

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 617**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08735447 .8**  
96 Fecha de presentación: **20.03.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2139880**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.01.2010**

54 Título: **COMPUESTOS DE QUINOLINA ADECUADOS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR 5-HT<sub>6</sub> DE SEROTONINA.**

30 Prioridad:  
**23.03.2007 EP 07104806**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.02.2012**

73 Titular/es:  
**ABBOTT GMBH & CO. KG**  
**MAX-PLANCK-RING 2**  
**65205 WIESBADEN, DE**

72 Inventor/es:  
**TURNER, Sean Colm;**  
**HAUPT, Andreas;**  
**BRAJE, Wilfried;**  
**LANGE, Udo;**  
**DRESCHER, Karla;**  
**WICKE, Karsten;**  
**UNGER, Liliane;**  
**MEZLER, Mario;**  
**WERNET, Wolfgang y**  
**MAYRER, Matthias**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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).

ES 2 373 617 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de quinolina adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor 5-HT<sub>6</sub> de serotonina

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de quinolina. Los compuestos poseen propiedades terapéuticas valiosas y son particularmente adecuados para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor 5-HT<sub>6</sub> de serotonina.

10 La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), un neurotransmisor de monoamina y una hormona local, se forma mediante la hidroxilación y la descarboxilación de triptófano. La mayor concentración se encuentra en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, estando el resto presente predominantemente en plaquetas y en el sistema nervioso central (SNC). La 5-HT está implicada en un gran grupo de rutas fisiológicas y patofisiológicas. En la periferia, contrae un número de músculos lisos e induce la vasodilatación dependiente del endotelio. En el SNC, se cree que está relacionada con una amplia gama de funciones, incluyendo el control del apetito, el estado de ánimo, la ansiedad, las alucinaciones, el sueño, los vómitos y la percepción del dolor.

15 Las neuronas que secretan 5-HT se denominan serotoninérgicas. La función de la 5-HT es ejercida durante su interacción con neuronas específicas (serotoninérgicas). Hasta ahora, se han identificado varios tipos de receptores de 5-HT: 5-HT<sub>1</sub> (con los subtipos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>), 5-HT<sub>2</sub> (con los subtipos 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>), 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub> (con los subtipos 5-HT<sub>5A</sub> y 5-HT<sub>5B</sub>), 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. La mayoría de estos receptores están acoplados a proteínas G que afectan a las actividades bien de adenilato ciclasa o bien de fosfolipasa Cy.

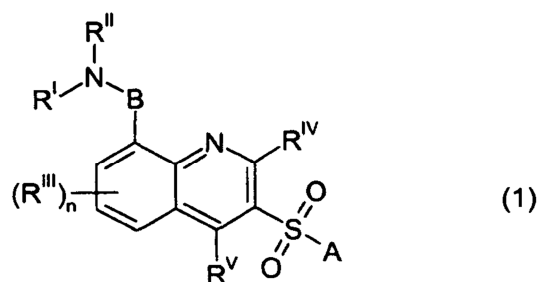
20 Los receptores 5-HT<sub>6</sub> humanos se acoplan positivamente a adeniliciclasa. Están distribuidos a través de las regiones límbica, estriada y cortical del cerebro y muestran una alta afinidad a antipsicóticos.

25 Se espera que la modulación del receptor 5-HT<sub>6</sub> mediante sustancias adecuadas mejore ciertos trastornos, incluyendo disfunciones cognitivas, tales como déficit en la memoria, la cognición y el aprendizaje, en particular asociado con la enfermedad de Alzheimer, descenso cognitivo relacionado con la edad y deterioro cognitivo leve, trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad, trastornos de la personalidad, tales como esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, trastornos de ansiedad y obsesivo-compulsivo, trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, ciertos trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como apoplejía, trauma espinal o cefálico y lesiones cefálicas, tales como hidrocefalia, adicción a fármacos y obesidad.

35 Compuestos de quinolina que tienen una afinidad para el receptor 5-HT<sub>6</sub> se han descrito en la especialidad anterior, p. ej. en US 2007/0027161, WO 05/026125 y WO 03/080580. Los compuestos divulgados en la presente memoria tienen un radical piperazin-1-ilo en la posición 8 del resto quinolina. Se menciona que los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con receptores 5-HT<sub>6</sub>.

