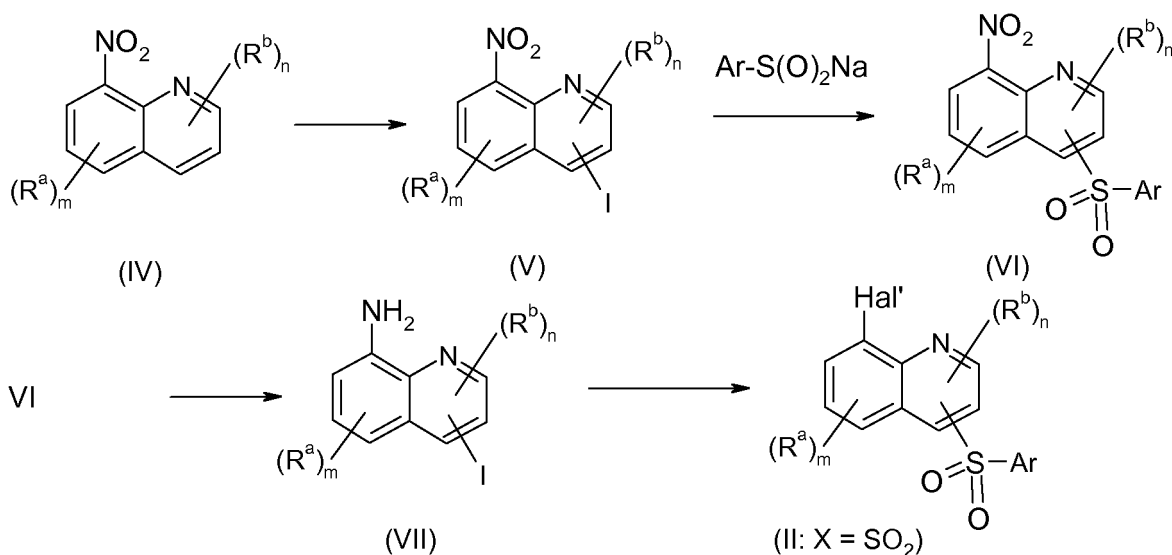
Esquema 2:



En el Esquema 2 las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, X, X', Y, R^a , R^b , Ar, m y n son como se define en el presente documento. R^{1a} tiene uno de los significados dados para R^1 , preferentemente diferente de hidrógeno, o es un grupo N-protector adecuado, por ejemplo, butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (Trt), nitrobenzensulfenilo (Nps), alilo o bencilo. Hal y Hal' son halógeno, en particular Br o I. De acuerdo con el Esquema 2 el compuesto IIIa halógeno se convierte un compuesto IIIb de organozinc de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo a través del procedimiento descrito en Tetrahedron 1987, 43, 2203-2212; J. Org. Chem. 1988, 53, 2390-2392. El compuesto de organozinc se hace reaccionar posteriormente en una reacción de acoplamiento cruzado mediada por Pd(0) de tipo Negeshi con un compuesto II de 8-haloquinolina apropiado para dar el compuesto I' 8-sustituido a través de analogía al método descrito en Synlett 1998, 4, 379380; J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12527-12530. Alternativamente, el compuesto IIIb de organozinc generado de forma intermedia puede trans-metalizarse, por ejemplo, con $CuCl \cdot 2LiCl$, y reaccionó posteriormente con un compuesto 8-haloquinolina de fórmula II.

Los compuestos 8-haloquinolina de fórmula II están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con técnicas rutinarias de síntesis orgánica, que se conocen bien por un experto en la materia, por ejemplo, por analogía al método descrito en el documento WO 2003/080580. Los compuestos de la fórmula II, donde X es $S(O)_2$ pueden prepararse por ejemplo empezando de compuestos 8-nitroquinolina de fórmula XII como se ilustra en el Esquema 3.

Esquema 3:



Las nitroquinolinas comercialmente disponibles tales como IV pueden convertirse en los derivados V 3-yodo a través del tratamiento con un reactivo de yodación tal como N-yodosuccinimida en un disolvente tal como ácido acético para producir el compuesto V 3- o 4-yodoquinolina. Los isómeros 3 y 4 pueden separarse en esta etapa o en una etapa posterior. El compuesto V se hace reaccionar después con una sal de metal alcalino de un ácido sulfínico $Ar-S(O)_2OH$, por ejemplo la sal de sodio $Ar-S(O)_2Na$ en presencia de una sal de cobre (I) tal como triflato de Cu (I) en un disolvente polar tal como N,N-dimetilacetamida (DMA) o DMF para producir el compuesto quinolina VI. La reducción del grupo nitro de VI proporciona el compuesto amino VII. La reducción puede logarse a través de una diversidad de métodos, incluyendo la reducción con un agente de reducción "distinto de hidrógeno" tal como $SnCl_2$ o a través de

técnicas de hidrogenación catalítica familiares para aquellos expertos en la materia. El grupo amino de VII después se convierte en el grupo yodo a través de una reacción de Sandmeyer utilizando una fuente de nitrosonio (por ejemplo NaNO_2 , $n\text{BuNO}_2$) y un yoduro (por ejemplo, CuI o $n\text{-Bu}_4\text{NI}$) en un disolvente adecuado tal como agua o CH_3CN .

5 Los compuestos de fórmula III están disponibles en el mercado o se conocen en la técnica o pueden prepararse a partir de las aminas policíclicas correspondientes que tienen grupos NH libres a través de protección/desprotección selectiva de los grupos NH deseados de acuerdo con técnicas convencionales de la protección NH como se describe en P. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp. 185 a 243, y las referencias citadas en dicho documento. Los compuestos de fórmula III se han descrito en, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50(22), 5493-5508, el documento WO 2001/081347, el documento WO 2008/060767, el documento WO 2008/041090, el documento WO 2007/100990 y Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006), 16(11), 28912894.

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

25 Las sales de adición de ácido de los compuestos I se preparan de forma habitual mezclando la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado en solución en un disolvente orgánicos, por ejemplo, acetonitrilo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como éter de dimetilo, éter de dietilo, éter de metil terc-butilo o éter diisopropilo, una cetona, tal como acetona o metil etil cetona, un éster, tal como acetato de etilo, mezclas de los mismos, así como mezclas de los mismos con agua.

30 El compuesto de la invención puede ser un agonista del receptor 5-HT₆, incluyendo actividad agonística parcial, o un antagonista del receptor 5-HT₆, incluyendo actividad agonista inversa.

35 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención tienen una afinidad sorprendentemente alta para los receptores 5-HT₆. La alta afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención para los receptores 5-HT₆ se refleja en las constantes de unión al receptor in vitro muy bajas (valores $K_i(5\text{-HT}_6)$) de, como regla, menores de 50 nM (nmol/l), de preferencia menos de 10 nM y, en particular, menos de 5 nM. El desplazamiento de ³H-LSD, por ejemplo, puede usarse en estudios de unión al receptor para determinar afinidades de unión para receptores 5-HT₆.

40 Además los compuestos de fórmula I son ligandos del receptor 5-HT₆ altamente selectivos que, debido su baja afinidad por otros receptores tales como receptores de dopamina, receptores adrenérgicos, receptores muscarínicos, receptores de histamina, receptores de opiato, en particular, receptores de dopamina D₂, α_1 -adrenérgicos y de histamina, dan lugar a mucho menos efectos laterales que otros ligandos 5-HT₆ menos selectivos.

45 Por ejemplo, las selectividades de 5-HT₆/D₂, 5-HT₆/ α_1 -adrenérgico o 5-HT₆/H₁ de los compuestos de acuerdo con la presente invención, es decir, las relaciones $K_i(D_2)/K_i(5\text{-HT}_6)$, $K_i(\alpha_1\text{-adrenérgico})/K_i(5\text{-HT}_6)$ o $K_i(H_1)/K_i(5\text{-HT}_6)$ de las constantes de unión al receptor, es por regla general al menos 25, preferentemente al menos 50, incluso mejor al menos 100.

50 El desplazamiento de [³H]SCH23390 o [¹²⁵I]espiperona puede usarse, por ejemplo, para llevar a cabo estudios de unión al receptor en receptores D₁, D₂ y D₄.

Además los compuestos de fórmula I debido a sus características estructurales son susceptibles para exhibir una penetración en cerebro mejorada que otros ligandos del receptor 5-HT₆ conocidos.

55 Debido a su perfil de unión, los compuestos pueden usarse para tratar enfermedades que responden a ligandos del receptor 5-HT₆ (o los cuales son susceptibles al tratamiento con un ligando del receptor 5-HT₆), es decir, son eficaces para tratar aquellos trastornos médicos o enfermedades en las cuales el ejercer una influencia (modulación) en los receptores 5-HT₆ da lugar a una mejora en la imagen clínica o la enfermedad que se está curando. Los ejemplos de estas enfermedades o trastornos son del sistema nervioso central.

