



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 284 011**

(51) Int. Cl.:

C07D 211/54 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04731651 .8**

(86) Fecha de presentación : **07.05.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1641756**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

(54)

Título: **Derivados de 4-arilsulfonilpiperidina para el antagonismo del receptor 5-HT_{2A}.**

(30)

Prioridad: **16.05.2003 GB 0311349**

(73)

Titular/es: **MERCK SHARP & DOHME Ltd.**
Hertford Road
Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, GB

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

(72)

Inventor/es: **Gilligan, Myra;**
Humphries, Alexander, Charles y
Ladduwahetty, Tamara

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

(74)

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 284 011 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

Derivados de 4-arilsulfonilpiperidina para el antagonismo del receptor 5-HT_{2A}.

La presente invención se refiere a una clase de derivados de sulfonilo que actúan sobre los receptores de serotonina (también conocidos como receptores de 5-hidroxitriptamina o 5-HT). Más particularmente, la invención se refiere a derivados 4-arilsulfonilpiperidina que llevan un sustituyente de flúor en la posición 4. Estos compuestos son antagonistas potentes y selectivos del receptor 5-HT_{2A} humano y por tanto son útiles como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de condiciones adversas del sistema nervioso central, que incluyen trastornos del sueño tales como insomnio, trastornos sicóticos tales como esquizofrenia y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad.

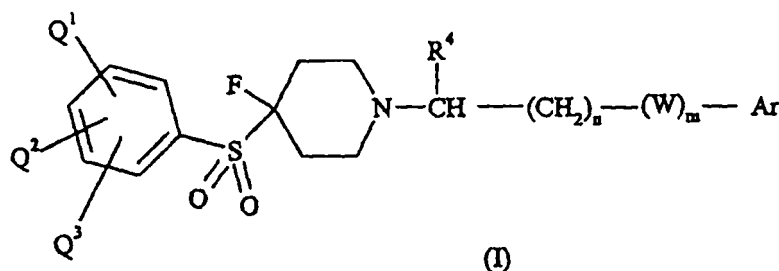
Los compuestos de la invención típicamente muestran una unión más eficaz al receptor 5-HT_{2A} humano que a otros receptores humanos tales como los receptores D₂, 5HT_{2C} e IKr. Por lo tanto se puede esperar que manifiesten menos efectos secundarios que compuestos que no discriminan en su afinidad de unión entre tales receptores. En particular estos compuestos tienen menores efectos sobre los receptores IKr y se produce una separación del efecto deseado de los efectos secundarios tales como efectos cardiacos.

En virtud de su potente actividad antagonista del receptor 5-HT_{2A} humano, los compuestos de la presente invención son eficaces en el tratamiento de afecciones neurológicas que incluyen trastornos del sueño tales como insomnio, trastornos sicóticos tales como esquizofrenia, y también depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, dolor, trastornos alimentarios tales como anorexia nerviosa, y dependencia o toxicidad aguda asociada con agentes narcóticos tales como LSD o MDMA; y además son beneficiosos controlando los síntomas extrapiramidales asociados con la administración de agentes neurolépticos. También pueden ser eficaces en la reducción de la presión intraocular, y también pueden ser eficaces tratando síntomas menopáusicos, en particular sofocos (ver Waldinger *et al.*, *Maturitas*, 2000, **36**, 165-8).

Diversas clases de compuestos que contienen *inter alia* un resto sulfonilo se describen en los documentos WO 00/43362, WO 96/35666, EP-A-0261688, EP-0304888, y las Patentes de EE.UU. 4.218.455 y 4.128.552, DE-A-3901735 y Fletcher *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 492-503. No obstante, ninguna de estas publicaciones describe o sugiere la clase particular de compuesto proporcionado por la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son antagonistas potentes y selectivos del receptor 5-HT_{2A}, que tienen típicamente una afinidad de unión (K_i) al receptor 5-HT_{2A} de 100 nM o menos, típicamente de 50 nM o menos y preferiblemente de 10 nM o menos. Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva de 10 veces, adecuadamente al menos una afinidad selectiva de 20 veces y preferiblemente al menos una afinidad selectiva de 50 veces, por el receptor 5-HT_{2A} en relación al receptor D₂ de la dopamina humana. Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva de 10 veces, adecuadamente al menos una afinidad selectiva de 20 veces y preferiblemente al menos una afinidad selectiva de 50 veces, por el receptor 5-HT_{2A} en relación al IKr. Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva de 10 veces, adecuadamente al menos una afinidad selectiva de 20 veces y preferiblemente al menos una afinidad selectiva de 50 veces, por el receptor 5-HT_{2A} en relación al receptor 5-HT_{2C} humano. Los compuestos preferidos muestran selectividades de al menos 100 veces en relación al receptor 5-HT_{2C} humano.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

Ar es fenilo, benzisotiazol-3-ilo o benzotiofen-3-ilo, cada uno de los cuales lleva grupos sustituyentes R¹, R² y R³;

R¹ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido por hasta 5 átomos de flúor;

R² es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por hasta 5 átomos de flúor o alcoxi C₁₋₄ sustituido por hasta 5 átomos de flúor;

ES 2 284 011 T3

R³ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi;

Q¹ es hidrógeno; flúor; cloro; bromo; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; alcoxi C₁₋₆; alquenoiloxi C₂₋₆; alquinoiloxi C₂₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido por hasta 5 átomos de flúor; nitrilo; COQ⁴ ó CO₂Q⁴ donde Q⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; NQ⁵Q⁶, CONQ⁵Q⁶ ó SO₂NQ⁵Q⁶ donde Q⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y Q⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ ó Q⁵ y Q⁶ se reúnen para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que también puede contener un oxígeno o un átomo anular de nitrógeno adicional, cuyo anillo heterocíclico puede sustituirse opcionalmente por hasta 3 átomos de flúor o por CF₃, metilo, etilo o hidroxilo; hidroxilo; nitro; SOQ⁷ ó SO₂Q⁷ donde Q⁷ es alquilo C₁₋₄; NQ⁸COQ⁹, NQ⁸CO₂Q⁹ ó NQ⁸SO₂Q⁹ donde Q⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y Q⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o se reúne con Q⁸ para formar un anillo de 5-7 miembros, un anillo heteroaromático de 5 átomos anulares, 1, 2, 3 ó 4 de los cuales pueden ser átomos de nitrógeno ó 1 ó 2 de los cuales son átomos de nitrógeno y 1 de los cuales es un átomo de oxígeno o azufre ó 1 de los cuales es un átomo de oxígeno o azufre, cuyo anillo heteroaromático puede sustituirse opcionalmente por metilo, etilo o hidroxilo; o un anillo heteroaromático de 6 átomos anulares que contiene 1 ó 2 átomos anulares de nitrógeno o un grupo fenilo sustituyéndose cualquiera de ellos opcionalmente por 1 ó 2 átomos de flúor o cloro o por grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o trifluorometilo;

Q² es hidrógeno, flúor, cloro, nitrilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por hasta 5 átomos de flúor, o alcoxi C₁₋₄ sustituido por hasta 5 átomos de flúor;

Q³ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi;

ó Q² y Q³ se reúnen para formar el residuo de un anillo carbocíclico de 5, 6 ó 7 miembros;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2; y

W es CH₂, CHF, CH(OH) ó CO.