WO 05/113539 describe compuestos de quinolina que tienen un radical heterocíclico unido a N en la posición 8 que tienen afinidad para el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

La WO 07/039219 publicada por intermediarios describe compuestos de quinolina de fórmula (1),



40 en los que B es  $-(CH_2)_m-$  o  $-(CR^{IX}R^{IX})-$ , siendo m de 2 a 4 y siendo R<sup>II</sup> y R<sup>IX</sup> H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que tienen una afinidad para el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

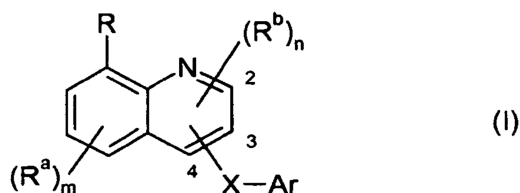
Sin embargo, todavía sigue habiendo una necesidad de proporcionar compuestos que tengan alta afinidad para el receptor 5-HT<sub>6</sub> y que muestren alta afinidad para este receptor. En particular, los compuestos deben tener baja afinidad para receptores adrenérgicos, tales como receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, receptores de histamina, tales como receptor H<sub>1</sub>, y receptores dopaminérgicos, tales como receptor D<sub>2</sub>, a fin de evitar o reducir efectos secundarios considerables asociados con la modulación de estos receptores, tales como hipotensión postural, taquicardia refleja, potenciación del efecto antihipertensivo de la prazosina, la terazosina, la doxazosina y el labetalol o vértigos asociados con el bloqueo del receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, ganancia de peso, sedación, somnolencia o potenciación de fármacos depresores centrales asociados con el bloqueo del receptor H<sub>1</sub>, o trastorno del movimiento extrapiramidal, tal como distonía, parkinsonismo, acatisia, disquinesia tardía o síndrome del conejo, o efectos endocrinos, tales como elevación de prolactina (galactorrea, ginecomastia, cambios menstruales, disfunción sexual en varones), asociados con el bloqueo del receptor D<sub>2</sub>.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan una alta afinidad y selectividad para el receptor 5-HT<sub>6</sub>, permitiendo así el tratamiento de trastornos relacionados con o afectados por el receptor 5-HT<sub>6</sub>.

Los compuestos también deben tener buen perfil farmacológico, p. ej. una buena relación cerebro-plasma, una buena biodisponibilidad, buena estabilidad metabólica, o una inhibición disminuida de la respiración mitocondrial.

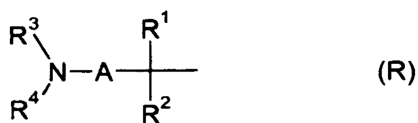
#### SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que los compuestos de quinolina de la fórmula (I), según se definen en la presente memoria, sus sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos exhiben hasta un grado sorprendente e inesperado una unión selectiva al receptor 5-HT<sub>6</sub>. Por lo tanto, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)



en los que

R es un resto de la fórmula



en el que

A es un enlace químico, CHR<sup>5</sup> o CH<sub>2</sub>CHR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> juntos también pueden ser alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>6</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hetaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, formilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo;

- R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> juntos también pueden ser un enlace sencillo o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>7</sup>; o
- R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> juntos también pueden ser alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>8</sup>;
- 5 R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos también pueden ser alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>9</sup>;
- R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- n es 0, 1 o 2;
- 10 m es 0, 1, 2 o 3;
- R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)R<sup>aa</sup>, C(O)NR<sup>cc</sup>R<sup>bb</sup> y NR<sup>cc</sup>R<sup>bb</sup>; en donde R<sup>aa</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sup>cc</sup>, R<sup>bb</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 15 X es CH<sub>2</sub>, C(O), S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>; que está situado en la posición 3 o 4 del anillo de quinolina;
- Ar es un radical Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup> o Ar<sup>2</sup>-O-Ar<sup>3</sup>, en el que Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo o hetarilo, en donde los restos arilo o hetarilo pueden no estar sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 sustituyentes R<sup>x</sup>, en donde
- 20 R<sup>x</sup> es halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfinilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, carboxi, NH-C(O)-NR<sup>x1</sup>R<sup>x2</sup>, NR<sup>x1</sup>R<sup>x2</sup>, NR<sup>x1</sup>R<sup>x2</sup>-alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-NR<sup>x1</sup>R<sup>x2</sup>, en donde R<sup>x1</sup> y R<sup>x2</sup> en los 4 últimos radicales mencionados son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sup>x1</sup> y R<sup>x2</sup> en los 4 últimos radicales mencionados junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros unido a N, que no está sustituido o que tiene 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y en donde 2 radicales R<sup>x</sup>, que están unidos a átomos de carbono adyacentes de Ar, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, que puede tener él mismo un radical R<sup>x</sup>;
- 25
- 30
- y sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos.
- Compuestos de fórmula (I) en los que X es S(O)<sub>2</sub> se seleccionan preferiblemente de compuestos en los que al menos uno de los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y, si está presente, R<sup>5</sup> es diferente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 35 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de quinolina de la fórmula (I) y/o al menos una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerada de (I) y/o al menos un N-óxido de (I), cuando sea apropiado junto con portadores y/o sustancias auxiliares fisiológicamente tolerados.
- La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de quinolina de la fórmula (I) y/o sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas del mismo y/o al menos un N-óxido de (I), para preparar una composición farmacéutica, opcionalmente junto con al menos un portador o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.
- 40
- Los compuestos son ligandos de receptores 5-HT<sub>6</sub> selectivos. Así, los compuestos son particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, enfermedades de adicción u obesidad, ya que es probable que estos trastornos y enfermedades respondan a la influencia por ligandos de receptores 5-HT<sub>6</sub>. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un método para tratar trastornos en mamíferos, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o al menos una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerada de (I) y/o al menos un N-óxido de (I).
- 45