60 Se entiende que los trastornos o enfermedades del sistema nervioso central son trastornos que afectan la médula espinal y, en particular, el cerebro. Dentro del significado de la invención, el término "trastorno" denota perturbaciones y/o anomalías que como regla general se consideran como siendo afecciones o funciones patológicas y las cuales pueden manifestarse por sí mismas en la forma de signos, síntomas y/o mal funcionamientos particulares. Aunque el tratamiento de acuerdo con la invención puede dirigirse a trastornos individuales, es decir, anomalías o afecciones patológicas, también es posible para diversas anomalías, las cuales pueden ser enlazarse causalmente entre sí, para combinarse en patrones, es decir, síndromes, que pueden tratarse

de acuerdo con la invención.

- Los trastornos que pueden tratarse de acuerdo con la invención son en particular trastornos que responden a una modulación del receptor 5-HT₆. Estos incluyen disfunciones cognitivas, tales como un déficit en la memoria, en la cognición y en el aprendizaje, en particular, asociados con la enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y daño cognitivo moderado, trastorno por déficit de atención/síndrome de hiperactividad, trastornos de personalidad, tales como esquizofrenia, en particular, déficits cognitivos relacionados con esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del movimiento o motores tales como la enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo desequilibrios del ritmo circadiano), trastornos alimenticios, tales como anorexia y bulimia, ciertos trastornos gastrointestinales tales como Síndrome de Colon Irritable, enfermedades asociadas con neurodegeneración, tales como ictus, traumatismo espinal o de la cabeza y daños de la cabeza, tales como hidrocefalia, adicción a drogas y obesidad.
- 15 Las enfermedades de adicción incluyen trastornos psíquicos y desequilibrios del comportamiento que están causados por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como productos farmacéuticos o narcóticos, y también otras enfermedades de adicción, tales como adicción al juego (trastornos de control de impulso sin clasificar en otra parte). Los ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (por ejemplo, morfina, heroína y codeína), cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo del canal de cloro GABA, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, por ejemplo benzodiacepinas; LSD; canabinoides; estimulantes psicomotores, tales como 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina (éxtasis); anfetamina y sustancias parecidas a la anfetamina tales como metilfenidato y otros estimulantes incluyendo cafeína. Las sustancias adictivas que particularmente entran en consideración son opioides, cocaína, anfetamina o sustancias parecidas a la anfetamina, nicotina y alcohol.
- 20
- 25 Con respecto al tratamiento de enfermedades de adicción, se da preferencia particular a aquellos compuestos de acuerdo con la invención de fórmula I que por sí mismos no poseen ningún efecto psicotrópico. Esto también puede observarse en un ensayo utilizando ratas, las cuales, después de haberseles administrado compuestos que pueden usarse de acuerdo con la invención, reducen su propia administración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo, cocaína.
- 30
- De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para tratar trastornos cuyas causas pueden al menos parcialmente atribuirse a una actividad anómala de los receptores 5-HT₆.
- 35
- De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, a aquellos trastornos que pueden influenciarse, dentro del sentido de un tratamiento médico expediente, por la unión de compañeros (ligandos) de unión preferentemente administrados de forma exógena a receptores 5-HT₆.
- 40
- Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan frecuentemente por un desarrollo progresivo, es decir, las condiciones anteriormente descritas cambian con el paso del tiempo; como regla general, la gravedad aumenta y posiblemente pueden surgir afecciones entre sí o pueden aparecer otras además de aquellas que ya existen.
- 45
- Los compuestos de fórmula I pueden usarse para tratar un gran número de signos, síntomas y/o mal funcionamientos los cuales están relacionados con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, las afecciones anteriormente mencionadas. Estos signos, síntomas y/o mal funcionamientos incluyen, por ejemplo, una relación perturbada con la realidad, falta de perspicacia y capacidad para cumplir normas de costumbre sociales o las demandas hechas por la vida, cambios en el temperamento, cambios en direcciones individuales, tales como el hambre, sueño, sed, etc., y en el humor, trastornos en la capacidad para observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular labilidad emocional, alucinaciones, trastornos del ego, distracción, ambivalencia, autismo, despersonalización y falsas percepciones, ideas de desilusión, balbucear, falta de sincinesia, pasos o caminar corto, postura flexionada del tronco y las extremidades, temblor, expresión facial pobre, lenguaje monótono, depresiones, apatía, espontaneidad impedida y capacidad de decisión, capacidad de asociación empobrecida, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, trastornos del pánico, síntomas de retirada asociados a la dependencia, síndrome maniforme, estados de excitación y confusión, disforia, síndromes discinéticos y trastornos de tics, por ejemplo, corea de Huntington y síndrome de Guilles-de-la-Tourette, síndromes de vértigo, por ejemplo, vértigo posicional periférico, rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondría y similares.
- 50
- 55
- Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular, como profilaxis de recaída o profilaxis de fase, así como el tratamiento de signos, síntomas y/o mal funcionamientos agudos o crónicos. El tratamiento puede orientarse sintomáticamente, por ejemplo como la supresión de síntomas. Este puede efectuarse durante un corto período, orientarse durante a medio plazo o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.
- 60
- 65 Los compuestos de acuerdo con la invención son preferentemente adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central, más preferentemente para tratar disfunciones cognitivas y en particular, para tratar disfunciones

cognitivas asociadas a esquizofrenia o a la enfermedad de Alzheimer.

De acuerdo con otro aspecto de la invención los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para tratar enfermedades de adicción causadas por ejemplo por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como productos farmacéuticos, narcóticos, nicotina o alcohol, incluyendo trastornos psicóticos y desequilibrios de comportamiento relacionados con los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para tratar trastornos nutricionales, tales como obesidad, así como enfermedades relacionadas con los mismos, tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedades digestivas, enfermedades respiratorias, cáncer o diabetes de tipo 2.

Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos descritos implica un método. En este método, una cantidad eficaz de uno o más compuestos, como regla general formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo que será tratado, preferentemente un mamífero, en particular, un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. Si se indica un tratamiento tal, y en qué forma va a tener lugar, depende del caso individual y se somete a valoración médica (diagnóstico) que tiene en cuenta signos, síntomas y/o mal funcionamientos que estén presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o mal funcionamientos particulares y otros factores.

Como regla, el tratamiento se efectúa a través de una administración diaria individual o repetida, cuando sea apropiado en conjunto, o de manera alterna, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen un compuesto activo de manera que una dosis diaria, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración oral o de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración parenteral, se suministra a un individuo a tratarse.

La invención también se refiere a la producción de composiciones farmacéuticas para tratar a un individuo, preferentemente un mamífero, en particular, un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. De esta manera, los compuestos de fórmula I se administran usualmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable con al menos un compuesto de acuerdo con la invención y, cuando es apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones, por ejemplo, pueden ser administradas oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasalmente.

Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas medicinales sólidas, tales como polvos, gránulos, comprimidos, en particular, comprimidos con película, pastillas para chupar, pequeños sacos, obleas, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, supositorios o formas medicinales vaginales, formas medicinales semisólidas, tales como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o emplastos, y también formas medicinales líquidas, tales como soluciones, emulsiones, en particular emulsiones de aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección y preparaciones para infusión y gotas para los ojos y gotas para los oídos. También pueden usarse dispositivos de liberación implementados para administrar inhibidores de acuerdo con la invención. Además, también es posible utilizar liposomas o microesferas.

Cuando se producen las composiciones, los compuestos de acuerdo con la invención opcionalmente se mezclan o se diluyen con uno o más excipientes. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semi-sólidos o líquidos los cuales sirven como vehículos, transportadores o un medio para el compuesto activo.

Los excipientes adecuados se listan en las monografías medicinales especialistas. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares habituales, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; anti-irritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizantes de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes de enmascaramiento de olor; correctores del sabor; resina; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; agentes de neutralización; aceleradores de difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes re-grasos y sobre-grasos; materiales de partida para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de dispersión; estabilizantes; esterilizantes; bases para supositorio; auxiliares de comprimidos, tales como aglutinantes, rellenos, deslizantes, agentes de desintegración o recubrimientos; propulsores; agentes de secado; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación a este respecto se basa en el conocimiento especialista como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4ª edición, Aulendorf: ECVEditio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la presente invención sin limitar su alcance.

Los compuestos se caracterizaron bien a través de RMN de protón- en d_6 -dimetilsulfóxido o d-cloroformo en un instrumento de RMN 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o bien a través de espectrometría de masas, generalmente grabado a través de HPLC-MS en un gradiente rápido en material C18 (modo de electropulverizado-

ionización (ESI)) o bien por punto de fusión.

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

8-Nitro-3-(fenilsulfonyl)quinolina se compró en Insight Chemical Solutions y también se preparó utilizando el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO2003/80580.

3-Yodo-8-nitroquinolina se compró en Insight Chemical Solutions y también se preparó utilizando el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO2003/080580.

(3aS,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-carboxilato de etilo se preparó utilizando los procedimientos descritos en el documento WO 2008060767, el documento WO 2008041090, el documento WO 2007100990 y Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006), 16(11), 2891-2894.

(3aS,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-carboxilato de terc-butilo está comercialmente disponible de Focus Synthesis y Enamine.

Ester ter-butílico del ácido (1R,5S)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptan-6-carboxílico se preparó a partir de éster fenílico del ácido (1S,5S)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptan-3-carboxílico a través de protección de la amina libre con dicarbonato de di-ter-butilo y la posterior retirada del grupo benciloxi-carbonilo. El éster fenílico del ácido (1S,5S)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxílico se sintetizó de acuerdo con Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50(22), 5493-5508, y el documento WO 2001081347, pero también está disponible en el mercado de AstaTech.

