



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 720**

51 Int. Cl.:
C07D 295/096 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04718657 .2**
96 Fecha de presentación : **09.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1608635**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **Derivados de fenilsulfona y su uso en el tratamiento de trastornos del SNC.**

30 Prioridad: **11.03.2003 GB 0305575**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.02.2010

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **MacDonald, Gregor James y**
Thompson, Mervyn

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

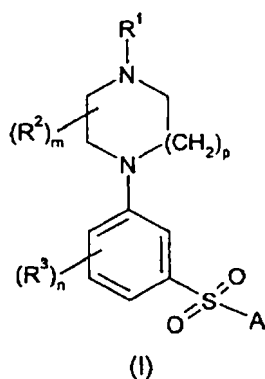
DESCRIPCIÓN

Derivados de fenilsulfona y su uso en el tratamiento de trastornos del SNC.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de fenil sulfona que tienen actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos del SNC y otros trastornos.

Los documentos WO 99/37623 (SmithKline Beecham plc), WO 03/014097 y EP 930302 (F. Hoffman La Roche) describen una serie de derivados de piperazinil bencenosulfona que se reivindica que tienen afinidad por el receptor 5-HT₆. El documento DE 4238994 (BASF) describe una serie de derivados de bencenosulfona que se reivindica que son útiles como marcadores para identificar petróleo y productos del petróleo. El documento EP602523 (Hoechst) describe una serie de derivados de benzoil guanidina que se reivindica que son útiles en diversos trastornos cardiovasculares. El documento WO 95/14004 (Pierre Fabre Medicament) describe una serie de derivados de indolilo que se reivindica que tienen afinidad por el receptor 5-HT₁.

Se ha encontrado ahora que una clase estructuralmente nueva de compuestos poseen también afinidad por el receptor 5-HT₆. La presente invención proporciona, por lo tanto, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R¹ y R² independientemente representan hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ independientemente representa hidrógeno o halógeno;

m y

n representan ambos 1;

p representa 1 o 2;

A representa fenilo no sustituido;

o sus solvatos.

En un aspecto particular de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes donde p representa 1.

Los grupos alquilo, o bien solos o como parte de otro grupo, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alcoxi y alcanilo se interpretarán de manera similar. Los restos alquilo son más preferiblemente alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo o etilo. El término "halógeno" se utiliza en la presente memoria para describir, salvo que se indique lo contrario, un grupo seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.

Preferiblemente R¹ representa hidrógeno o metilo, lo más preferiblemente hidrógeno.

Preferiblemente R² representa hidrógeno o metilo, lo más preferiblemente hidrógeno.

Preferiblemente R³ representa hidrógeno o un átomo de cloro

Preferiblemente p representa 1.

ES 2 333 720 T3

Los compuestos preferidos según la invención incluyen los ejemplos E1-E3 como se muestra a continuación, o su sal farmacéuticamente aceptable.

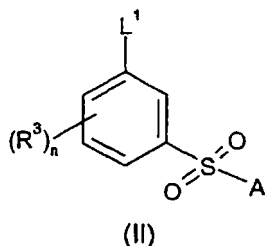
Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido. Se deberá apreciar que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente adecuadas serán evidentes para los especialistas en la materia e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluensulfónico, metanosulfónico o naftalensulfónico. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

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

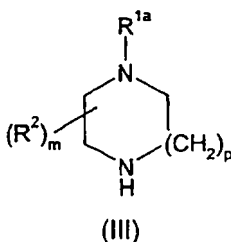
Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo diastereoisómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y sus mezclas que incluyen racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse unas de otras por los métodos habituales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautómera y mezclas de las mismas.

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

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en donde R³, n y A son como se han definido más arriba y L¹ representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (p.ej. un átomo de cloro bromo o yodo) o un grupo trifluorometilsulfonilo, con un compuesto de fórmula (III)



en donde R², m y p son como se han definido más arriba y R^{1a} es como se ha definido para R¹ o representa un grupo protector de N adecuado (tal como t-butiloxicarbonilo (Boc), metilo o benciloxicarbonilo) y después de esto, si es necesario, separar un grupo R^{1a} protector de N; o

(b) desproteger un compuesto de fórmula (I) que está protegido; y opcionalmente después de esto

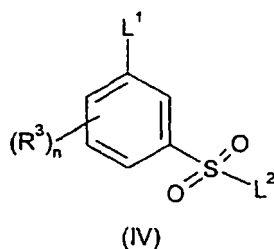
(c) interconvertir en otros compuestos de fórmula (I).