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las enfermedades que son susceptibles de tratamiento con un compuesto de quinolina de la fórmula I incluyen, p. ej., trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular disfunciones cognitivas, tales como déficit en la memoria, la cognición y el aprendizaje, en particular asociado con la enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo leve, trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad (ADHD), trastornos de la personalidad, tales como esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, ciertos trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como apoplejía, tales como trauma espinal o cefálico y lesiones cefálicas, tales como hidrocefalia, adicción a fármacos y obesidad.

De acuerdo con la invención, al menos un compuesto de quinolina de la fórmula general (I) que tiene los significados mencionados al principio se usa para tratar las indicaciones mencionadas anteriormente. Con tal de que los compuestos de la fórmula (I) de una constitución dada puedan existir en diferentes disposiciones espaciales, por ejemplo si poseen uno o más centros de asimetría, anillos o dobles enlaces polisustituidos, o como diferentes tautómeros, también es posible usar mezclas enantiómeras, en particular racematos, mezclas diastereoisómeras y mezclas tautómeras, preferiblemente, sin embargo, los enantiómeros, diastereoisómeros y tautómeros esencialmente puros respectivos de los compuestos de fórmula (I) y/o de sus sales y/o sus N-óxidos.

Asimismo, es posible usar sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula (I), especialmente sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente tolerados. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido benzoico. Otros ácidos utilizables se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung, Volumen 10, páginas 224 ss., Birkhäuser Verlag, Basilea y Stuttgart, 1966.

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

Los restos orgánicos mencionados en las definiciones anteriores de las variables son - como el término halógeno - términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales de un grupo. El sufijo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> indica en cada caso el posible número de átomos de carbono en el grupo.

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

El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", según se usa en la presente memoria y en los restos alquilo de hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hetaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), indica en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, 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 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", según se usa en la presente memoria y en los restos haloalquilo de haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfino, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, indica en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los átomos de hidrógeno de este grupo se reemplazan parcialmente o totalmente por átomos de halógeno. Restos haloalquilo preferidos se seleccionan de haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, de forma especialmente preferible de haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 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, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", según se usa en la presente memoria, indica un grupo alcanodiilo bivalente de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, incluyendo ejemplos metileno, 1,1-etileno (1,1-etanodiilo), 1,2-etileno (1,2-etanodiilo), 1,1-propanodiilo, 1,2-propanodiilo, 2,2-propanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,1-butanodiilo, 1,2-butanodiilo, 1,3-butanodiilo, 1,4-butanodiilo, 2,3-butanodiilo, 2,2-butanodiilo. El término "alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal", según se usa en la presente memoria, indica un grupo alcanodiilo bivalente de cadena lineal que tiene de 1 a 4

átomos de carbono, incluyendo ejemplos metileno, 1,2-etileno, 1,3-propanodiilo y 1,4-butanodiilo.

El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", según se usa en la presente memoria y en los restos alcoxi de alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), indica en cada caso un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, 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.

El término "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", según se usa en la presente memoria y en los restos haloalcoxi de haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), indica en cada caso un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los átomos de hidrógeno de este grupo se reemplazan parcialmente o totalmente por átomos de halógeno, en particular átomos de flúor. Restos haloalcoxi preferidos incluyen haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 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, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

El término "hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (= hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en particular de 1 a 3 átomos de carbono (= hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo, tal como en 2-hidroxietilo o 3-hidroxipropilo.

El término "alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como en metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-etoxipropilo, 3-metoxipropilo o 3-etoxipropilo.

El término "haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", según se usa en la presente memoria y en los restos cicloalquilo de cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, indica en cada caso un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El radical cicloalquilo puede no estar sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferiblemente un radical metilo.