Se preparó éster terc-butílico del ácido (1S,5R)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptan-6-carboxílico a partir de ácido (1R,5R)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptan-3-carboxílico-fenilo como se describe para éter terc-butílico del ácido (1R,5S)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptan-6-carboxílico.

I. Preparación de los compuestos

EJEMPLO 1: clorhidrato de 8-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-(fenilsulfonyl)quinolina

1.1 3-(Fenilsulfonyl)quinolin-8-amina

A una solución de 8-nitro-3-(fenilsulfonyl)quinolina (3,70 g, 11,77 mmol) en ácido acético (40 ml) a 80 °C se añadió polvo de hierro (3,29 g, 58,86 mmol) en porciones durante 5 minutos. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos adicionales. Después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con ácido acético y los filtrados recogidos se concentraron. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución de hidróxido de amonio (25 %), agua y después se secó sobre MgSO_4 . La capa orgánica se filtró y después se evaporó para dar el compuesto del título (3,20 g, 96 %) como un sólido amarillo.

MS (ESI+) $m/z = 285,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

1.2 8-Yodo-3-(fenilsulfonyl)quinolina

Se preparó 8-yodo-3-(fenilsulfonyl)quinolina a partir de 3-(fenilsulfonyl)quinolin-8-amina a través del procedimiento previamente descrito en la solicitud de patente W02003080580. MS (ESI+) $m/z = 395,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

1.3 5-(3-(fenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidropirrol[2,3-c]pirrol-1(2H)carboxilato de terc-butilo

Una solución de t-butoxido de sodio (70 mg, 0,71 mmol) y hexahidropirrol[2,3-c]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (537 mg, 2,53 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó en nitrógeno. A esto se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (25 mg, 0,05 mmol), $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (12 mg, 0,02 mmol) y 8-yodo-3-(fenilsulfonyl)quinolina (200 mg, 0,51 mmol), seguido de la adición de 2 ml adicionales de dioxano. La mezcla después se calentó a 40 °C durante 12 h antes de dividir entre CH_2Cl_2 y agua. La mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material bruto, el cual se purificó a través de cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (92 mg, 38 %) como un aceite amarillo claro.

MS (ESI+) $m/z = 480,1$ $(\text{M}+\text{H})^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) rotómeros 1,38 (d, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,65 (m, 5H), 8,09 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,10 (s a, 1H).

1.4 Clorhidrato de 8-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-(fenilsulfonil)quinolina

Una solución de 5-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[2,3c]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (92 mg, 0,19 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se trató con ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 2 ml) a 0 °C y después se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de la concentración, el producto se lavó con EtOAc y se secó al vacío para dar el compuesto del título (80 mg, 100 % como un sólido blanco).

MS (ESI+) $m/z = 380,1$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 1,95 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,65 (m, 5H), 8,10 (d, 1H), 8,85 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H).

EJEMPLO 2: 6-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)-3,6-diazabicyclo-[3.2.0]heptan-3-carboxilato de bencilo

Una solución de t-butoxido de sodio (49 mg, 0,51 mmol) y 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxilato de (1S,5S)-bencilo (98 mg, 0,24 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó en nitrógeno. A esto se añadió tri-t-butilfosfina (25 mg, 0,05 mmol), acetato de paladio (II) (6,9 mg, 0,03 mmol) y 8-yodo-3-(fenilsulfonil)quinolina (80 mg, 0,202 mmol). La mezcla después se calentó a 60 °C durante 2 h antes de dividir entre CH_2Cl_2 y agua. La mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material bruto, el cual se purificó a través de cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título. MS (ESI+) $m/z = 500,2$ (M+H)⁺

EJEMPLO 3: 2-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

Una solución de t-butoxido de sodio (49 mg, 0,51 mmol) y 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxilato de (1S,5S)-bencilo (98 mg, 0,24 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó en nitrógeno. A esta solución se añadieron tri-t-butilfosfina (25 mg, 0,05 mmol), acetato de paladio (II) (6,9 mg, 0,03 mmol) y 8-yodo-3-(fenilsulfonil)quinolina (80 mg, 0,202 mmol). La mezcla después se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción obtenida después se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material bruto, el cual se purificó a través de cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título.

MS (ESI+) $m/z = 494,5$ (M+H)⁺

EJEMPLO 4: 3-(Fenilsulfonil)-8-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H, 3aH,4H,5H,6H,-7H,7aH)-il)quinolina

El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.4, excepto por usar 2-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvieron 25 mg (51 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+) $m/z = 394,1$ (M+H)⁺

EJEMPLO 5: 3-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)-3,6diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de(1R,5S)-terc-butilo

El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.3, excepto por usar 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo.

MS (ESI+) $m/z = 465,1$ (M+H)⁺

EJEMPLO 6: 8-((1S,5S)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-3-(fenilsulfonil)quinolina

El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.4, excepto por usar 3-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de(1R,5S)-terc-butilo.

MS (ESI+) $m/z = 365,1$ (M+H)⁺

EJEMPLO 7: 1-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aS,6aS)-etilo

Una solución de 8-fluoro-3-(fenilsulfonil)quinolina (100 mg, 0,348 mmol), hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (2R,3R)-2,3bis(benzoiloxi)succinato de (3aS,6aS)-etilo (944 mg, 1,74 mmol) y K_2CO_3 (577 mg) en DMF (3 ml) se agitó en nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 7 h. La mezcla enfriada se diluyó con 10 ml de NaCl saturado y el precipitado resultante se recogió y se secó para dar el compuesto del título.

MS (ESI+) $m/z = 454,1$ (M+H)⁺

EJEMPLO 8: 5-(3-(4-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)-hexahidropirrol[3,4b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.3, excepto por usar 3-(4-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina y hexahidropirrol[3,4b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvieron 250 mg (69 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS (ESI+) $m/z = 498,2$ (M+H)⁺

EJEMPLO 9: 5-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)octahidro-1,5-naftiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo

5 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.3, excepto por usar octahidro-1,5-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvieron 120 mg (9 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS (ESI+) m/z = 508,2 (M+H)⁺

EJEMPLO 10: 1-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)decahidro-1,5-naftiridina

10 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.4, excepto por usar 5-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)octahidro-1,5-naftiridin-1(2H)carboxilato de terc-butilo. Se obtuvo 1 mg (8 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS (ESI+) m/z = 408,2 (M+H)⁺

15 EJEMPLO 11: 2-(3-(4-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.3, excepto por usar hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo y 3-(4-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina. Se obtuvieron 130 mg (55 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

20 MS (ESI+) m/z = 512,2 (M+H)⁺

EJEMPLO 12: 8-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-3-(fenilsulfonil)quinolina

25 Una solución de 1-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aS,6aS)-etilo (60 mg, 0,133 mmol) y yoduro de trimetilsililo (160 mg, 0,797 mmol) en cloroformo (1 ml) se agitó a reflujo durante 1,5 h. Se añadió metanol (4 mg) y la solución se dividió entre acetato de etilo y NaOH acuoso (1 M). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir 11 mg (22 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

30 MS (ESI+) m/z = 380,1 (M+H)⁺

EJEMPLO 13: 3-(4-fluorofenilsulfonil)-8-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)quinolina

35 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.4, excepto por usar 2-(3-(4-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvieron 81 mg (77 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS (ESI+) m/z = 412,2 (M+H)⁺

EJEMPLO 14: 3-(4-fluorofenilsulfonil)-8-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinolina

40 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.4, excepto por usar 5-(3-(4-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvieron 121 mg (92 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS (ESI+) m/z = 398,1 (M+H)⁺

45 EJEMPLO 15: 5-(3-(3-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

50 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.3, excepto por hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo y 8-yodo-3-(3(trifluorometoxi)fenilsulfonil)quinolina. Se obtuvieron 140 mg (79 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+) m/z = 564,2 (M+H)⁺

EJEMPLO 16: 8-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)quinolina

55 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.4, excepto por 5-(3-(3-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvieron 79 mg (74 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS (ESI+) m/z = 464,1 (M+H)⁺

60 EJEMPLO 17: 5-(3-(3-(5-(ter-butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

65 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del 1.3, excepto por usar hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo y 3-(3-bromofenilsulfonil)-8-yodoquinolina. Se obtuvieron 18 mg (12 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+) m/z = 690,3 (M+H)⁺

EJEMPLO 18: 8-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilsulfonil)quinolina

5 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.4, excepto por usar 5-(3-(3-(5-(ter-butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)il)fenilsulfonil)-quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvieron 9 mg (58 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.
MS (ESI+) m/z = 490,1 (M+H)⁺

10 EJEMPLO 19: 2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

15 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.3, excepto por usar hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo y 8-yodo-3-(3(trifluorometoxi)fenilsulfonil)quinolina. Se obtuvieron 130 mg (54 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.
MS (ESI+) m/z = 578,2 (M+H)⁺

EJEMPLO 20: 8-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H, 7aH)-il)-3-(3(trifluorometoxi)fenilsulfonil)quinolina

20 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.4, excepto por usar 2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvieron 67 mg (63 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.
MS (ESI+) m/z = 478,1 (M+H)⁺