En un subconjunto de los compuestos de la fórmula I, R⁴ es H, m es 1, n es 0, W es CH₂, Ar es fenilo que lleva los grupos sustituyentes R¹, R² y R³, y los anillos heterocíclicos representados por NQ⁵Q⁶ se sustituyen opcionalmente por metilo, etilo o hidroxilo.

Los grupos alquilo C₁₋₆ adecuados pueden ser lineales o ramificados. Por lo tanto tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, secbutilo, y grupos pentilo y hexilo lineales y ramificados.

Los grupos alquilo C₁₋₆ favorecidos incluyen metilo, etilo, n-propilo, y similares.

Un grupo alquilo C₁₋₆ preferido es el grupo metilo.

Los grupos alqueno y alquino adecuados y favorecidos son análogos a los grupos alquilo adecuados y favorecidos.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₆" usada aquí se refiere a sistemas anulares hidrocarbonados monocíclicos no aromáticos que comprenden de 3 a 6 átomos de anulares. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Para uso en medicina, los compuestos de la fórmula I pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, no obstante, ser útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula I o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición ácida que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución de los compuestos de acuerdo con la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. De manera alternativa, cuando el compuesto de la invención lleva un resto ácido, el compuesto de la fórmula I puede aparecer como un zwitterión, o se puede formar una sal farmacéuticamente aceptable mediante neutralización de dicho resto ácido con una base adecuada. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables así formadas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o potasio; sales de amonio; sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio o magnesio; y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, tales como sales de amina (que incluyen sales de piridina) y sales de amonio cuaternario. Los compuestos de la fórmula I están típicamente en forma de la base libre, la sal de hidrocloreuro o la sal de metanosulfonato.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención tienen uno o más centros asimétricos, pueden aparecer en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden también aparecer como diastereoisómeros. Se debe sobrentender que tales isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción se engloban dentro del alcance de la presente invención.

ES 2 284 011 T3

En los compuestos de la fórmula I, R^4 representa H o alquilo C_{1-4} (tal como metilo, etilo o propilo), preferiblemente H o metilo, y más preferiblemente H.

n representa 0, 1 ó 2, preferiblemente 0 ó 1, y más preferiblemente 0.

m representa 0 ó 1, típicamente 1 excepto cuando Ar representa un residuo benzisotiazol o benztiofeno, en cuyo caso n y m son preferiblemente los dos 0.

W representa CH_2 , CHF, $CH(OH)$ ó CO, preferiblemente CH_2 , CHF ó CO. En una forma de realización particular, m=1, W representa CH_2 , n=0 y R^4 es H.

Q^1 se localiza preferiblemente en para respecto al grupo SO_2 . Las identidades preferidas para Q^1 incluyen H, F, Cl, Br, CN, carboxamida, heteroarilo de 5 miembros y NQ^5Q^6 donde Q^5 y Q^6 preferiblemente completan un anillo heterocíclico como se define previamente. Los ejemplos de anillos heteroarilo de 5 miembros representados por Q^1 incluyen pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol y tiazol. Tales anillos pueden unirse mediante carbono o de manera alternativa, en el caso de pirrol, pirazol, imidazol, triazol y tetrazol, mediante nitrógeno. Los ejemplos de grupos heterocíclicos representados por NQ^5Q^6 incluyen acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo y 4,4-difluoropiperidin-1-ilo.

Q^2 preferiblemente es H, F, Cl, CF_3 , metilo o metoxi, especialmente H, F ó Cl, y más preferiblemente es H ó F.

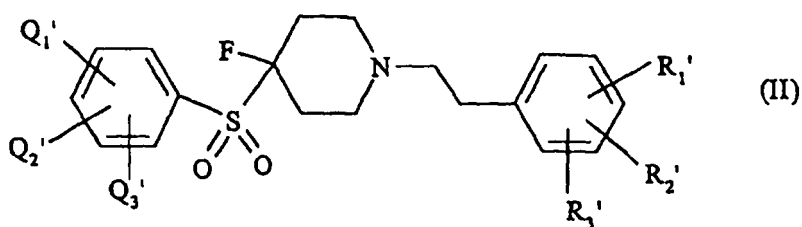
Q^3 preferiblemente es H ó F, más preferiblemente H.

R^1 se une preferiblemente en la posición 4 cuando Ar representa un residuo fenilo. Las identidades preferidas para R^1 incluyen H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} (tal como metilo), metoxi y CF_3 , en particular H, F, metilo y CF_3 .

R^2 se une preferiblemente en la posición 2 cuando Ar representa un residuo fenilo. Las identidades preferidas para R^2 incluyen H, F, Cl, alquilo C_{1-4} (tal como metilo), y CF_3 , en particular H, F, metilo y CF_3 .

R^3 preferiblemente es H ó F, más preferiblemente H.

Ciertos compuestos favorecidos de la invención incluyen aquellos de la fórmula (II):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que:

R^1 , es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi;

R^2 , es hidrógeno, flúor o cloro;

R^3 , es hidrógeno o flúor;

Q^1 , es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, carboxamida, nitrilo, ó 1,2,3-triazolilo;

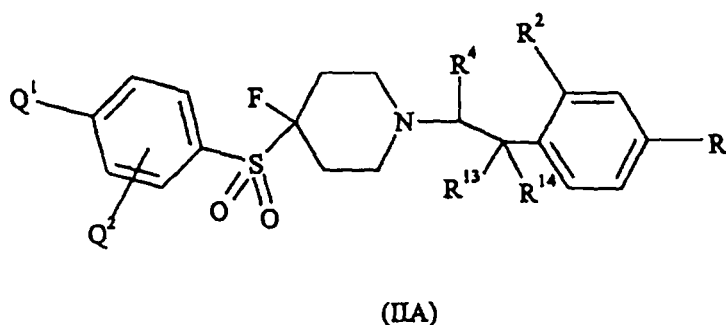
Q^2 , es hidrógeno, flúor o cloro;

Q^3 , es hidrógeno o flúor.

En ciertos compuestos preferidos de la fórmula (II), R^1 , es hidrógeno o flúor, R^2 , es hidrógeno o flúor y R^3 , es hidrógeno.

En ciertos compuestos preferidos de la fórmula (II), Q^1 , está en la posición 4 y es hidrógeno, flúor, carboxamida, nitrilo o 1,2,3-triazolilo, Q^2 , es hidrógeno o flúor y Q^3 , es hidrógeno.

Un subconjunto preferido de los compuestos de la invención comprende los compuestos de la fórmula IIA:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que R^{13} representa H y R^{14} representa H, F ó OH, ó R^{13} y R^{14} representan juntos ceto;

y Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 y R^4 tienen los mismos significados e identidades preferidas que antes.

En esta forma de realización, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente muy adecuadamente entre H y F.

En esta forma de realización, Q^2 preferiblemente es H ó F.

En esta forma de realización, las identidades preferidas para Q^1 incluyen H, F, Cl, Br, CN, CONH_2 , morfolin-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirrol-1-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo y 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo.

Los compuestos específicos de esta invención incluyen aquellos compuestos ejemplificados de aquí en adelante y sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención tienen una actividad como antagonistas del receptor 5-HT_{2A} humano y por lo tanto encuentran uso en el tratamiento o prevención de trastornos mediados por la actividad del receptor 5-HT_{2A} .