El procedimiento (a) típicamente comprende el uso de un catalizador de paladio, níquel o cobre, por ejemplo, una mezcla de una fuente de paladio tal como Pd₂(dba)₃ y un ligando adecuado tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o (2-diciclohexilfosfanilfenil)-dimetilamina, junto con una base adecuada tal como t-butoxido de sodio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como 1,4-dioxano.

En el procedimiento (b), pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y medios para su retirada en T. W. Greene "Protective groups in Organic Synthesis" (J. Wiley y Sons, 1991). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que pueden retirarse mediante hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido, tal como ácido clorhídrico) o de forma reductora (por ejemplo, la hidrogenólisis de un grupo bencilo o la eliminación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético), según sea apropiado. Otros grupos protectores de amino adecuados incluyen el trifluoroacetilo (-COCF₃), que se puede eliminar por hidrólisis catalizada por una base, o un grupo bencilo unido a una resina en fase sólida, tal como un grupo 2,6-dimetoxibencilo unido a una resina de Merrifield (enlazador de Ellman), que se puede eliminar por hidrólisis catalizada por un ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético. Otro grupo protector de amina incluye metilo, que se puede eliminar usando métodos convencionales para la N-desalquilación (por ejemplo, cloroformiato de 1-cloroetilo en condiciones básicas, seguido de tratamiento con metanol).

El procedimiento (c) puede realizarse usando procedimientos de interconversión convencionales tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleofílica o electrofílica, formación de enlace por hidrólisis de éster o amida. Por ejemplo, la N-desalquilación de un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ representa un grupo alquilo para dar un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ representa hidrógeno. Se apreciará que dicha interconversión puede ser la interconversión de derivados protegidos de fórmula (I) que pueden desprotegerse posteriormente tras la interconversión.

Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (IV)



en donde R³, n y L¹ son como se han definido más arriba y L² representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (p.ej. un átomo de flúor o cloro), con un compuesto de fórmula A-M en donde A es como se ha definido antes y M es un resto metálico tal como haluro de magnesio o litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (III) y (IV) o son conocidos en la bibliografía, o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables convencionalmente por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen afinidad por el receptor 5-HT₆ y se cree que son de uso potencial en el tratamiento de ciertos trastornos de CNS tales como ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos obsesivos compulsivos, migraña, trastornos de la memoria cognitiva (por ejemplo enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo leve), Enfermedad de Parkinson, ADHD (Trastorno de Déficit de Atención/Síndrome de Hiperactividad), trastornos del sueño (incluyendo trastornos del ritmo Circadiano), trastornos de alimentación tal como anorexia y bulimia, ataques de pánico, retirada del abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia (en particular déficits cognitivos de esquizofrenia), apoplejía y también trastornos asociados con trauma espinal y/o heridas en la cabeza tal como hidrocefalia. También se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de ciertos trastornos GI (gastrointestinales) tales como SII (síndrome del intestino irritable). Se espera también que los compuestos de la invención se usen en el tratamiento de la obesidad.

Así, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como sustancia terapéutica, en particular en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos anteriores. En concreto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad, TDAH, obesidad, deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, déficits cognitivos en esquizofrenia y apoplejía.

Los compuestos de la invención pueden usarse en un método de tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores, en mamíferos, incluyendo seres humanos, que comprende administrar al enfermo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los antagonistas del 5-HT₆ tienen el potencial de poder aumentar la frecuencia neuronal polisililada basal e inducida por aprendizaje en regiones cerebrales tales como el lóbulo temporal medial de la rata y el hipocampo

ES 2 333 720 T3

asociado, como se describe en el documento WO 03/066056. Así, los compuestos de la invención se pueden usar en un método de estimulación del crecimiento neuronal dentro del sistema nervioso central de un mamífero, que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos anteriores.