25 EJEMPLO 21: 5-(3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolin-8il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

30 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.3, excepto por usar hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo y 8-yodo-3-(3(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolina. Se obtuvieron 133 mg (56 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.
MS (ESI+) m/z = 548,2 (M+H)⁺

EJEMPLO 22: 8-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolina

35 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.4, excepto por usar 5-(3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvieron 17 mg (17 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.
MS (ESI+) m/z = 448,1 (M+H)⁺

40 EJEMPLO 23: 5-(3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.3, excepto por usar (hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3aR,6aS)-ter-butilo y 8-yodo-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolina. Se obtuvieron 107 mg (60 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.
MS (ESI+) m/z = 548,2 (M+H)⁺

EJEMPLO 24: 8-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolina

50 El compuesto del título se preparó por analogía al procedimiento del Ejemplo 1.4, excepto por usar 5-(3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo. Se obtuvieron 103 mg (97 %) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.
MS (ESI+) m/z = 448,1 (M+H)⁺

55 EJEMPLO 25: 1-(3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aS,6aS)-etilo
25.1 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-nitroquinolina

60 Se suspendieron 15 g de 3-yodo-8-nitroquinolina (50 mmol), 0,476 g de CuJ (2,5 mmol) y 21,22 g de K₃PO₄ (100 mmol) en 150 ml de etilenglicol. Se añadieron 9,61 g de 3-fluorobencenol y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h seguido de agitación durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre 150 ml de diclorometano y 150 ml de agua, y después de agitar durante 15 min, la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez más con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se agitaron con 5 g de carbón durante 15 min. El filtrado se añadió a una suspensión de 54,1 g (87 mmol) de hexahidrato de sal de magnesio de ácido monoperóxifáltico en 300 ml de diclorometano/metanol a 10-25 °C en 30 min. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió y lentamente se

añadieron 250 ml de una solución acuosa de piro-sulfito de sodio. La fase orgánica y el precipitado se separaron y se lavaron con 250 ml de una solución de bicarbonato de sodio acuoso. Después de agitar durante 15 min, el precipitado se filtró, se lavó con agua y éter y se secó al vacío para producir 11,7 g del producto.

MS (ESI+) m/z = 333,0 [M+H]⁺

5

25.2 3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-amina

Se suspendieron 10,13 g de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-nitroquinolina (30,5 mmol) en 150 ml de ácido acético y se calentaron a 110 °C. Se añadieron 8,51 g de polvo de hierro (152 mmol) en pequeñas porciones con agitación. La agitación se continuó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió entre agua and acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se añadió agua a las capas orgánicas combinadas y el pH se ajustó a condiciones alcalinas con una solución acuosa de amoníaco en agitación rápida. La capa orgánica se separó, se extrajo dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y los disolventes se evaporaron para producir 9,2 g del producto.

10

15

MS (ESI+) m/z = 303,0 [M+H]⁺

25.3 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodo-quinolina

Se disolvieron 9,214 g de 3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-amina (30,5 mmol) en 50 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se concentró para producir la sal de trifluoroacetato, que después se disolvió en acetonitrilo. 4,71 g de n-butilnitrito (45,7 mmol) en 150 ml de acetonitrilo se enfriaron a 0 °C y la solución de acetonitrilo de la sal de trifluoroacetato de 3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-amina (disuelta en 100 ml de acetonitrilo) se añadió gota a gota a 0 - +5 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadieron 22,52 g de yoduro de tetra-n-butilamonio en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a ~0 °C. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 %. La fase orgánica se evaporó a sequedad y el residuo se trató con isopropanol. El precipitado se filtró, se lavó con pequeñas cantidades de isopropanol y n-heptano y se secó al vacío para producir el producto. Se obtuvo producto adicional a través de la evaporación del filtrado a sequedad y la purificación del material restante a través de cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-Heptano/Acetato de etilo), para producir una cantidad total de 6,4 g del producto. MS (ESI+) m/z = 413,9 [M+H]⁺

20

25

30

25.4 1-(3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aS,6aS)-etilo

Se agitaron 0,255 g de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina (0,617 mmol), 0,114 g de hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aS,6aS)-etilo (0,617 mmol), 0,404 g de carbonato de cesio (1,234 mmol), 0,014 g de acetato de paladio (0,062 mmol) y 0,029 g de X-Phos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 0,062 mmol) en 5 ml de tolueno a 90 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se purificó directamente a través de cromatografía en gel de sílice (eluyente tolueno/metanol 10/1 + trietilamina al 2,5 %). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó para producir 0,271 g del producto deseado el cual se utilizó en el ejemplo 26 sin purificación adicional.

35

40

MS (ESI+) m/z = 470,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 26: clorhidrato de 3-(3-Fluoro-bencensulfonil)-8-(3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1-il-quinolina

Una solución de 0,264 g de 1-(3-(3-fluoro-fenilsulfonil)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aS,6aS)-etilo (0,562 mmol) y 0,338 g de yoduro de trimetilsililo (1,687 mmol) se agitó a reflujo en cloroformo (5 ml) durante 1,5 h y adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió yoduro de trimetilsililo adicional y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron 0,27 g de metanol (8,43 mmol) con agitación y la agitación se continuó durante 30 min. El disolvente se evaporó, el material restante se trató con agua y el pH se ajustó a un pH alcalino con amoníaco acuoso concentrado. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en gel de sílice y HPLC preparativa. La sal de clorhidrato se obtuvo añadiendo HCl 2 N en éter dietílico a una solución de la base libre en tetrahidrofurano/éter dietílico. De esta manera, un precipitado se formó, el cual se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para producir 10 mg del producto.

45

50

55

MS (ESI+) m/z = 398,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 27: 3-(3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de (1S,5R)-terc-butilo

Se prepararon 0,153 g de 3-(3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de (1S,5R)-ter-butilo a través de analogía al método del Ejemplo 25.4 mediante el acoplamiento de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina y 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de (1S,5R)terc-butilo.

60

65

MS (ESI+) m/z = 484,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 28: clorhidrato de 8-(1R,5R)-3,6-Diaza-biciclo[3.2.0]hept-3-il-3-(3-fluoro-bencensulfonil)-quinolina

Se disolvieron 0,150 g de 3-(3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de (1S,5R)-terc-butilo del Ejemplo 27 en 5 ml de etanol. Se añadieron 5 ml de HCl 5 N en isopropanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en pequeñas cantidades de etanol y se precipitó con la adición de éter dietílico. La recristalización a partir de etanol/isopropanol (2:1) produjo 0,0275 g del producto.

MS (ESI+) m/z = 384,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 29: clorhidrato de 3-(3-fluoro-bencensulfonil)-8-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)quinolina

Se prepararon 0,088 g de cloruro de 5-(3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)octahidropirrol[3,4-b]pirrol-1-io por analogía a los métodos de los Ejemplos 27 y 28 mediante el acoplamiento de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina con cloruro de 1-(terc-butiloxicarbonil)-octahidropirrol[2,3-c]pirrol-5-io y la posterior desprotección del derivado terc-butil-oxicarbonilo con HCl en isopropanol.

MS (ESI+) m/z = 398,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 30: clorhidrato de 3-(3-fluoro-bencensulfonil)-8-(3aR,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il-quinolina

Se prepararon 0,145 g de clorhidrato de 3-(3-fluoro-bencensulfonil)-8-(3aR,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il-quinolina por analogía a los métodos de los Ejemplos 27 y 28 mediante el acoplamiento de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina con éster ter-butílico del ácido (3aR,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico disponible en el mercado y la posterior desprotección del derivado ter-butil-oxicarbonilo con HCl en isopropanol.

MS (ESI+) m/z = 398,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 31: cloruro de 6-(3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-io

Se prepararon 0,073 g de cloruro de 6-(3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-io por analogía a los métodos de los Ejemplos 27 y 28 mediante el acoplamiento de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina con éster ter-butílico del ácido octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-carboxílico disponible en el mercado y la posterior desprotección del derivado ter-butil-oxicarbonilo con HCl en isopropanol.

MS (ESI+) m/z = 412,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 32: clorhidrato de 8-[(1S,5S)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il]-3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolina-

Se prepararon 0,081 g de clorhidrato de 8-[(1S,5S)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il]-3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolina por analogía a los métodos de los Ejemplos 27 y 28 mediante el acoplamiento de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina con 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de (1R,5S)-ter-butilo y la posterior desprotección del derivado ter-butil-oxicarbonilo con HCl en isopropanol.

MS (ESI+) m/z = 384,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 33: cloruro de 5-(3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)octahidro-1H-pirrol[3,4c]piridin-2-io

Se prepararon 0,072 g de cloruro de 5-(3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2-io por analogía a los métodos de los Ejemplos 27 y 28 mediante el acoplamiento de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina con hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo disponible en el mercado y la posterior desprotección del derivado terc-butil-oxicarbonilo con HCl en isopropanol.