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se encuentran preferiblemente en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles o suspensiones, atomizadores aerosoles o líquido medidos, gotas, ampollas, parches transdérmicos, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflado. El ingrediente activo principal se mezcla típicamente con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales de comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato magnésico y fosfato dicálcico, o gomas, agentes dispersivos, agentes suspensivos o tensioactivos tales como monoleato de sorbitan y polietilén glicol, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación homogénea que contiene un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Al referir estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa de manera equitativa por la composición para que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Después se subdivide esta composición de preformulación en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitarias típicas contienen de 1 a 100 mg, por ejemplo, 1, 2, 5, 10, 25, 50 ó 100 mg, del ingrediente activo. Los comprimidos o pastillas de la nueva composición se pueden recubrir o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o pastilla puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir a desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se puede usar una diversidad de materiales para tales capas entéricas o revestimientos, tales como materiales que incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como laca, cetil alcohol y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, cápsulas rellenas de líquido o gel, jarabes con sabores adecuados, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo o aceite de coco, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes disper-

sivos o suspensivos adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, poli(etilenglicol), poli(vinilpirrolidona) o gelatina.

La presente invención proporciona además un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano. El tratamiento es preferiblemente para una afección mediada por la actividad del receptor 5-HT_{2A}.

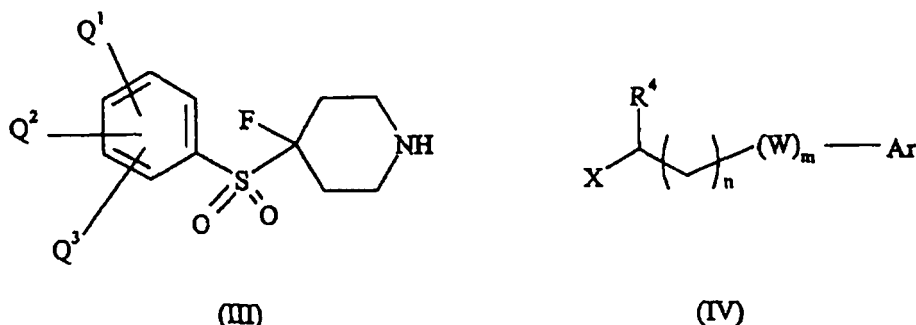
La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección mediada por la actividad del receptor 5-HT_{2A}. También se describe un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufra de o propenso a una afección mediada por la actividad del receptor 5-HT_{2A} que comprende administrar a ese paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la invención, la afección mediada por la actividad del receptor 5-HT_{2A} es trastorno del sueño, en particular insomnio. En un aspecto adicional de la invención, la afección mediada por la actividad del receptor 5-HT_{2A} se selecciona entre trastornos sicóticos (tales como esquizofrenia), depresión, ansiedad, trastorno del pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, dolor, trastornos alimentarios (tales como anorexia nerviosa), dependencia o toxicidad aguda asociada con agentes narcóticos tales como LSD o MDMA; y sofocos asociados con la menopausia.

En el tratamiento aquí previsto, por ejemplo, de insomnio o esquizofrenia, un nivel de dosificación adecuado es aproximadamente de 0,01 a 250 mg/kg por día, preferiblemente aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg por día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día pero preferiblemente una vez al día, por ejemplo antes de acostarse.

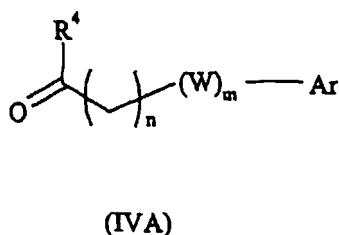
Si se desea, los compuestos de acuerdo con esta invención se pueden coadministrar con otro inductor del sueño o medicamento anti-esquizofrénico o ansiolítico. Tal coadministración puede ser deseable cuando un paciente ya está establecido en régimen de tratamiento de inducción del sueño o anti-esquizofrénico o ansiolítico que involucra a otros medicamentos convencionales.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de las fórmulas (III) y (IV):



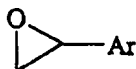
en la que X es un grupo saliente (especialmente haluro, tal como Br) y todas las demás variables tienen los mismos significados que antes. La reacción tiene lugar bajo condiciones de reacción convencionales para la alquilación, por ejemplo, usando un disolvente tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo a una temperatura tal como 80°C a 90°C en presencia de una base tal como K₂CO₃, AgO ó CsCO₃. Se puede emplear una cantidad catalítica de NaI de la manera convencional.

De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (III) se pueden alquilar reductoramente con compuestos de la fórmula (IVA):



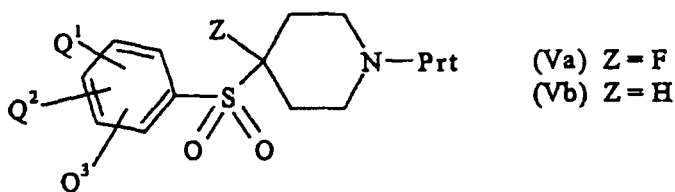
en la que Ar, m, n, W y R⁴ son como se han definido previamente (pero W es preferiblemente CH₂). La reacción tiene lugar en etanol en presencia de borohidruro sódico y tetraisopropóxido de titanio.

Los compuestos de la fórmula (III) se pueden hacer reaccionar de manera alternativa con epóxidos (IVB):



(IVB)

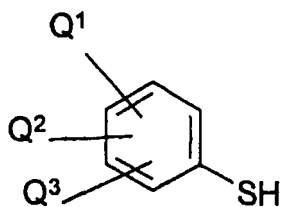
en la que Ar es como se define previamente para proporcionar compuestos de la fórmula (I) en la que R^4 es H, n es =, m es 1 y W es CH(OH). El compuesto de la fórmula (III) se puede generar *in situ* mediante eliminación de un grupo protector de un compuesto de la fórmula (Va):



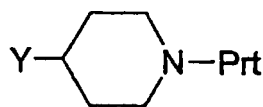
en la que Prt es un grupo protector, por ejemplo un grupo t-butoxicarbonilo que puede eliminarse mediante tratamiento con ácido trifluoroacético o HCl/etanol.

Los compuestos de la fórmula (Va) se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula (Vb) mediante reacción con una base fuerte tal como nBuLi y un agente fluorante tal como $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$. Esta reacción tendrá lugar normalmente en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura de -78°C a 25°C .

Los compuestos (Vb) se pueden obtener mediante reacción de un tiol de fórmula (VI) con una piperidina de fórmula (VII) y oxidación del tioéter resultante:



(VI)



(VII)

en las que Y es un grupo saliente (preferiblemente mesilato o un éster de sulfonato similar) y todas las demás variables son como se han definido previamente. la formación del tioéter tiene lugar en acetonitrilo refluente en presencia de una base tal como K_2CO_3 y la oxidación se puede efectuar mediante medios convencionales (por ejemplo, usando ácido m-cloroperoxibenzoico o mediante reflujo con oxone y alúmina húmeda en cloroformo). Se proporcionan detalles de estos procedimientos en el documento WO 00/43362 y en *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 492-503.