El término "halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", según se usa en la presente memoria y en los restos halocicloalquilo de halocicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), indica en cada caso un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en donde al menos un radical hidrógeno, p. ej. 1, 2, 3, 4 o 5 radicales hidrógeno, se reemplaza por halógeno, en particular flúor. 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.

El término "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", según se usa en la presente memoria y en los restos alquenilo de haloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), indica en cada caso un radical hidrocarbonado insaturado una sola vez que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, p. ej. 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.

El término "arilo", según se usa en la presente memoria, indica en cada caso un radical carbocíclico seleccionado del grupo que consiste en fenilo y fenilo condensado a un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, tal como naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, con tal de que en los anillos condensados el arilo esté unido a través de la parte fenólica de los anillos condensados.

El término "hetarilo", según se usa en la presente memoria, indica en cada caso un radical heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros monocíclicos 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 condensado a un anillo fenílico 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.

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, imidazolilo, es decir 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, oxadiazolilo, p. ej. 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, p. ej. 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, p. ej. 1H-, 2H- o 3H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-triazol-3-ilo, 1H-, 2H- o 4H-1,2,4-triazolilo y tetrazolilo, es decir 1H- o 2H-tetrazolilo.

Ejemplos de un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros condensado a un anillo fenílico o a un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros incluyen benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, 1,8-naftiridilo, pteridilo, pirido[3,2-d]pirimidilo o piridoimidazolilo y similares. Estos radicales hetarilo condensados pueden unirse a la molécula restante (más precisamente al grupo X) a través de cualquier átomo de anillo del anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros o a través de un átomo de carbono del resto fenílico condensado.

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

El término "anillo heterocíclico saturado o insaturado" indica en cada caso un radical cíclico de 3 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. Ejemplos para tales anillos heterocíclicos de 3 a 7 miembros saturados o insaturados comprenden anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos saturados o insaturados. Ejemplos incluyen, por lo tanto, aparte de los radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros definidos anteriormente, aziridilo, diaziridinilo, oxiranilo, azetidino, azetino, di- y tetrahydrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxoxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo y similares.

Ejemplos para "heterociclo saturado de 5 a 7 miembros unido a N" son pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, imidazolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, tiazolidin-3-ilo o hexahidro diazepin-1-ilo, especialmente piperidin-1-ilo y morfolin-4-ilo.

Con respecto a su capacidad para unirse al receptor 5-HT<sub>6</sub>, se da preferencia a compuestos de fórmula (I) en los que las variables Ar, A, X, n, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tienen los significados dados posteriormente.

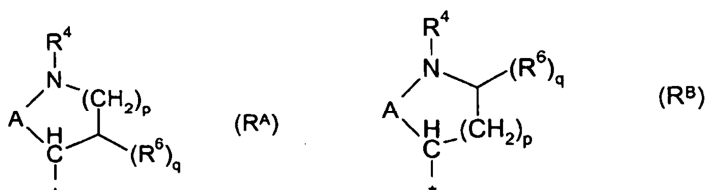
Las observaciones realizadas en lo siguiente con respecto a los aspectos preferidos de la invención, p. ej. a significados preferidos de las variables del compuesto (I), a compuestos (I) preferidos y a realizaciones preferidas del método o el uso de acuerdo con la invención, se aplican en cada caso por sí mismos o a sus combinaciones.

Una primera realización preferida de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que R es un resto cíclico, es decir R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> juntos son alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>6</sup>; R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> juntos son un enlace sencillo o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>7</sup>; o R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> juntos son alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>8</sup>.

Se prefieren más los compuestos de fórmula (I) en los que los radicales R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> juntos forman un resto alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>6</sup>, en particular 0 o 1 radicales R<sup>6</sup>. Entre estos compuestos, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I en los que el resto R

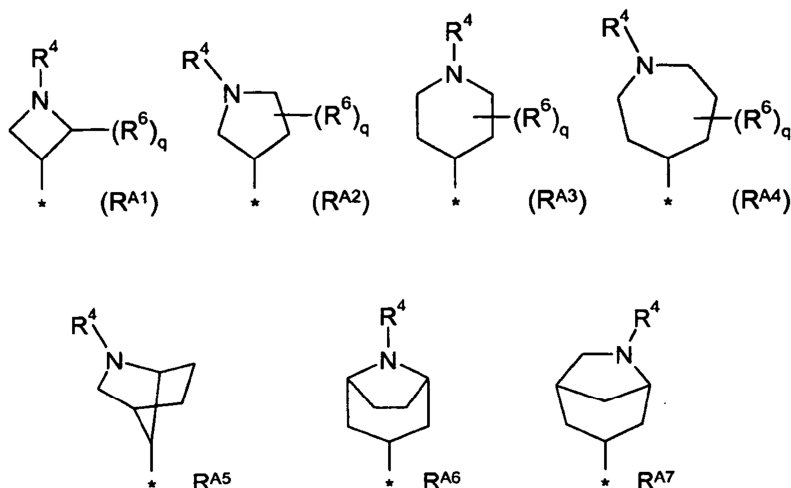


es un radical de las fórmulas R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup>:



en las que A, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son según se definieron anteriormente, \* indica el sitio de unión al radical quinolinilo, p es 0, 1, 2 o 3 y q es 0 o 1. p es preferiblemente 1 o 2. En las fórmulas R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, el radical A es en particular metileno, 1,2-etileno o CH<sub>2</sub>CHR<sup>5</sup>. R<sup>5</sup> es preferiblemente metilo. R<sup>6</sup> es preferiblemente metilo o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos son 1,2-etanodilo. R<sup>4</sup> es preferiblemente hidrógeno. Ejemplos de radicales R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> incluyen radicales de las fórmulas R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup>, R<sup>A4</sup>, R<sup>A5</sup>, R<sup>A6</sup> y R<sup>A7</sup>:

5

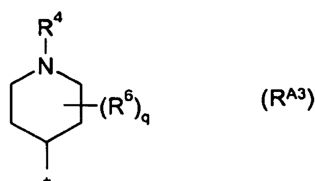


en las que R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son según se definieron anteriormente, \* indica el sitio de unión al radical quinolinilo y q es 0 o 1. R<sup>6</sup> es preferiblemente metilo. R<sup>4</sup> es preferiblemente hidrógeno.

10 Se da particular preferencia a compuestos de quinolina de la fórmula I en los que el resto R es de las fórmulas R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> o R<sup>A4</sup>, en las que R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son según se definieron anteriormente, y q es 0 o 1. En las fórmulas R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> y R<sup>A4</sup>, el radical R<sup>6</sup>, si está presente, es preferiblemente metilo. En las fórmulas R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> y R<sup>A4</sup>, el radical R<sup>4</sup> es preferiblemente hidrógeno.

15 Se da además particular preferencia a compuestos de quinolina de la fórmula I en los que el resto R es de las fórmulas R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup> o R<sup>A3</sup>, o en donde R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son según se definieron anteriormente, y q es 0 o 1. En las fórmulas R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup> y R<sup>A3</sup>, el radical R<sup>6</sup>, si está presente, es preferiblemente metilo. En las fórmulas R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup> y R<sup>A3</sup>, el radical R<sup>4</sup> es preferiblemente hidrógeno.

Una realización preferida particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I en los que el resto R es un radical de la fórmula R<sup>A3</sup>:

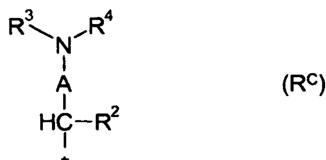


20

en el que R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son según se definieron anteriormente, \* indica el sitio de unión al radical quinolinilo y q es 0 o 1. R<sup>6</sup> es preferiblemente metilo. R<sup>4</sup> es preferiblemente hidrógeno.

Una segunda realización de la invención se refiere a compuestos de la fórmula A en los que el radical R<sup>1</sup> es hidrógeno. Entre estos compuestos, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I en los que el resto R es un radical de la fórmula R<sup>C</sup>:

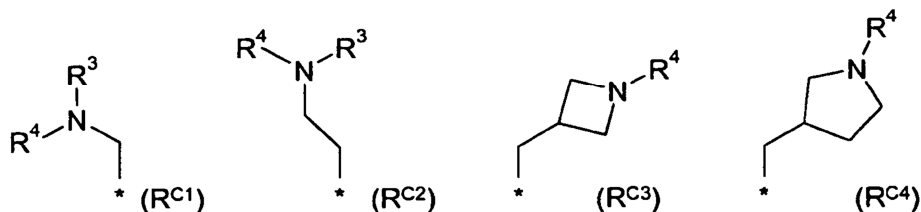
25





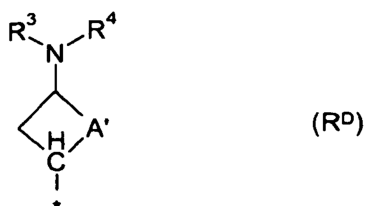
en el que A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se definieron anteriormente, \* indica el sitio de unión al radical quinolinilo. En la fórmula R<sup>C</sup>, el radical R<sup>2</sup> es preferiblemente hidrógeno. En la fórmula R<sup>C</sup>, el radical A es en particular un enlace sencillo, CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CHR<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> es según se definió anteriormente o preferiblemente hidrógeno o R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> juntos son CH<sub>2</sub>, 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo. En la fórmula R<sup>C</sup>, R<sup>3</sup> es preferiblemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En la fórmula R<sup>C</sup>, R<sup>4</sup> es preferiblemente hidrógeno. Ejemplos de radicales R<sup>C</sup> incluyen radicales de las fórmulas R<sup>C1</sup>, R<sup>C2</sup>, R<sup>C3</sup> y R<sup>C4</sup>:

5

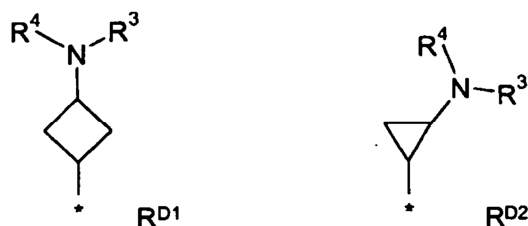


en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se definieron anteriormente. En estas fórmulas, R<sup>4</sup> es preferiblemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular hidrógeno.

- 10 Una tercera realización de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I en los que el radical R<sup>2</sup> es hidrógeno, A es un radical bivalente CH<sub>2</sub>CHR<sup>5</sup> y en los que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son juntos alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>7</sup>. Entre los compuestos de la tercera realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I en los que el resto R es un radical de la fórmula R<sup>D</sup>:



- 15 en el que A' es un enlace sencillo, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CHR<sup>7</sup> o CH<sub>2</sub>CHR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> es según se definió anteriormente y en donde R<sup>7</sup> es en particular hidrógeno. En la fórmula R<sup>D</sup>, el radical A' es en particular un enlace sencillo, CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. En la fórmula R<sup>D</sup>, R<sup>3</sup> es preferiblemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular hidrógeno. En la fórmula R<sup>D</sup>, R<sup>4</sup> es preferiblemente hidrógeno. Ejemplos de radicales R<sup>D</sup> incluyen radicales de las fórmulas R<sup>D1</sup> y R<sup>D2</sup>:



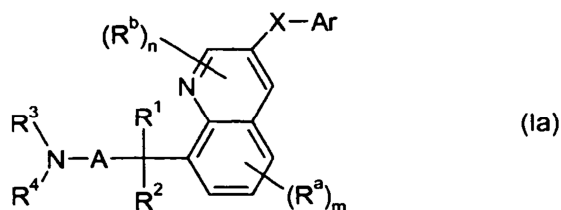
- 20 en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se definieron anteriormente y \* indica el sitio de unión al radical quinolinilo.

Una realización preferida particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I en los que X es SO<sub>2</sub>.

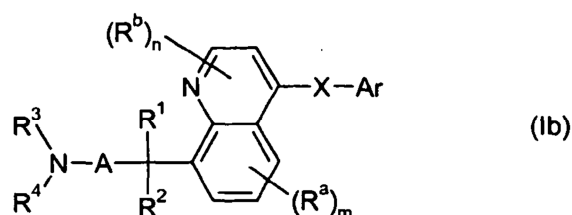
Otra realización de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I en los que X es CH<sub>2</sub>.

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

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



En otra realización de la invención, X está situado 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 los compuestos en los que X es SO<sub>2</sub>.

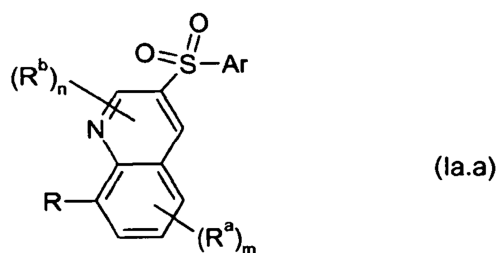
Entre los compuestos Ia y Ib, se da preferencia a los compuestos en los que el resto R es un resto de la fórmula R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup>, en particular un resto R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> o R<sup>A4</sup> y más preferiblemente un resto R<sup>A3</sup>, en el que q, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son según se definieron anteriormente.

10 Entre los compuestos Ia y Ib, también se da preferencia a los compuestos en los que el resto R es un resto de la fórmula R<sup>C</sup>, en particular un resto R<sup>C1</sup>, R<sup>C2</sup>, R<sup>C3</sup> o R<sup>C4</sup>, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se definieron anteriormente.

Entre los compuestos Ia y Ib, también se da preferencia a los compuestos en los que el resto R es un resto de la fórmula R<sup>D</sup>, en particular un resto R<sup>D1</sup> o R<sup>D2</sup>, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se definieron anteriormente.