MS (ESI+) m/z = 412,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 34: 8-(5-bencil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H, 5H,6H,7H,7aH)-il)-3(3-fluorofenilsulfonil)quinolina

34.1 5-bencilhexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 0,777 g de bromuro de bencilo (4,54 mmol) gota a gota a una mezcla de 1,028 g de hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)carboxilato de terc-butilo disponible en el mercado (4,54 mmol), 1,883 g de carbonato de potasio (13,62 mmol) y una punta de espátula de 18-corona-6 en 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir 1,413 g del producto que se utilizó en la etapa posterior sin purificación adicional.

MS (ESI+) m/z = 317,2 [M+H]⁺

34.2 Cloruro de 5-benciloctahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2,5-dio

Se disolvieron 1,355 g de 5-bencilhexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (4,28 mmol) en 10 ml de etanol. A la solución se añadieron 20 ml de HCl 5 N en isopropanol y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la adición de éter dietílico el producto precipitó. El producto se filtró

y después de un lavado adicional con éter dietílico, el producto se secó. Se obtuvo producto adicional a través de concentración de los filtrados y la cristalización a partir de éter dietílico. Las cantidades combinadas del producto fueron 1,07 g.

MS (ESI+) m/z = 217,2 [M+H]⁺

5

34.3 8-(5-bencil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H, 7aH)-il)-3-(3fluorofenilsulfonil)quinolina

Se prepararon 0,367 g de 8-(5-bencil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-3-(3-fluorofenilsulfonil)quinolina por analogía al método del Ejemplo 27 mediante el acoplamiento de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina con cloruro de 5-benciloctahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2,5-diio

10

MS (ESI+) m/z = 502,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 35: clorhidrato de 3-(3-fluoro-bencensulfonil)-8-(octahidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-il)quinolina

15

Una suspensión de 0,05 g de Pd/C (10 %) en 1 ml de agua se añadió a una solución de 0,331 g de 8-(5-bencil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-3-(3fluorofenilsulfonil)-quinolina (0,66 mmol) en 10 ml de etanol. La mezcla se calentó a 80 °C. Después se añadieron 0,41 g de formiato de amonio (6,61 mmol) en 2 ml de agua. Después de 1 h a 80 °C, se añadieron catalizador y formiato de amonio adicionales. La agitación se continuó durante 1 h a 80 °C. Después, el catalizador se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se dividió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (eluyente: tolueno/metanol 10/1 + trietilamina al 2,5 %, Analogix SF 15/24g). Se combinaron las fracciones que contenían el producto, se concentraron y se formó el clorhidrato por la adición de HCl en éter dietílico. Se obtuvieron 0,018 g del producto.

20

25

MS (ESI+) m/z = 412,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 36: 8-((3aS,6aS)-1-bencilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-(3fluorofenilsulfonil)quinolina

Se prepararon 0,157 g de 8-((3aS,6aS)-1-bencilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-(3fluorofenilsulfonil) quinolina por analogía al método del Ejemplo 27 mediante el acoplamiento de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina con (3aS,6aS)-1-benciloctahidropirrol[3,4-b]pirrol

30

MS (ESI+) m/z = 488,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 37: clorhidrato de 3-(3-fluoro-bencensulfonil)-8-((3aR,6aS)-5-metil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-quinolina

35

Se disolvieron 0,05 g de clorhidrato de 3-(3-Fluoro-bencensulfonil)-8-((3aR,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-quinolina (0,117 mmol) en metanol. Se añadió 1 equivalente de hidróxido de sodio en metanol y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en 5 ml de diclorometano y se añadieron posteriormente 0,007 g de ácido acético (0,117 mmol), 8,7 µl de una solución de formaldehído acuosa (0,117 mmol) y 0,025 g de triacetoxiborohidruro de sodio (0,117 mmol). Después de completar la reacción, se añadió diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa y la capa acuosa se volvió a extraer dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano y la sal de clorhidrato se formó por la adición de HCl en éter dietílico. Después de la filtración, el producto se lavó con éter dietílico y se secó al vacío (0,033 g del producto formado).

40

45

MS (ESI+) m/z = 412,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 38: cloruro de 5-(3-(4-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-io

50

Se prepararon 0,045 g de cloruro de 5-(3-(4-fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-io por analogía a los métodos de los Ejemplos 27 y 28 mediante el acoplamiento de 3-(3-fluorofenilsulfonil)-8-yodoquinolina con éster terc-butílico del ácido (3aR,6aS)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico disponible en el mercado y la posterior desprotección del derivado terc-butil-oxicarbonilo con HCl en isopropanol.

55

MS (ESI+) m/z = 398,2 [M+H]⁺

Los compuestos de los Ejemplos 39 a 44 se prepararon por analogía a los métodos de los Ejemplos 1 a 38.

EJEMPLO 39: 3-(4-fluorofenilsulfonil)-8-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)quinolina

60

MS (ESI+) m/z = 398,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 40: 8-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(fenilsulfonil)quinolina

65

MS (ESI+) m/z = 470,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 41: 8-(5-metil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H, 5H,6H,7H,7aH)-il)-3-(fenilsulfonil)quinolina

MS (ESI+) m/z = 408,2 [M+H]⁺

5 EJEMPLO 42: 2-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)dodecahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

MS (ESI+) m/z = 448,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 43: 8-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(fenilsulfonil)quinolina

10 MS (ESI+) m/z = 380,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 44: 8-(1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H, 7aH)-il)-3-(3(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolina

15 MS (ESI+) m/z = 462,2 [M+H]⁺

II. Investigaciones Biológicas

Desplazamiento de unión de radioligandos a los siguientes receptores humanos clonados

20 1. Preparación de membranas a través de tratamiento por ultrasonidos y centrifugación diferencial

Se lavaron células de líneas celulares clonales estables que expresan el receptor correspondiente (receptores 5-HT₆, α₁-adrenérgicos, dopamina D₂ o histamina H₁) con PBS (con/sin Ca⁺⁺, Mg⁺⁺) y se recolectaron en PBS con EDTA al 0,02%. Las células se recogieron por centrifugación a 500 g durante 10 min a 4 °C, se lavaron con PBS y se centrifugaron (500 g, 10 min 4 °C). Los sedimentos se almacenaron a -80 °C hasta usarse. Para la preparación de membranas, los sedimentos de células descongelados se volvió a suspender en tampón sacarosa enfriado con hielo (sacarosa 0,25 M, Hepes 10 mM (pH 7,4), fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF) en DMSO, Pepstatina-A 5 μg/ml, EDTA 3 mM, Bacitracina al 0,025 %) y se homogenizó con un aparato Branson Sonifier W-250 (Parámetros: Temporizador 4; Control de Salida 3; constantes de Ciclo de Trabajo; 2 a 3 ciclos). Se verificó la separación de célula con la ayuda de un microscopio. Las células que permanecían sin romperse se sedimentaron a 1.000 g durante 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante de tampón sacarosa se centrifugó después a 60.000 g durante 1 h a 4 °C (Beckman Ultracentrifuge XL 80). El sedimento se volvió a suspender en 30 ml de tampón Tris enfriado con hielo (TRIS 20 mM (pH 7,4), Pepstatina A 5 μg/ml, PMSF 0,1 mM, EDTA 3 mM) pipeteando mediante una pipeta serológica de 10 ml y se centrifugó durante 1 h a 4 °C a 60.000 g. Se realizó una resuspensión final en un volumen pequeño de tampón Tris enfriado con hielo (véase anteriormente) prensando a través de una pipeta serológica seguido de tratamiento ultrasónico con un aparato Branson Sonifier W-250 (Parámetros: Temporizador 1; Control de Salida 3; constante de Ciclo de Trabajo; 1 ciclo). Se determinó la concentración de proteína (BCA-Kit; Pierce) y las alícuotas se almacenaron a -80 °C o en nitrógeno líquido para almacenamiento a largo plazo.

40 2. Experimentos de Unión a Receptor

Todos los experimentos de unión de receptor se llevaron a cabo en el tampón de ensayo correspondiente en un volumen total de 200 μl en presencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo (10⁻⁵ M a 10⁻⁹ M, dilución seriada diez veces, determinaciones por duplicado). Los ensayos se terminaron a través de filtración en placas Packard Unifilter (GF/C o GF/B) pre-remojadas con polietilenimina (PEI 0,1 % o 0,3 %) con un recolector de placa de 96 pocillos Tomtec MachIII U. Después de que las placas se secan durante 2 horas a 55 °C en una cámara de secado se añadió coctel de centelleo (BetaPlate Scint; PerkinElmer). Se midió la radiactividad en un aparato Microbeta Trilux dos horas después de la adición de la mezcla de centelleo. Los datos derivados del conteo de centelleo líquido se analizaron a través de análisis de regresión no lineal iterativo con el uso del Sistema de Análisis Estadístico (SAS): un programa similar a "LIGAND" como se describe por Munson y Rodbard (Analytical Biochemistry 107, 220-239 (1980)).