Si se desea, la oxidación antes mencionada puede llevarse a cabo en dos etapas por medio del correspondiente intermediario sulfóxido (por ejemplo, usando el procedimiento de oxone a temperatura ambiente como primer paso). El sulfóxido se puede fluorar en la posición 4 del anillo de piperidina mediante tratamiento con un agente fluorante tal como trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) (típicamente en presencia de trifluoruro de antimonio en un disolvente inerte tal como diclorometano a temperatura ambiente). El tratamiento del compuesto resultante con un agente oxidante tal como ácido metacloroperbenzoico (por ejemplo en un disolvente inerte tal como diclorometano a temperatura ambiente) proporciona luego compuestos (Va).

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden prepararse mediante la fluoración del compuesto correspondiente que posee un átomo de hidrógeno en lugar del átomo de flúor del compuesto de la fórmula (I). Esto puede efectuarse usando un agente fluorante tal como $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$ y una base fuerte tal como NaHMDS de -78°C a 25°C en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano.

Cuando no estén disponibles comercialmente, los materiales iniciadores de las fórmulas VI y VII se pueden preparar mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos acompañantes, o mediante procedimientos estándar bien conocidos a partir de la técnica.

Se apreciará que cualquier compuesto de la fórmula I inicialmente obtenido a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando sea apropiado, elaborarse subsiguientemente dentro de otro compuesto deseado de la fórmula I usando técnicas conocidas de la técnica. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I obtenido inicialmente en el que Q¹ representa bromo puede convertirse en el correspondiente compuesto de la fórmula I en el que Q¹ representa ciano mediante tratamiento con cianuro de cobre(I) en presencia de 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), o con cianuro de cinc en presencia de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0). El compuesto resultante de la fórmula I en la que Q¹ representa ciano obtenido de este modo puede a su vez convertirse en el compuesto correspondiente de la fórmula I en la que Q¹ representa carboxamido calentando en ácido mineral, por ejemplo ácido sulfúrico al 85% a 100°C, o mediante tratamiento con trimetilsilanolato potásico, típicamente en tetrahidrofurano en reflujo. De manera alternativa, un compuesto de la fórmula I inicialmente obtenido en la que Q¹ representa bromo puede convertirse directamente en el compuesto correspondiente de la fórmula I en la que Q¹ representa carboxamido calentando bajo una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de 1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano, diisopropilamina, acetato de paladio(II) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano. Cuando, por ejemplo, en los compuestos de la fórmula I Q¹ representa un resto heterocíclico unido a N opcionalmente sustituido, por ejemplo imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o azetidín-1-ilo, estos compuestos se pueden preparar tratando el compuesto correspondiente de la fórmula I en la que Q¹ representa flúor con el heterociclo-N opcionalmente sustituido, típicamente calentando en DMSO. Cuando, por ejemplo, en los compuestos de la fórmula I Q¹ representa un anillo heteroaromático de cinco miembros unido a C opcionalmente sustituido, por ejemplo 2-metiltetrazol-5-ilo o 1-metil-1,2,4-triazol-5-ilo, estos compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto correspondiente de la fórmula I en la que Q¹ representa bromo con un derivado tributilestanilo del compuesto heteroaromático apropiado, por ejemplo 2-metil-5-tributilestaniltetrazol o 1-metil-5-tributilestanil-1,2,4-triazol, en presencia de un catalizador metálico de transición tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), típicamente calentando en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida.

De forma similar, se pueden reducir compuestos en los que W es CO para proporcionar los compuestos correspondientes en los que W es CH(OH). Estos a su vez se pueden tratar con DAST para proporcionar compuestos en los que W es CHF.

Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos en uso de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos se pueden descomponer, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar tales como HPLC preparativa, o la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido di-*p*-toluoil-D-tartárico y/o ácido di-*p*-toluoil-L-tartárico, seguido de cristalización fraccionaria y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden descomponer mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una siguiente etapa conveniente usando procedimientos conocidos a partir de la técnica. Se probó la unión de los compuestos al receptor 5-HT_{2A} y a otros receptores tales como 5-HT_{2C} y Ikr usando la metodología descrita en Fletcher *et al*, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 492-503.

Ejemplo 1

4-(4-Bromofenilsulfonil)-1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidina

A una suspensión de alúmina húmeda (10% de agua, 13 g) en cloroformo (60 ml) se le añadió, N-BOC 4-(4-bromofeniltio)piperidina preparada de acuerdo con Fletcher, S. R. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2002, **45**, 492-503), seguido de Oxone[®] (24 g). Se agitó la reacción durante 3 horas, se filtró y se cromatografió sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 50% para obtener N-BOC 4-(4-bromofenilsulfonil)piperidina (3,5 g, 69%): δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,44 (9H, s), 1,55-1,8 (4H, m), 2,6-2,75 (3H, m), 4,25 (2H, m), 7,47 (2H, d), 7,67 (2H, d).

Se disolvió la N-BOC 4-(4-bromofenilsulfonil)piperidina (3,17 g, 8,5 mmol) en diclorometano (50 ml) y se añadió tricloruro de antimonio (194 mg, 0,85 mmol), seguido de trifluoruro de dietilaminosulfuro (2,8 ml, 0,022 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, después se enfrió con solución de bicarbonato sódico saturado, frío y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió a una solución de mCPBA (50-55%; 7,3 g, 0,021 mol) en diclorometano (30 ml), que previamente se había secado sobre MgSO₄ y se filtró. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas, después se enfrió con metabisulfito sódico saturado. El producto se extrajo en diclorometano, y la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico saturado y salmuera. Tras secar sobre MgSO₄, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cromatografió sobre sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano al 10% para obtener N-BOC 4-(4-bromofenilsulfonil)-4-fluoropiperidina como un sólido blanco (2,3 g, 70%): δ_H (360 MHz, CDCl₃) 1,46 (9H, s), 1,9 (2H, m), 2,02-2,3 (2H, m), 2,9 (2H, m), 4,2 (2H, m), 7,8 (4H, dd).

ES 2 284 011 T3

Se disolvió la N-BOC 4-(4-bromofenilsulfonyl)-4-fluoropiperidina (2,3 g, 5,5 mmol) en HCl 6N (30 ml) y se añadió etanol hasta que la solución turbia se volvió clara (aprox. 20 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta -85°C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó el etanol y la solución ácida se volvió básica mediante la adición de NaOH 5 N. El producto se extrajo en EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se obtuvo hidrogenocloruro de 4-(4-bromofenilsulfonyl)-4-fluoropiperidina como un sólido blanco tras la evaporación del disolvente al vacío (1,4 g, 80%): δ_H (360 MHz, CDCl₃) 1,84 (2H, dt), 2,04-2,22 (2H, m), 2,82 (2H, dt), 3,09 (2H, dt), 7,75 (4H, m). m/z (ES⁺) 322.324 (M+1).

Se disolvió el hidrogenocloruro de 4-(4-bromofenilsulfonyl)-4-fluoropiperidina (1,4 g, 4 mmol) en acetonitrilo y se añadió carbonato potásico (1,4 g, 0,01 mol), seguido de bromuro de 2,4-difluorofenilo (preparado como se describe en el documento WO 00/43362, 1,3 g, 6 mmol). La reacción se calentó en reflujo durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano al 30% para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,950 g, 51%): δ_H (360 MHz, CDCl₃) 1,86 (2H, t), 2,22-2,39 (4H, m), 2,57 (2H, t), 2,76 (2H, t), 2,93 (2H, m), 6,76 (2H, m), 7,13 (1H, m), 7,74 (4H, m). m/z (ES⁺) 462.464 (M+1).