10 Para utilizar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con las prácticas farmacéuticas clásicas. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, de forma adecuada a temperatura ambiente y a presión atmosférica, normalmente está adaptada para la administración oral, parenteral o rectal y, como tal, pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o para infusión, o supositorios. Se prefieren generalmente las composiciones administrables por vía oral.

20 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de dosificación unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, materiales de carga, lubricantes para la formación de comprimidos, disgregantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica clásica.

25 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden ser incluso aceites comestibles), conservantes, y, si se desea, aromatizantes y colorantes convencionales.

30 Para administración parenteral se preparan formas de dosificación unitarias líquidas utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. De manera ventajosa, se disuelven en el vehículo coadyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, se puede congelar la composición después de introducida en el vial, y se puede eliminar el agua bajo vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

45 La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración.

50 La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de manera habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como regla general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1.000 mg, más adecuadamente de 0,05 a 200 mg, por ejemplo de 20 a 40 mg; y dichas dosis unitarias se administrarán preferiblemente, una vez al día, aunque puede necesitarse la administración más de una vez al día; y dicho tratamiento puede prolongarse durante varias semanas o varios meses.

Las siguientes Descripciones y Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención.

55 Descripción 1

Fluoruro de 3-bromofenilsulfonilo (D1)

60 A una solución agitada de cloruro de 3-bromofenilsulfonilo (5 g, 0,0196 mol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió fluoruro de potasio (2,27 g, 0,0391 mol) seguido de éter 18-corona-6 (0,08 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua (60 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporaron a vacío para dar un aceite amarillo (3,79 g, 81%).

65 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,55 (1H, t), 7,92 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,14 (1H, s).

ES 2 333 720 T3

Descripción 2

3-Fenilsulfonilbromobenceno (D2)

A una solución agitada de fluoruro de 3-bromofenilsulfonilo (D1) (1 g, 4,18 mmol) en THF seco (20 ml) a -78°C, en argón se añadió bromuro de fenilmagnesio (1M, 1,4 ml, 4,18 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y después se detuvo con cloruro de amonio (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporaron a vacío para dar un sólido incoloro (1,09 g, 88%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,40 (1H, t), 7,50-7,55 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,93 (2H, d), 8,08 (1H, s).

Descripción 3

1-(3-Fenilsulfonilfenil)-4-*terc*-butiloxycarbonil piperazina (D3)

Una solución de 2,2',2''-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (62 mg, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (329 mg, 1,01 mmol) en dioxano seco (2 ml) se sonicó durante 45 min, en argón. A esta solución se añadió 3-fenilsulfonilbromobenceno (D2) (200 mg, 0,67 mmol) y 1-(*terc*-butiloxycarbonil)piperazina (314 mg, 1,68 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con hidrógeno carbonato de sodio saturado (50 ml), ácido cítrico al 10% (50 ml), salmuera (50 ml) y después se secó (MgSO₄). Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; 0 - 60% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto como un aceite incoloro (192 mg, 71%).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,48 (9H, s), 3,15-3,20 (4H, t), 3,55-3,60 (4H, t), 7,05 (1H, m), 7,36 (2H, m), 7,45 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,56 (1H, m), 7,94 (2H, d).

Espectro de masas: C₂₁H₂₆N₂SO₄ requiere 402; encontrado: 403 (MH⁺).

Descripción 4

Éster *terc*-butílico de ácido 4-(3-fenilsulfonil-2-clorofenil)piperazina-1-carboxílico (D4A) y éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-fenilsulfonil-2-clorofenil)piperazina-1-carboxílico (D4B)

Se disolvió 1-(3-fenilsulfonilfenil)-4-*terc*-butiloxycarbonil piperazina (D3) (84 mg, 0,20 mmol) en ácido acético (5 ml) y se calentó a 60°C. Después se añadió *N*-clorosuccinimida (28 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción agitada se calentó a 60°C durante 24 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano y se neutralizó por adición de una solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó a vacío para dar dos productos principales que se separaron por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (0-30%).

Producto D4A: 18 mg.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,46 (9H, s), 2,92 (4H, t), 3,53 (4H, t), 7,26 (1H, dd), 7,44 (1H, t), 7,50 (2H, tt), 7,59 (1H, tt), 7,94 (2H, dd), 8,10 (1H, dd).