55 a) Ensayo de Unión del Receptor 5-HT₆

Se cultivaron células HEK293 que expresan de forma estable el receptor 5-HT₆ (NCBI Reference Sequence XM 001435) en un medio RPMI 1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero de bovino fetal al 10 % y glutamina 1-2 mM. La preparación de membrana se realizó como se describe en la sección 1. Para estas membranas se determinó una K_D de 1,95 nM para [³H]-LSD (Dietilamida de Ácido Lisérgico; Amersham, TRK1038) por medio de experimentos de unión de saturación. El día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 5 mM, ácido ascórbico al 0,1 %, pargilina 10 μM, pH 7,4) a una concentración de 8 μg de proteína/ensayo y se homogenizaron agitando suavemente en un vórtex. Para estudios de inhibición, se incubó [³H]-Dietilamida de Ácido Lisérgico 1 nM en presencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo en tampón de ensayo. Se definió la unión no específica con metiotepina 1 μM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 3,5 h a temperatura ambiente. Durante la incubación, las placas se agitaron en un agitador de placas a 100 rpm y se terminaron por filtración en placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,1 %), seguido de 2 ciclos de lavado con Tris-HCl

50 mM enfriado con hielo, CaCl₂ 5 mM.

a) Ensayo de Unión del Receptor de Dopamina D₂

5 Se cultivaron células HEK293 que expresan de forma estable el receptor de Dopamina D₂ (Secuencia de Referencia de NCBI NM_000795) en un medio RPMI 1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero de bovino fetal al 10 % y glutamina 1-2 mM. La preparación de membrana se realizó como se describe en la sección 1. Para estas membranas, se determinó una K_D de 0,22 nM para [¹²⁵I]-yodoespiperona (Perkin Elmer Life Sciences, NEX284) por medio de experimentos de unión de saturación. El día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, MgCl₂ 5 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, pH 7,4) a una concentración de 15 µg de proteína/ensayo y se homogenizaron agitando suavemente en un vórtex. Para estudios de inhibición, se incubó [¹²⁵I]-yodoespiperona (Perkin Elmer Life Sciences, NEX284) 0,01 nM en presencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo en tampón de ensayo. Se definió la unión no específica con haloperidol 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 1 h a temperatura ambiente y se terminó por filtración en placas Packard Unifilter GF/B (PEI al 0,1 %), seguido de 6 ciclos de lavado con una solución de polietilenglicol al 7 % enfriada con hielo.

b) Ensayo de Unión del Receptor α₁-Adrenérgico

20 Se cultivaron células CHO-K₁ que expresan de forma estable el receptor α₁-adrenérgico (Secuencia de Referencia de NCBI NM_033303) en un medio RPMI 1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero de bovino fetal al 10 % y glutamina 1-2 mM. La preparación de membrana se realizó como se describe en la sección 1. Para estas membranas, se determinó una K_D de 0,12 nM para [³H]-prazosina (Perkin Elmer Life Sciences, NET823) por medio de experimentos de unión de saturación. El día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4) a una concentración de 4 µg de proteína/ensayo y se homogenizaron agitando suavemente en un vórtex. Para estudios de inhibición, se incubó [³H]-prazosina (Perkin Elmer Life Sciences, NET823) 0,1 nM en presencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo en tampón de ensayo. Se definió la unión no específica con fentolamina 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 1 h a temperatura ambiente y se terminó por filtración en placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,1 %), seguido de 3 ciclos de lavado con tampón de ensayo enfriado con hielo.

c) Ensayo de Unión del Receptor H₁

35 Se cultivaron células CHO-K₁ que expresan de forma estable el receptor de histamina H₁ (Euroscreen-ES-390-C, Secuencia de Referencia de NCBI NM_000861) en un medio RPMI 1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero de bovino fetal al 10 % y glutamina 1-2 mM. La preparación de membrana se realizó como se describe en la sección 1. Para estas membranas, se determinó una K_D de 0,83 nM para [³H]-pirilamina (Perkin Elmer Life Sciences, NET594) por medio de experimentos de unión de saturación. En el día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Na₂HPO₄ 50 mM, KH₂PO₄ 50 mM, pH 7,4) a una concentración de 6 µg de proteína/ensayo y se homogenizaron agitando suavemente en un vórtex. Para estudios de inhibición, se incubó [³H]-pirilamina (Perkin Elmer Life Sciences, NET594) 1 nM en presencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo en tampón de ensayo. Se definió la unión no específica con pirilamina 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 50 minutos a temperatura ambiente y se terminó por filtración en placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,3 %), seguido de 2 ciclos de lavado con tampón de ensayo enfriado con hielo.

3. Análisis de Datos

50 Se analizaron los datos derivados del conteo de centelleo líquido a través de análisis de regresión no lineal iterativo con el uso del Sistema de Análisis Estadístico (SAS): un programa similar a "LIGAND" como se describe por Munson y Rodbard (Anal. Biochem. 1980, 107, 220-239). El ajuste se realizó de acuerdo con las fórmulas descritas por Feldman (Anal. Biochem. 1972, 48, 317-338). Los valores IC₅₀, nH y K_i se expresaron como una media geométrica. Para receptores con baja afinidad para el compuesto de ensayo, donde la concentración más alta de compuesto ensayado inhibió menos del 30 % de la unión específica de radioligando, se determinaron los valores de K_i de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 2099-2108) y se expresaron como mayor que (>).

Los resultados de los estudios de unión al receptor se expresan como constantes de unión al receptor K_i(5-HT₆), K_i(D₂), K_i(α₁-adrenérgico) y K_i(H₁), respectivamente, como se describe anteriormente en el presente documento y dado en la tabla I.

60 En estos ensayos, los compuestos de acuerdo con la invención exhibieron muy buenas afinidades por el receptor 5-HT₆ (K_i < 250 nM o < 50 nM o < 20 nM o < 10 nM y frecuentemente < 5 nM o < 1 nM). Adicionalmente estos compuestos se unen selectivamente al receptor 5-HT₆, como se compara con la afinidad por los receptores D₂, α₁-adrenérgico o H₁. Estos compuestos exhiben pequeñas afinidades por los receptores D₂, α₁-adrenérgico o H₁ (K_i > 250 nM o > 1000 nM y frecuentemente > 10000 nM).

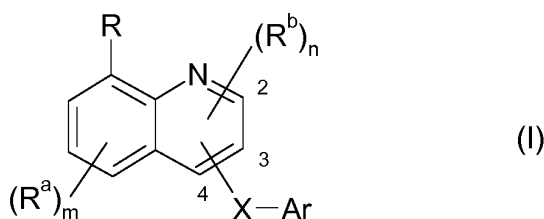
Tabla I:

Ejemplo	K _i (5-HT ₆)
1	+++
2	+
3	+
4	+++
10	+
12	+++
13	+++
14	+++
15	++
16	+++
18	+++
19	++
20	+++
22	+++
24	+++
26	+++
28	+++
29	+++
30	+++
31	+++
32	+++
39	+++
40	+++
41	++
42	+
43	+++
44	+++

En la tabla I, "n.d" significa no determinado; "+++" ≡ K_i < 10 nM;
 "++" ≡ K_i < 50 nM; "+" ≡ K_i < 250 nM; "-" ≡ K_i > 250 nM; "--" ≡ K_i > 1000 nM;
 "---" ≡ K_i > 10000 nM.

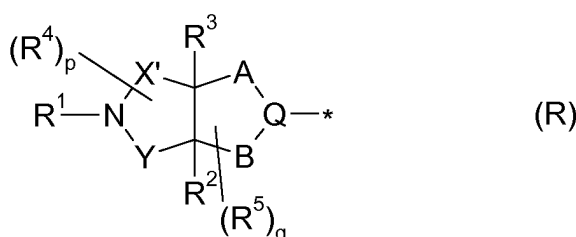
REIVINDICACIONES

1. Compuestos quinolina de fórmula (I):



donde

R es un resto policíclico de fórmula:



donde * indica el sitio de unión al radical quinolinilo;

A es $(CH_2)_a$ siendo a 0, 1, 2 o 3;

B es $(CH_2)_b$ siendo b 0, 1, 2 o 3;

X' es $(CH_2)_x$ siendo x 0, 1, 2 o 3;

Y es $(CH_2)_y$ siendo y 0, 1, 2 o 3;

con la condición de que a + b sea 1, 2, 3 o 4, x+y sea 1, 2, 3 o 4 y a+b+x+y sea 3, 4, 5, 6 o 7;

Q es N o CH;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄, arilalquilo C₁-C₄, hetarilalquilo C₁-C₄, alqueno C₃-C₆, haloalqueno C₃-C₆, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcocarbonilo C₁-C₄, fenoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, donde los anillos fenilo en los dos últimos restos mencionados están no sustituidos o llevan 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄,

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

R⁴ si está presente, es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ y se une a X' y/o Y, o,

si p es 1 o 2, un radical R⁴, el cual está unido a un átomo de carbono de X' o de Y adyacente al átomo de nitrógeno, junto con R¹ también puede ser alqueno C₂-C₅ lineal, el cual puede llevar 1 o 2 radicales R⁶; o,

si p es 2, dos radicales R⁴, los cuales están unidos a átomos de carbono adyacentes de X' o de Y juntos también pueden ser alqueno C₂-C₅ lineal, el cual lleva 1 o 2 radicales R⁶;

R⁵ si está presente, es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ y se une a A y/o a B;

R⁶ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2 o 3;

R^a, R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, C(O)R^{aa}, C(O)NR^{cc}R^{bb} y NR^{cc}R^{bb};

donde R^{aa} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, y

R^{cc}, R^{bb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

X es CH₂, C(O), S, S(O) o S(O)₂; el cual está ubicado en la posición 3 o 4 del anillo quinolina;