Ejemplo 2

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina

Procedimiento 1

Se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (1,0 M en THF; 0,3 ml, 0,3 mmol) gota a gota a una solución agitada de 1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina (95,8 mg, 0,25 mmol) (preparada de acuerdo con Fletcher, S. R. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2002, **45**, 492-503) en THF (0,5 ml) a -78°C. La solución se calentó hasta 0°C, se agitó durante 5 minutos, después se volvió a enfriar hasta -78°C. Se añadió una solución de N-fluorobis(fenilsulfonyl)amina (80,8 mg, 0,38 mmol) en THF (0,25 ml) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, después se agitó durante 15 minutos. La reacción se enfrió mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (1 ml), luego se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/isohexano al 30%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg): δ_H (500 MHz, DMSO) 1,79-1,83 (2H, m), 2,20-2,19 (4H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 2,73-2,76 (2H, m), 2,95-2,97 (2H, m), 7,00-7,04 (1H, m), 7,14-7,19 (1H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 7,96-7,99 (2H, m). m/z (ES⁺) 402 (100%, [MH⁺]).

Procedimiento 2

Se añadió n-Butillitio (1,6 M en isohexanos); 13 ml, 20,8 mmol) gota a gota a una solución agitada de N-BOC 4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina (6 g, 17,4 mmol) en THF (70 ml) a -78°C. Después de 1 hora, se añadió una solución de N-fluorobis(fenilsulfonyl)amina (6,04 mg, 19 mmol) en THF (17 ml) gota a gota y se llevó la mezcla a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, después se enfrió mediante adición de agua (1 ml) y se dividió entre NH₄Cl acuoso saturado (80 ml) y EtOAc (80 ml). La fracción orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/isohexano al 20%) dio lugar a N-BOC 4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina como un sólido de color hueso (4,8 g): δ_H (360 MHz, CDCl₃) 1,46 (9H, s), 1,80-1,95 (2H, m), 2,05-2,30 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 4,12-4,22 (2H, m), 7,28 (2H, t, J 8,5 Hz), 7,93-7,96 (2H, m). m/z (ES⁺) 261 [(M-BOC)H⁺].

Se suspendió N-BOC 4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina (2,5 g, 5,5 mmol) en una mezcla de EtOH (50 ml) y HCl 6 N (25 ml) y se calentó la mezcla hasta 80°C hasta que tuvo lugar la disolución. Después se concentró la disolución al vacío y se lavó el residuo resultante con una mezcla 10:1 de Et₂O y EtOAc (50 ml) para producir hidrógeno cloruro de 4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina como un sólido blanco.

El hidrógeno cloruro de 4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina se alquiló con bromuro de difluorofenilo como se describe en el Ejemplo 1 y se recristalizó a partir de EtOAc/isohexano al 50% para producir el compuesto del título, consistente analíticamente con los datos previos.

Ejemplo 3

4-({1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidin-4-il}sulfonyl)benzonitrilo

Procedimiento 1

Se disolvió 4-(4-Bromofenilsulfonyl)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidina (0,350 g, 0,758 mmol) en DMF anhidro (10 ml) y se añadió cianuro de cinc (0,090 g, 0,758 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (100 mg). Se calentó la reacción hasta 85°C durante 2 horas. Se añadieron otros 100 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) seguido de otros 100 mg después de media hora. Después se añadieron otros 100 mg de catalizador de paladio y la reacción se calentó a 95°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, se recogió la capa orgánica y se lavó con agua (x 3) y salmuera, luego se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo

ES 2 284 011 T3

con EtOAc/isohehexano al 10-25% para obtener un sólido que se recrystalizó a partir de EtOAc/isohehexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,153 g): δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,87 (2H, m), 2,33 (4H, m), 2,58 (2H, m), 2,76 (2H, m), 2,94 (2H, m), 6,78 (2H, m), 7,13 (1H, m), 7,88 (2H, d), 8,04 (2H, d).

Procedimiento 2

Se combinó 1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonil)piperidina (25 mg, 0,062 mmol), cianuro sódico (20 mg, 0,41 mmol) y DMSO (0,5 ml) y se calentaron hasta 120°C durante 18 horas. Durante el enfriamiento, se añadió agua (5 ml) y el precipitado resultante se aisló mediante filtración. El residuo se lavó con agua (10 ml) y se secó mediante una corriente continua de aire para dar lugar al producto del título (10 mg), consistente analíticamente con los datos previos.

Procedimiento 3

Se combinó N-BOC 4-(4-Bromofenilsulfonil)piperidina (25 g, 62 mmol) (preparada de acuerdo con Fletcher, S. R. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2002, **45**, 492-503, cianuro de cinc (8,73 g, 74 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (3,58 g, 3,1 mmol) en N-metilpiperidina (250 ml) y se calentó la mezcla a 160°C durante 30 minutos. Durante el enfriamiento, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (250 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml). La fracción orgánica se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y concentró al vacío hasta aproximadamente 100 ml, a cuyo punto de precipitación comenzó a ocurrir. Se añadió Et_2O (500 ml) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con Et_2O adicional (200 ml) y se secó en un horno de vacío para producir N-BOC-4-(piperidin-4-ilsulfonil)benzonitrilo (9,9 g). δ_H (500 MHz, DMSO) 1,30-1,40 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,80-1,85 (2H, m), 2,65-2,79 (2H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 8,04 (2H, d, J 8,5 Hz), 8,17 (2H, d, J 8,5 Hz).

Se añadió n-Butillitio (1,6 M en isohehexanos; 18,3 ml, 29 mmol) a una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5,4 ml, 32 mmol) en THF (50 ml) a -78°C seguido, tras 5 minutos, por una solución de N-BOC-4-(piperidin-4-ilsulfonil)benzonitrilo (9,9 g, 29,3 mmol) en THF (100 ml). La solución se calentó hasta -10°C y se agitó durante 90 minutos antes de la adición de una solución de N-fluorobis(fenilsulfonil)amina (10,1 g, 32 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, después se dividió entre EtOAc (150 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (150 ml). La fracción orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/isohehexano al 20%) para producir N-BOC 4-(4-fluoropiperidin-4-ilsulfonil)benzonitrilo (6 g): δ_H (500 MHz, DMSO) 1,41 (9H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 1,96-1,11 (2H, m), 2,82-2,93 (2H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 8,09 (2H, d, J 8,2 Hz), 8,22 (2H, d, J 8,5 Hz).

El N-BOC 4-(4-fluoropiperidin-4-ilsulfonil)benzonitrilo se desprotegió y alquiló mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 2 y 1 respectivamente para producir el compuesto del título, consistente analíticamente con los datos previos.