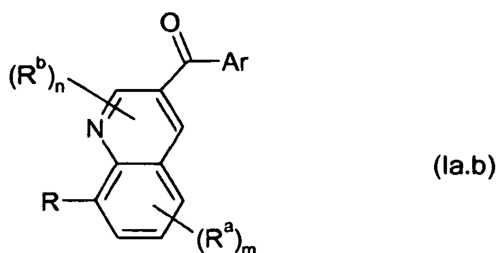
15 Entre los compuestos Ia y Ib, se da preferencia particular a los compuestos Ia y Ib en los que X es SO<sub>2</sub> y en los que R es un resto de la fórmula R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup>, en particular un resto R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> o R<sup>A4</sup> y más preferiblemente un resto R<sup>A3</sup>, en el que q, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son según se definieron anteriormente.

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



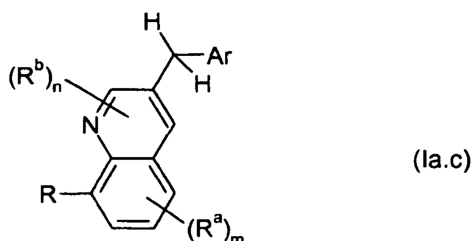
20 en los que n, m, Ar, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son según se definen en la presente memoria y en los que R es según se definió anteriormente, p. ej. un resto de la fórmula R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>C</sup> o R<sup>D</sup>, más preferiblemente un resto R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup>, en particular un resto R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> o R<sup>A4</sup> y lo más preferiblemente un resto R<sup>A3</sup>.

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



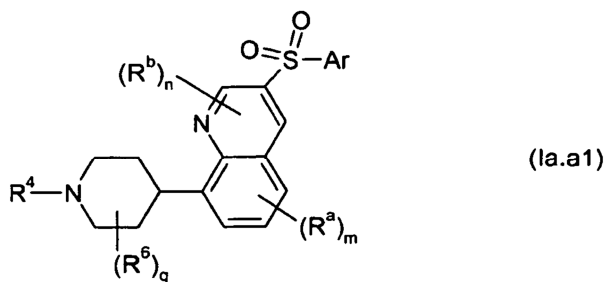
en los que n, m, Ar, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son según se definen en la presente memoria y en los que R es según se definió anteriormente, p. ej. un resto de la fórmula R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>C</sup> o R<sup>D</sup>, más preferiblemente un resto R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup>, en particular un resto R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> o R<sup>A4</sup> y lo más preferiblemente un resto R<sup>A3</sup>.

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



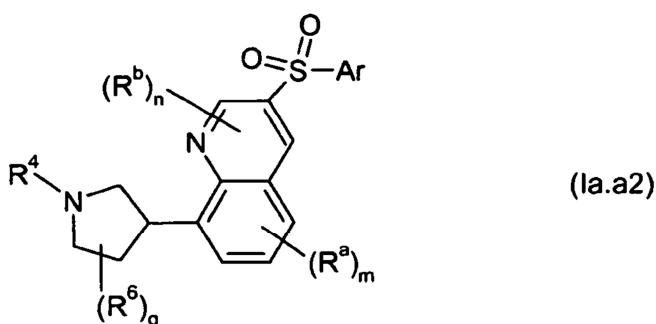
en los que n, m, Ar, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son según se definen en la presente memoria y en los que R es según se definió anteriormente, p. ej. un resto de la fórmula R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>C</sup> o R<sup>D</sup>, más preferiblemente un resto R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup>, en particular un resto R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> o R<sup>A4</sup> y lo más preferiblemente un resto R<sup>A3</sup>.

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



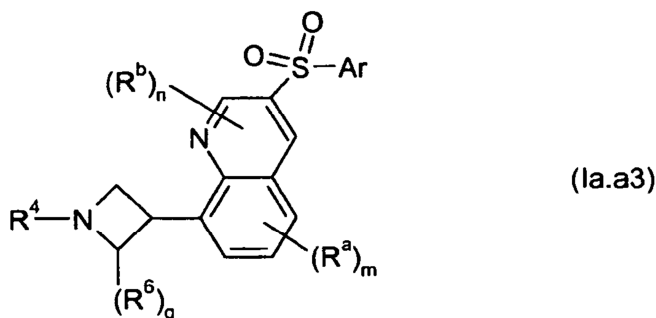
en los que n, m, q, Ar, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son según se definen en la presente memoria. R<sup>4</sup> es en particular hidrógeno. La variable q es en particular 0.

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



en los que n, m, q, Ar, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son según se definen en la presente memoria. R<sup>4</sup> es en particular hidrógeno. La variable q es en particular 0.