Ar es un radical Ar¹, Ar²-Ar³ o Ar²-O-Ar³, donde Ar¹, Ar² y Ar³ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo o hetarilo donde los restos arilo o hetarilo están no sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 sustituyentes R^x, donde

R^x es halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆,

haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, haloalquilcarbonilamino C₁-C₆, carboxi, NH-C(O)-NR^{x1}R^{x2}, NR^{x1}R^{x2}, NR^{x1}R^{x2}-alquileo C₁-C₆, O-NR^{x1}R^{x2}, donde R^{x1} y R^{x2} en los 4 últimos radicales mencionados son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ o R^{x1} y R^{x2} en los 4 últimos radicales mencionados junto con el átomo de nitrógeno forman un heteromonociclo N-unido de 5, 6 o 7 miembros, saturado o un heterobiciclo N-unido de 7, 8, 9 o 10 miembros, saturado los cuales están no sustituidos o los cuales llevan 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ y donde 2 radicales R^x, los cuales están unidos a átomos de carbono adyacentes de Ar pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, los cuales por sí mismos pueden llevar un radical R^x;

donde el término "arilo" como se usa en el presente documento denota en cada caso un radical carbocíclico seleccionado del grupo que consiste en fenilo y fenilo fusionado a un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, con la condición de que en los anillos fusionados el arilo esté unido a través de la parte fenilo de los anillos fusionados; y

donde el término "hetarilo" como se usa en el presente documento denota en cada caso un radical heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en radicales monocíclicos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que comprenden como miembros de anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo fenilo o a un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros, donde el anillo heterocíclico comprende como miembros de anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos.

2. Los compuestos como se reivindican en la reivindicación 1, donde en el resto R

las variables x e y son 0, 1 o 2, con la condición de que x + y sea 1, 2 o 3;

las variables a y b son 0, 1 o 2, con la condición de que a + b sea 1, 2 o 3 y que a + b + x + y sea 3, 4, 5 o 6;

Q es N;

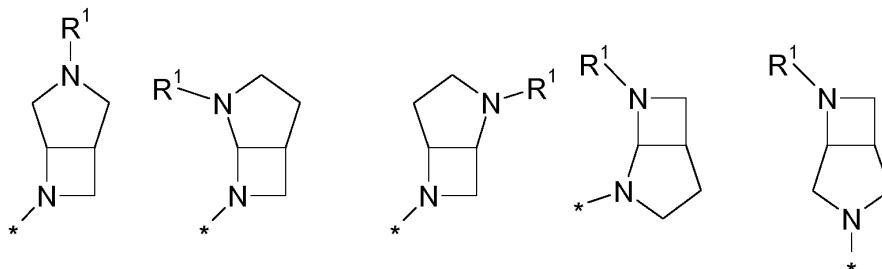
q es 0;

p es 0;

R¹ es hidrógeno;

R² y R³ son hidrógeno.