Ejemplo 4

4-({1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidin-4-il}sulfonil)benzamida

Se añadió consecutivamente agua (0,5 ml), K_2CO_3 (9 mg, 0,065 mmol) y peróxido de hidrógeno acuoso (aproximadamente al 50%, 0,05 ml, aproximadamente 0,7mmol) a una solución agitada vigorosamente de 4-({1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidin-4-il}sulfonil)benzonitrilo (53 mg, 0,13 mmol) en DMSO (1 ml). Tras 30 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (20 ml) y salmuera (20 ml) y la fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, EtOH/EtOAc al 10%) dio lugar al producto del título como un sólido blanco (8 mg): δ_H (500 MHz, DMSO) 1,75-1,85 (2H, m), 2,02-2,20 (4H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 2,70-2,78 (2H, m), 2,91-2,99 (2H, m), 6,98-7,02 (1H, m), 7,11-7,18 (1H, m), 7,31-7,41 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,97 (2H, d, J 8,4 Hz), 8,13 (2H, d, J 8,3 Hz), 8,25 (1H, s). m/z (ES^+) 427 $[MH]^+$.

Ejemplo 5

4-({4-Fluoro-1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}sulfonil)benzamida

Se calentó una solución de N-BOC 4-(4-fluoropiperidin-4-ilsulfonil)benzonitrilo (1 g, 2,7 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (346 mg, 2,7 mmol) en tolueno (12 ml) hasta reflujo durante 2 horas. Durante el enfriamiento, la mezcla de reacción se dividió entre NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml) y se extrajo la fracción acuosa con EtOAc adicional (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/isohehexano al 30-80%) para producir N-BOC 4-(4-fluoropiperidin-4-ilsulfonil)benzamida (350 mg): δ_H (500 MHz, DMSO) 1,47 (9H, s), 1,82-1,94 (2H, m), 2,12-2,28 (2H, m), 2,89-2,99 (2H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 6,18-6,28 (1H, m), 6,02 (4H, s).

La N-BOC 4-(4-fluoropiperidin-4-ilsulfonil)benzamida se desprotegió y alquiló mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 2 y 1 respectivamente para producir el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO) 1,78-1,83 (2H, m), 2,05-2,20 (4H, m), 2,53-2,56 (2H, m), 2,74-2,77 (2H, m), 2,96-2,97 (2H, m), 7,10-7,14 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,97 (2H, d, J 8,3 Hz), 8,12-8,14 (2H, m), 8,25 (1H, s). m/z (ES^+) 409 $[MH]^+$.

ES 2 284 011 T3

Los siguientes compuestos (*Ejemplos 6-22*) se prepararon usando procedimientos análogos a los Ejemplos 1-5:

4-Fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidina m/z (ES⁺) 384 [MH]⁺.

4-Fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonil)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidina m/z (ES⁺) 384 [MH]⁺.

4-Fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonil)-1-(2-feniletil)piperidina m/z (ES⁺) 366 [MH]⁺.

4-({4-Fluoro-1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}sulfonil)benzonitrilo m/z (ES⁺) 391 [MH]⁺.

4-({4-Fluoro-1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}sulfonil)benzonitrilo m/z (ES⁺) 391 [MH]⁺.

4-({4-Fluoro-1-(2-feniletil)piperidin-4-il}sulfonil)benzonitrilo m/z (ES⁺) 373 [MH]⁺.

4-({4-Fluoro-1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}sulfonil)benzamida m/z (ES⁺) 409 [MH]⁺.

4-({4-Fluoro-1-(2-feniletil)piperidin-4-il}sulfonil)benzamida m/z (ES⁺) 391 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-(fenilsulfonil)piperidina m/z (ES⁺) 384 [MH]⁺.

4-Fluoro-1-(2-(2-fluorofenil)etil)-4-[fenilsulfonil]piperidina m/z (ES⁺) 366 [MH]⁺.

4-Fluoro-1-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-(fenilsulfonil)piperidina m/z (ES⁺) 366 [MH]⁺.

4-Fluoro-1-(2-feniletil)-4-(fenilsulfonil)piperidina m/z (ES⁺) 348 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-(2-fluorofenilsulfonil)piperidina m/z (ES⁺) 402 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-(3-fluorofenilsulfonil)piperidina m/z (ES⁺) 402 [MH]⁺.

4-(4-Clorofenilsulfonil)-1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidina m/z (ES⁺) 419 [MH]⁺.

4-({4-Fluoro-1-[(6-fluoro-1,2-benzisotiazol-3-il)metil]piperidin-4-il}sulfonil)benzonitrilo m/z (ES⁺) 434 [MH]⁺.

6-Fluoro-3-({4-fluoro-4-[(4-fluorofenil)sulfonil]piperidin-1-il}metil)-1,2-benzisotiazol m/z (ES⁺) 427 [MH]⁺.

Ejemplo 23

4-[4-({1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidin-4-il}sulfonil)fenil]morfolina

Se disolvió 4-(4-Bromofenilsulfonil)-1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidina (25 mg, 0,054 mmol) en tolueno anhidro (1,5 ml). Se añadió morfolina (0,01 ml, 0,108 mmol) y *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (2,7 mg; 5% mol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió acetato de paladio (1,1 mg; 2% mol) y carbonato de cesio (26 mg, 0,082 mmol). La reacción se calentó hasta 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y agua y la capa orgánica se recogió y lavó con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 70% para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg): δ_H (400 MHz, DMSO) 1,75 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,09 (2H, m), 2,71 (2H, m), 2,92 (2H, m), 3,34 (4H, m), 3,72 (4H, m), 6,97 (1H, m), 7,08 (3H, m), 7,35 (1H, m), 7,61 (2H, m). m/z (ES⁺) 469 [MH]⁺.

Ejemplo 24

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-[4-(pirrolidin-1-il)fenilsulfonil]piperidina

Se disolvió 4-(4-Fluorofenilsulfonil)-1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidina (100 mg, 2,44 mmol) en DMSO (5 ml). Se añadió pirrolidina (0,61 ml, 7,32 mmol) y la solución resultante se calentó hasta 150°C en un reactor de microondas durante 10 minutos. Durante el enfriamiento, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco que no requiere purificación (102 mg): δ_H (400 MHz, DMSO) 1,75 (2H, m) 2,0 (4H, m) 2,1 (2H, m) 2,5 (2H, m) 2,7 (2H, m) 2,95 (2H, m) 3,35 (4H, m) 6,7 (2H, d) 7,0 (1H, m) 7,15 (1H, m) 7,4 (1H, m) 7,6 (2H, d). m/z (ES⁺) 453 [MH]⁺.

Los siguientes compuestos (*Ejemplos 25-31*) se prepararon usando procedimientos análogos a los Ejemplos 23-24:

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-[4-(piperidin-1-il)fenilsulfonil]piperidina m/z (ES⁺) 467 [MH]⁺.

ES 2 284 011 T3

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-{4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]fenilsulfonil}piperidina m/z (ES⁺) 535 [MH]⁺.

4-[4-(Azetidín-1-il)fenilsulfonil]-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidina m/z (ES⁺) 439 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenilsulfonil]-4-fluoropiperidina m/z (ES⁺) 503 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-[4-([1,2,3]triazol-1-il)fenilsulfonil]piperidina m/z (ES⁺) 451 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-[4-(pirrol-1-il)fenilsulfonil]piperidina m/z (ES⁺) 449 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-[4-(pirazol-1-il)fenilsulfonil]piperidina m/z (ES⁺) 450 [MH]⁺.