Espectro de masas: C₂₁H₂₅³⁵ClN₂O₄S requiere 436; Encontrado 437 (MH⁺);

Producto D4B: 40 mg.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,49 (9H, s), 3,01 (4H, t), 3,59 (4H, t), 7,47 (1H, d), 7,49-7,54 (3H, m), 7,55 (1H, d), 7,58 (1H, tt), 7,92 (2H, m).

Espectro de masas: C₂₁H₂₅³⁵ClN₂O₄S requiere 436; Encontrado 437 (MH⁺).

Ejemplo 1

1-(3-Fenilsulfonilfenil)piperazina (E1)

Una solución de 1-(3-fenilsulfonilfenil)-4-*terc*-butiloxycarbonil piperazina (D3) (96 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y HCl 4M (3 ml) se mantuvo a reflujo a 60°C durante 1 h. Después los disolventes se evaporaron a vacío y el producto se secó a alto vacío para dar un sólido amarillo (69 mg, 96%).

ES 2 333 720 T3

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,49 (9H, s), 3,21 (4H, m), 3,44-3,47 (4H, m), 7,26 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,45-7,50 (2H, m), 7,60-7,65 (2H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 7,95-7,98 (2H, d), 9,15 (2H, s ancho).

Espectro de masas: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_2$ requiere 302; encontrado: 303 (MH^+).

Ejemplo 2

1-(3-Fenilsulfonyl-2-clorofenil)piperazina (E2)

Se disolvió éster *tert*-butílico de ácido 4-(3-fenilsulfonyl-2-clorofenil)piperazina-1-carboxílico (D4A) en 8 ml de 1,4-dioxano/HCl 4 M 1:1. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. el disolvente se evaporó a vacío para dar el producto del título como un sólido incoloro. ^1H -NMR (CD_3OD): 3,21-3,35 (8 H, m), 7,53-7,69 (5H, m), 7,90 (2H, d), 8,14 (1H, d). Espectro de masas: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere 336; Encontrado 337 (MH^+).

Ejemplo 3

1-(5-Fenilsulfonyl-2-clorofenil)piperazina (E3)

Se disolvió éster *tert*-butílico de ácido 4-(5-fenilsulfonyl-2-clorofenil)piperazina-1-carboxílico (D4B) en 8 ml de 1,4-dioxano/HCl 4 M 1:1. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. el disolvente se evaporó a vacío para dar el producto del título como un sólido incoloro. ^1H -NMR (CD_3OD): 3,29-3,59 (8 H, m), 7,57-7,70 (6H, m), 7,97 (2H, d).

Espectro de masas: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere 336; Encontrado 337 (MH^+).

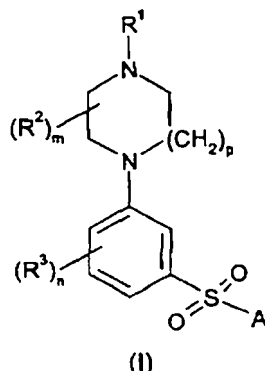
Datos farmacológicos

Los compuestos pueden probarse siguiendo los procedimientos esbozados en el documento WO98/27081.

Los compuestos de los Ejemplos E1-E3 se ensayaron y presentaron buena afinidad por el receptor 5-HT₆, con valores de $\text{pK}_i > 7,5$ en los receptores de 5-HT₆ clonados humanos, en particular los compuestos de los Ejemplos E1-E2 tenían valores de $\text{pK}_i > 8,0$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R¹ y R² independientemente representan hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ independientemente representa hidrógeno o halógeno;

m y

n representan ambos 1;

p representa 1 o 2;

A representa fenilo no sustituido;

o sus solvatos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que es

1-(3-Fenilsulfonil-fenil)piperazina;

1-(3-Fenilsulfonil-2-clorofenil)piperazina;

1-(5-Fenilsulfonil-2-clorofenil)piperazina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para uso en terapia.

5. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad, síndrome de hiperactividad con déficit de atención, obesidad, deterioro cognitivo débil, esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia y el ictus.

6. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad, ADHD, obesidad, deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, deficiencias cognitivas en la esquizofrenia y el ictus.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de depresión, ansiedad enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad, síndrome de hiperactividad con déficit de atención, obesidad, deterioro cognitivo débil, esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia y el ictus.