3. Los compuestos como se reivindican en la reivindicación 1, donde el resto R es un radical de fórmulas R-1 a R-44:



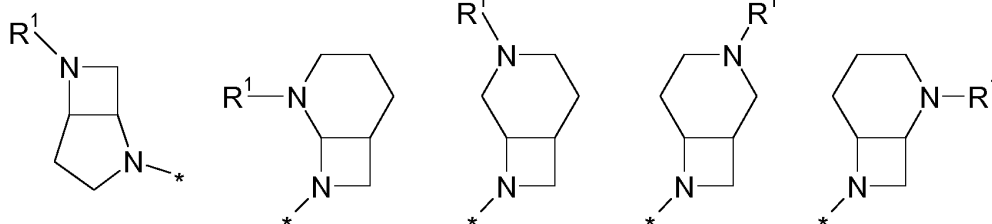
R-1

R-2

R-3

R-4

R-5



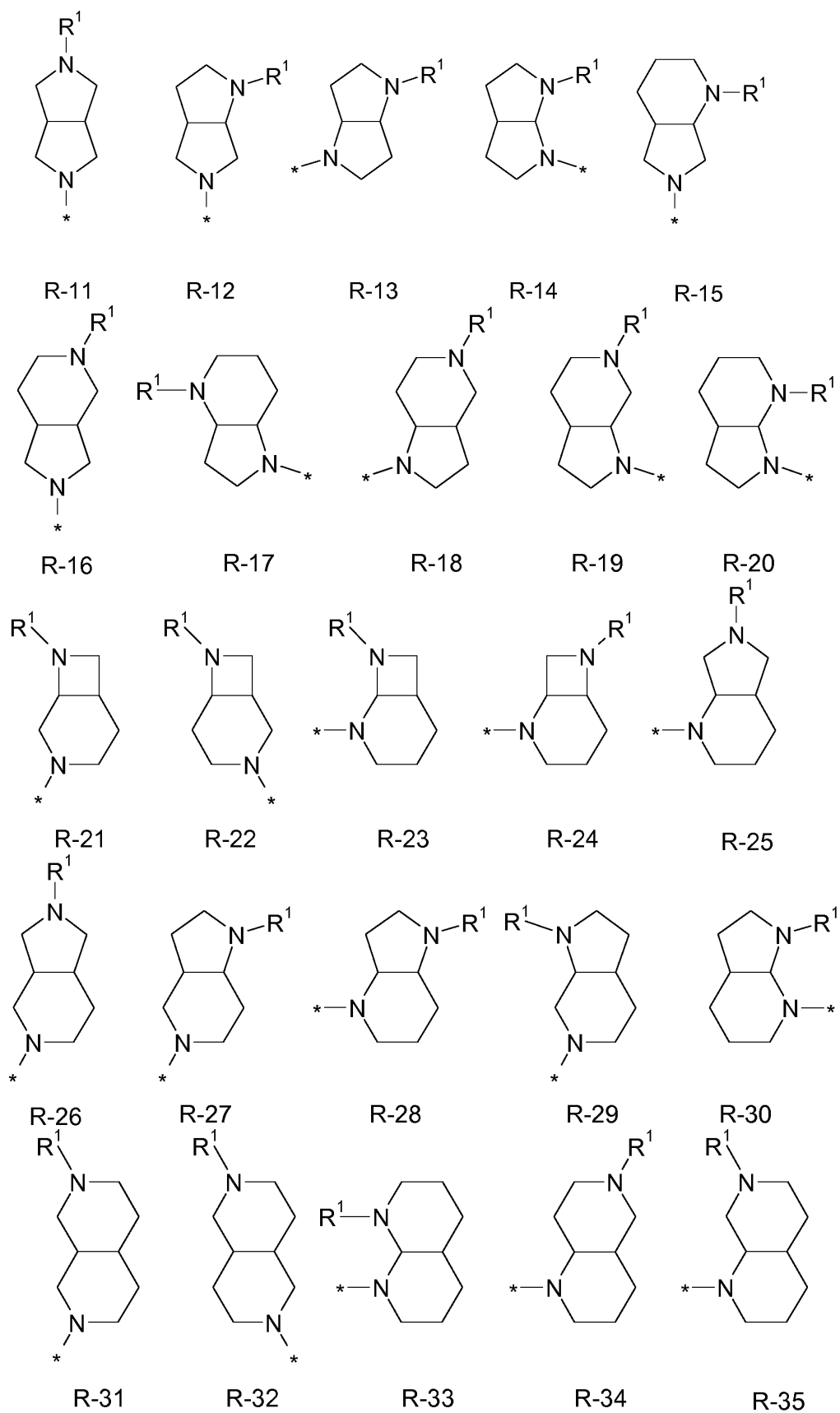
R-6

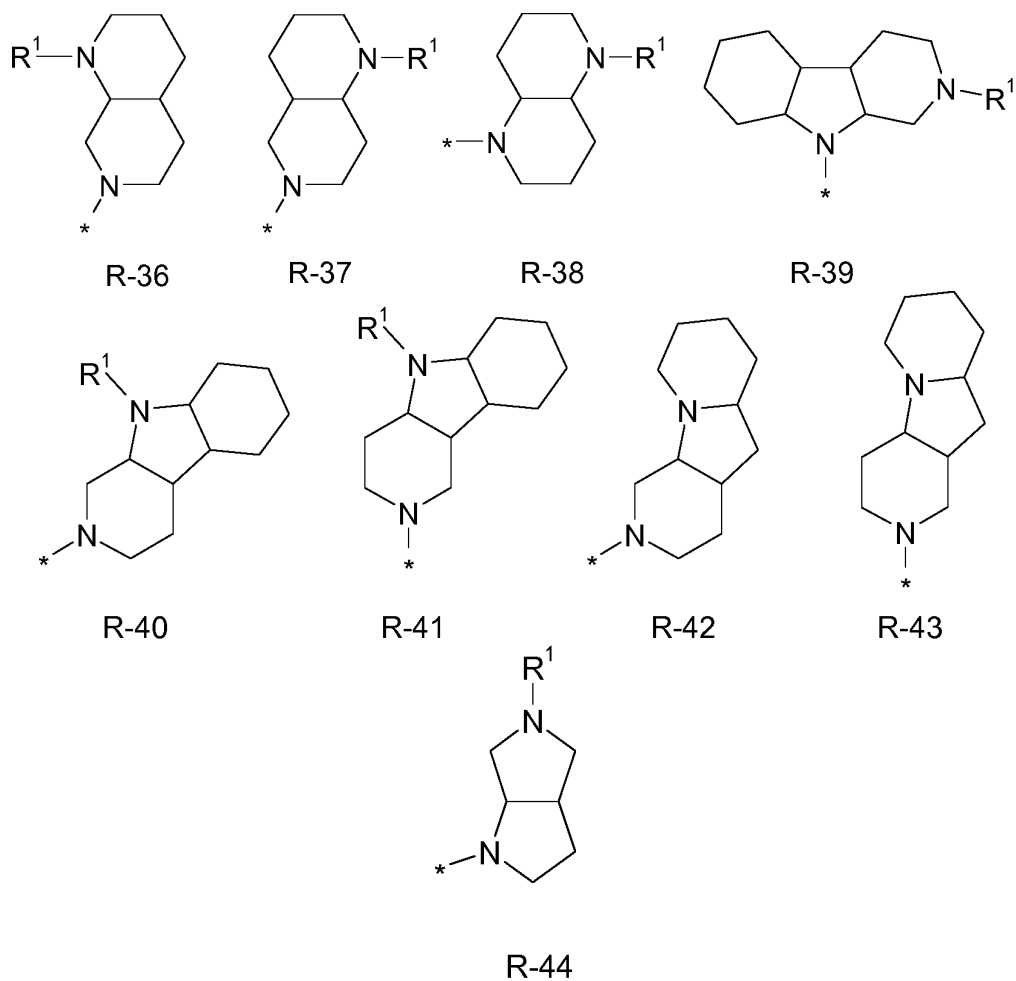
R-7

R-8

R-9

R-10





5 donde R¹ es como se define en la reivindicación 1 y * indica el sitio de unión al radical quinolinilo.

4. Los compuestos como se reivindican en la reivindicación 3, donde el resto R se selecciona de las fórmulas R-1, R-3, R-5, R-6, R-8, R-9, R-10, R-11, R-12, R-13, R-15, R-17, R-21, R-22, R-24, R-25, R-27, R-28, R-29, R-34, R-35, R-36, R-37, R-38 y R44.

10

5. Los compuestos como se reivindican en la reivindicación 3, donde el resto R es el radical R-16.

6. Los compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde X es SO₂.

15 7. Los compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde X es CH₂.

8. Los compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde X es C(O).

20 9. Los compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde X está localizado en la posición 3 del resto quinolinilo.

10. Los compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde X está localizado en la posición 4 del resto quinolinilo.

25 11. Los compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde Ar es fenilo, naftilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazinilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzomorfolinilo o indanilo, donde el radical Ar cíclico está no sustituido o puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x como se define en la reivindicación 1.

30

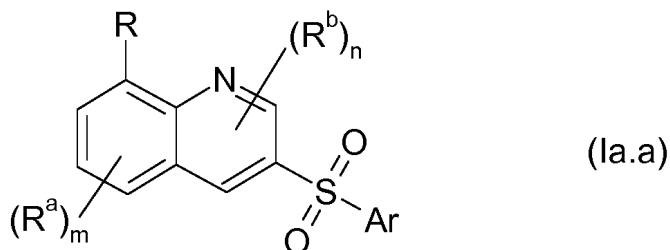
12. Los compuestos como se reivindican en la reivindicación 11, donde Ar es fenilo, el cual está no sustituido o puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x como se define en la reivindicación 1.

13. Los compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R^x se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y un grupo $NR^{x1}R^{x2}$.

14. Los compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde m es 0.

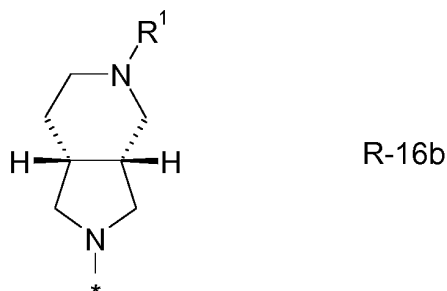
15. Los compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde n es 0.

16. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula la.a



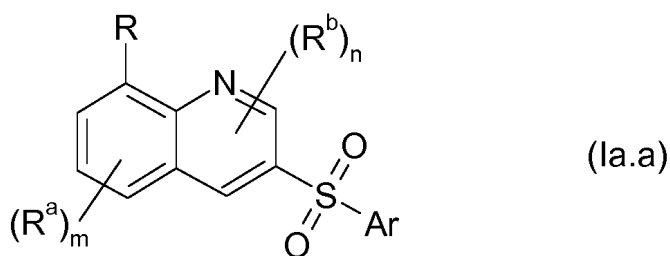
donde m es 0, n es 0 y donde R es un radical R-16 como se define en la reivindicación 3, donde R¹ es hidrógeno.

17. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 16, donde R es un radical de fórmula R-16b,

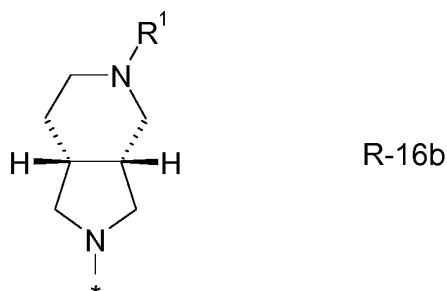


donde R¹ es hidrógeno.

18. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula la.a



donde m es 0, n es 0 y donde R es un radical R-16b



donde R¹ es hidrógeno o metilo

y donde Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-difluorometilfenilo, 4-(oxazol-5-il)fenilo, 3-(oxazol-2-il)fenilo, 3-(oxazol-4-il)fenilo y 3-(oxazol-5-il)fenilo.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada o un N-óxido del mismo, seleccionado del grupo que consiste en 8-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-(fenilsulfonyl)quinolina; 6-(3-(fenilsulfonyl)quinolin-8-il)-3,6-diazabicyclo-[3.2.0]heptan-3-carboxilato de bencilo; 2-(3-(fenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo; 3-(fenilsulfonyl)-8-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,-7H,7aH)-il)quinolina; 3-(3-(fenilsulfonyl)quinolin-8-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de(1R,5S)-terc-butilo; 8-((1S,5S)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-3-(fenilsulfonyl)quinolina; 1-(3-(fenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aS,6aS)-etilo; 5-(3-(4-fluorofenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo; 5-(3-(fenilsulfonyl)quinolin-8-il)octahidro-1,5-naftiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo; 1-(3-(fenilsulfonyl)quinolin-8-il)decahidro-1,5-naftiridina; 2-(3-(4-fluorofenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo; 8-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-3-(fenilsulfonyl)quinolina; 3-(4-fluorofenilsulfonyl)-8-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)quinolina; 3-(4-fluorofenilsulfonyl)-8-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinolina; 5-(3-(3-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo; 8-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)quinolina; 5-(3-(3-(5-(terbutoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo; 8-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilsulfonyl)quinolina; 2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo; 8-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)quinolina; 5-(3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo; 8-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)quinolina; 5-(3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo; 8-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)quinolina; 1-(3-(3-(3-fluorofenilsulfonyl)quinolin-8-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aS,6aS)-etilo; 3-(3-(3-(3-fluorofenilsulfonyl)quinolin-8-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de (1S,5R)-terc-butilo; 3-(3-fluoro-bencensulfonyl)-8-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)quinolina; 3-(3-fluorofenilsulfonyl)-8-(octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)quinolina; 8-[(1S,5S)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-3-(3-fluorofenilsulfonyl)-quinolina; 3-(3-fluorofenilsulfonyl)-8-(octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5-il)-quinolina; 8-(5-bencil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-3-(3-fluorofenilsulfonyl)quinolina; 3-(3-fluoro-bencensulfonyl)-8-(octahidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-il)quinolina; 8-((3aS,6aS)-1-bencilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-(3-fluorofenilsulfonyl)quinolina; 3-(3-fluoro-bencensulfonyl)-8-((3aR,6aS)-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-quinolina; 3-(4-fluorofenilsulfonyl)-8-(octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-quinolina; 3-(4-fluorofenilsulfonyl)-8-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)quinolina; 8-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(fenilsulfonyl)quinolina; 8-(5-metil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-3-(fenilsulfonyl)quinolina; 2-(3-(fenilsulfonyl)quinolin-8-il)dodecahidro-1H-pirido[4,3-b]indol; y 8-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(fenilsulfonyl)quinolina.
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 siendo 3-(3-fluoro-bencensulfonyl)-8-(3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1-il-quinolina o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada o un N-óxido del mismo.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 siendo 8-(1R,SR)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-3-il-3-(3-fluoro-bencensulfonyl)-quinolina o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada o un N-óxido del mismo.
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 siendo 3-(3-fluoro-bencensulfonyl)-8-(3aR,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il-quinolina o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada o un N-óxido del mismo.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 siendo 8-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)quinolina o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada o un N-óxido del mismo.
24. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, opcionalmente junto con al menos un vehículo o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.
25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para el uso como un medicamento.
26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para el uso como un medicamento para el tratamiento de un trastorno médico seleccionado de las enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades de adicción y obesidad.
27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para el uso como un medicamento para el tratamiento de disfunciones cognitivas.