Los siguientes compuestos (*Ejemplos 32-35*) se prepararon a partir de 4-(3,4-difluorofenilsulfonil)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidina mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 24:

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-{[3-fluoro-4-(pirazol-1-il)fenil]sulfonil}piperidina m/z (ES⁺) 468 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-{[3-fluoro-4-(imidazol-1-il)fenil]sulfonil}piperidina m/z (ES⁺) 468 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-{[3-fluoro-4-(1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil}piperidina m/z (ES⁺) 469 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-{[3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]sulfonil}piperidina m/z (ES⁺) 469 [MH]⁺.

Ejemplo 36

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-[1,3-oxazol-2-il]fenilsulfonil]piperidina

Se disolvió 4-(4-Bromofenilsulfonil)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidina (50 mg, 0,108 mmol) y 2-(tributylestanil)oxazol (0,04 ml, 0,119 mmol) en THF anhidro (0,25 ml) y la solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (3,8 mg, 5% mol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 72 horas, después se dividió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con DCM (0,5 ml) y se pasó a través de un cartucho de SCX y el material adsorbido se lavó con DCM adicional (10 ml). El producto se eluyó con la introducción de amoníaco en MeOH (2M, 10 ml). Las fracciones se combinaron, los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/isohexano al 65%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg): δ_H (400 MHz, DMSO) 1,8 (2H, m), 2,1 (4H, m), 2,55 (2H, m), 2,7 (2H, m), 2,95 (2H, m), 7,0 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,4 (1H, m), 7,55 (1H, s), 8,05 (2H, d), 8,29 (2H, d), 8,35 (1H, s). m/z (ES⁺) 451 [MH]⁺.

Los siguientes compuestos (*Ejemplos 37-40*) se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo 36:

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-[1-metilpirazol-5-il]fenilsulfonil]piperidina m/z (ES⁺) 464 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-[1-metilimidazol-2-il]fenilsulfonil]piperidina m/z (ES⁺) 464 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-[2-metiltetrazol-5-il]fenilsulfonil]piperidina m/z (ES⁺) 466 [MH]⁺.

1-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-[1,3-tiazol-2-il]fenilsulfonil]piperidina m/z (ES⁺) 467 [MH]⁺.

Ejemplo 41

4-[(2-Bromo-4-fluorofenil)sulfonil]-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-fluoropiperidina

Se añadió n-Butillitio (1,6 N en isohexanos; 1,0 ml, 1,6 mmol) gota a gota a una solución agitada de N-BOC 4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonil)piperidina (500 mg; 1,4 mmol) en dietil éter (16 ml) a -78°C. Tras 1 hora, se añadió 1,2-dibromotetrafluoreto (0,54 g, 2,1 mmol) enérgicamente y la mezcla se agitó durante 5 minutos antes de calentar hasta 0°C, temperatura a la que se agitó durante otras 1,5 horas. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (1 ml) y la mezcla se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío para producir un producto bruto que se desprotegió y alquiló como se describe en los Ejemplos 2 y 1 respectivamente. El material final se lavó con Et₂O/isohexano al 50% para producir el compuesto del título como un sólido blanco (117 mg): δ_H (400 MHz, DMSO) 1,75-1,90 (2H, m), 2,04-2,22 (4H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 2,70-2,75 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 6,98-7,02 (1H, m), 7,12-7,18 (1H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 7,98-8,00 (1H, m), 8,10-8,13 (1H, m). m/z (ES⁺) 482, 480 [MH]⁺. El material también contenía una impureza del 3,6% de 1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonil)piperidina, consistente con los datos presentados en el Ejemplo 2.

Ejemplo 42

(RS)-1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2-fluoroetil]-4-fluoro-4-(fenilsulfonyl)piperidina

- 5 Se trató hidrógeno cloruro de 4-Fluoro-4-(fenilsulfonyl)piperidina (300 mg, mmol) con bicarbonato sódico acuoso saturado y la base libre extraída en EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó al vacío para producir 4-fluoro-4-(fenilsulfonyl)piperidina (187 mg) como un sólido blanco.

- 10 Se añadió 2-(2,4-Difluorofenil)oxirano (0,17 ml, 1,08 mmol) a una solución de 4-fluoro-4-(fenilsulfonyl)piperidina (187 mg, 0,9 mmol) en DMSO (5 ml) y la solución resultante se calentó hasta 105°C durante 10 horas. Durante el enfriamiento, la solución de reacción se vertió en una solución de salmuera (10 ml) y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/isohexano al 30%) para dar *(RS)-1-(2,4-difluorofenil)-2-[4-fluoro-4-(fenilsulfonyl)piperidin-1-il]etanol* como un sólido blanco: δ_{H} (400 MHz, DMSO) 1,75 (2H, m) 2,05 (2H, m) 2,2 (2H, m) 2,5 (2H, m) 2,95 (2H, m) 4,95 (1H, m) 5,39 (1H, d) 7,05 (1H, m) 7,15 (1H, m) 7,5 (1H, m) 7,72 (2H, m) 7,85 (3H, m). m/z (ES^+) 399 [MH]⁺.

- 20 Se añadió trifluoruro (dietilamino)sulfúrico (0,02 ml, 0,15 mmol) a una solución enfriada (-78°C) de *(RS)-1-(2,4-difluorofenil)-2-[4-fluoro-4-(fenilsulfonyl)piperidin-1-il]etanol* (40 mg, 0,10 mmol) en DCM anhidro (0,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 10 minutos a -78°C, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 2 horas. La reacción se enfrió con solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/isohexano al 25%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg): δ_{H} (400 MHz, DMSO) 1,8 (2H, m) 2,1 (2H, m) 2,2 (2H, m) 2,7 (2H, m) 2,95 (3H, m) 5,8-5,9 (1H, ddd) 7,15 (1H, m) 7,25 (1H, m) 7,55 (1H, m) 7,72 (2H, m) 7,85 (3H, m). m/z (ES^+) 402 [MH]⁺.

Ejemplo 43

- 30 *2-[4-Fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)etanol*

- Se añadió 4-Fluoro-2'-bromoacetofenona (55 mg, 0,25 mmol) a una mezcla de hidrógeno cloruro de 4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina (60 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (0,064 ml, 0,50 mmol) en MeCN (1,2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío produciendo material bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/isohexano al 50%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg): δ_{H} (500 MHz, DMSO) 1,95 (2H, t, J 11,6), 2,20-2,35 (2H, m), 3,08 (2H, d, J 6,5), 4,06 (2H, s), 7,48 (2H, t, J 8,9), 7,71 (2H, t, J 8,8), 8,11 (2H, dd, J 5,2 y 8,7), 8,20 (2H, dd, J 5,6 y 8,9). m/z (ES^+) 398 [MH]⁺.

Ejemplo 44

(RS)-4-Fluoro-1-[2-fluoro-2-(4-fluorofenil)etil]-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina

- 45 Se añadió borohidruro sódico (20 mg, 0,5 mmol) a una suspensión de 2-[4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)etanol (40 mg, 0,1 mmol) en EtOH (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para producir *(RS)-2-[4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)etanol* como un sólido blanco: m/z (ES^+) 418 [MH]⁺.

- 50 Se transformó el *(RS)-2-[4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)etanol* en el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 42: δ_{H} (500 MHz, DMSO) 1,78-1,82 (2H, m), 2,05-2,20 (2H, m), 2,25-2,32 (2H, m), 2,63-2,72 (1H, m), 2,88-3,04 (3H, m), 5,67-5,79 (1H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,43-7,48 (2H, m), 7,56-7,60 (2H, m), 7,96-7,99 (2H, m). m/z (ES^+) 402 [MH]⁺.

- 55 Los siguientes compuestos (*Ejemplos 45-48*) se prepararon usando procedimientos análogos a los Ejemplos 42-44:

4-({4-Fluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidin-4-il}sulfonyl)benzonitrilo m/z (ES^+) 405 [MH]⁺.

1-(4-Fluorofenil)-2-[4-fluoro-4-(fenilsulfonyl)piperidin-1-il]etanol m/z (ES^+) 380 [MH]⁺.

(RS)-4-([1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2-fluoretil]-4-fluoropiperidin-4-il}sulfonyl)benzamida m/z (ES^+) 445 [MH]⁺.

(RS)-4-([4-Fluoro-1-[2-fluoro-2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}sulfonyl)benzamida m/z (ES^+) 427 [MH]⁺.

ES 2 284 011 T3

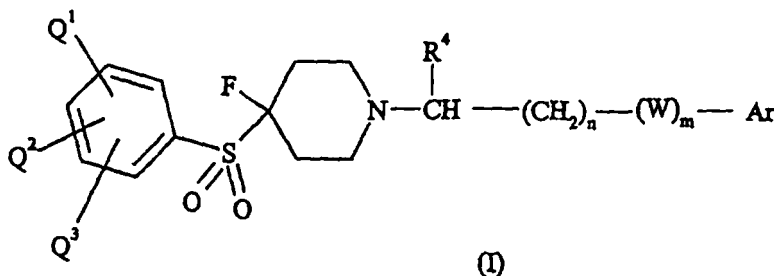
Ejemplo 49

(RS)- 1-[2-(2,4-Difluorofenil)-1-metiletil]-4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina

Se añadió tetraisopropóxido de titanio (0,29 ml, 1,4 mmol) a una solución de 4-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)piperidina (179 mg, 0,68 mmol) y 2,4-difluorofenilacetona (116 mg, 0,68 mmol) en EtOH (3,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió borohidruro sódico (41 mg, 1,0 mmol) y la agitación prosiguió durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la mezcla bifásica se filtró a través de Hyflo®. El filtrado se dividió y la fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/isohehexano al 50%) produjo material semi-puro que se purificó más mediante tratamiento con una solución 1 N de HCl en Et₂O, seguido de lavado del residuo sólido con Et₂O adicional, produciendo el compuesto del título como la sal del ácido clorhídrico: δ_H (500 MHz, DMSO) 1,09-1,19 (3H, m), 2,14-2,21 (2H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,68-2,85 (3H, m), 3,13-3,56 (5H, m), 7,08-7,14 (1H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,41-7,48 (1H, m), 7,60-7,67 (2H, m), 8,00-8,07 (2H, m), 11,10-11,20 (br s). m/z (ES⁺) 416 [MH]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

Ar es fenilo, benzisotiazol-3-ilo o benzotiofen-3-ilo, cada uno de los cuales lleva grupos sustituyentes R¹, R² y R³;

R¹ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquino C₂₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido por hasta 5 átomos de flúor;

R² es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por hasta 5 átomos de flúor o alcoxi C₁₋₄ sustituido por hasta 5 átomos de flúor;

R³ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi;

Q¹ es hidrógeno; flúor; cloro; bromo; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; alcoxi C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquino C₂₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido por hasta 5 átomos de flúor; nitrilo; COQ⁴ ó CO₂Q⁴ donde Q⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; NQ⁵Q⁶, CONQ⁵Q⁶ ó SO₂NQ⁵Q⁶ donde Q⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y Q⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ ó Q⁵ y Q⁶ se reúnen para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que también puede contener un oxígeno o un átomo anular de nitrógeno adicional, cuyo anillo heterocíclico puede sustituirse opcionalmente por hasta 3 átomos de flúor o por CF₃, metilo, etilo o hidroxilo; hidroxilo; nitro; SOQ⁷ ó SO₂Q⁷ donde Q⁷ es alquilo C₁₋₄; NQ⁸COQ⁹, NQ⁸CO₂Q⁹ ó NQ⁸SO₂Q⁹ donde Q⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y Q⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o se reúne con Q⁸ para formar un anillo de 5-7 miembros, un anillo heteroaromático de 5 átomos anulares, 1, 2, 3 ó 4 de los cuales pueden ser átomos de nitrógeno ó 1 ó 2 de los cuales son átomos de nitrógeno y 1 de los cuales es un átomo de oxígeno o azufre ó 1 de los cuales es un átomo de oxígeno o azufre, cuyo anillo heteroaromático puede sustituirse opcionalmente por metilo, etilo o hidroxilo; o un anillo heteroaromático de 6 átomos anulares que contiene 1 ó 2 átomos anulares de nitrógeno o un grupo fenilo sustituyéndose cualquiera de ellos opcionalmente por 1 ó 2 átomos de flúor o cloro o por grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o trifluorometilo;

Q² es hidrógeno, flúor, cloro, nitrilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por hasta 5 átomos de flúor, o alcoxi C₁₋₄ sustituido por hasta 5 átomos de flúor;

Q³ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi;

ó Q² y Q³ se reúnen para formar el residuo de un anillo carbocíclico de 5, 6 ó 7 miembros;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;

m es 0 ó 1;

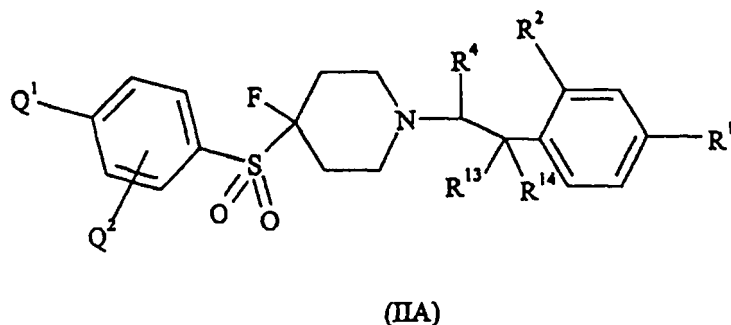
n es 0, 1 ó 2; y

W es CH₂, CHF, CH(OH) ó CO.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Ar representa benzisotiazol-3-ilo o benzotiofen-3-ilo, llevando cada uno grupos sustituyentes R¹, R² y R³, y m y n son los dos 0.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Ar representa fenilo que lleva grupos sustituyentes R¹, R² y R³, m es 1 y n es 0.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula IIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en la que R^{13} representa H y R^{14} representa H, F ó OH, ó R^{13} y R^{14} representan juntos ceto;

y Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que Q^1 se selecciona entre H, F, Cl, Br, CN, carboxamida, heteroarilo de 5 miembros y NQ^5Q^6 donde Q^5 y Q^6 completan un anillo heterocíclico;

Q^2 es H, F ó Cl;

Q^3 es H ó F;

R^1 es H, F, metilo o CF_3 ;

R^2 es H, F, metilo o CF_3 ; y

R^3 es H.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano.

8. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno mediado por la actividad del receptor $5-HT_{2A}$.