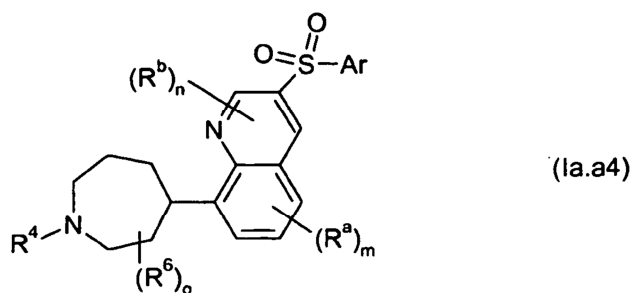
Una realización particularmente preferida adicional de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula la.a3:



5

en los que n, m, q, Ar, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son según se definen en la presente memoria. R<sup>4</sup> es en particular hidrógeno. La variable q es en particular 0.

Una realización particularmente preferida adicional de la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula la.a4:



10

en los que n, m, q, Ar, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son según se definen en la presente memoria. R<sup>4</sup> es en particular hidrógeno. La variable q es en particular 0.

En los compuestos de la fórmula I, y asimismo en las fórmulas la, lb, la.a, la.b, la.c, la.a1, la.a2, la.a3 y la.a4, Ar es preferiblemente un radical Ar<sup>1</sup>, en particular un radical seleccionado de fenilo, naftilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazinilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzomorfolinilo o indanilo, en donde el radical cíclico Ar<sup>1</sup> no está sustituido o puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>x</sup> según se definen en la presente memoria. Asimismo, se prefieren compuestos de la fórmula I en los que Ar es un radical Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>, en el que Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en fenilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, en donde los Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>x</sup> según se definen en la presente memoria. En los radicales Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>, el radical Ar<sup>2</sup> se selecciona preferiblemente de fenilo, piridilo y tienilo, y el radical Ar<sup>3</sup> es preferiblemente fenilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo o tiadiazolilo, en donde Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>x</sup> según se definen en la presente memoria. Asimismo, se prefieren compuestos de la fórmula I en los que Ar es un radical Ar<sup>2</sup>-O-Ar<sup>3</sup>, en el que Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en fenilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo o tiadiazolilo, en donde Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>x</sup> según se definen en la presente memoria. En los radicales Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>, el radical Ar<sup>2</sup> se selecciona preferiblemente de fenilo, piridilo y tienilo, y el radical Ar<sup>3</sup> es preferiblemente fenilo, en donde Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>x</sup> según se definen en la presente memoria.

En los compuestos de la fórmula I, y asimismo en las fórmulas la, lb, la.a, la.b, la.c, la.a1, la.a2, la.a3 y la.a4, Ar es más preferiblemente fenilo, que no está sustituido o puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>x</sup> según se definen en la presente memoria.

Si está presente  $R^x$ ,  $R^x$  se selecciona preferiblemente de halógeno, CN, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  y un grupo  $NR^{x1}R^{x2}$ . Más preferiblemente,  $R^x$  se selecciona de halógeno, haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$  y un grupo  $NR^{x1}R^{x2}$ . Lo más preferiblemente,  $R^x$  se selecciona de halógeno, haloalquilo  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ .

- 5 En una realización,  $R^x$  es fenilo o fenoxi (es decir Ar es  $Ar^2-Ar^3$  o  $Ar^2-O-Ar^3$  siendo  $Ar^3$  fenilo), en donde el radical fenilo en los 2 últimos radicales mencionados no está sustituido o puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ .

- 10 En los compuestos de la fórmula I, y asimismo en las fórmulas Ia, Ib, Ia.a, Ia.b, Ia.c, Ia.a1, Ia.a2, Ia.a3 y Ia.a4, m es preferiblemente 0. Si m es diferente de 0,  $R^a$  se selecciona preferiblemente de halógeno, CN, alquilo  $C_1-C_4$ , en particular metilo,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCHF_2$  y  $OCF_3$ .

En los compuestos de la fórmula I, y asimismo en las fórmulas Ia, Ib, Ia.a, Ia.a1, Ia.a2 y Ia.a3, n es preferiblemente 0. Si m es diferente de 0,  $R^b$  se selecciona preferiblemente de halógeno, CN, alquilo  $C_1-C_4$ , en particular metilo,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCHF_2$  y  $OCF_3$ .

**Ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula I se dan en las siguientes tablas 1 a 6.**

- 15 Tabla 1.

Compuestos de fórmula Ia.a en los que m y n son 0 y R es un resto de la fórmula  $R^{A3}$  siendo q 0, en los que las variables Ar y  $R^4$  tienen los significados dados en una de las filas 1 a 110 de la tabla A (compuestos Ia.a1-1 a Ia.a1-110).

Tabla A.

	Ar	$R^4$
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

(continuación)

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
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

(continuación)

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-benzodiazol-4-ilo	H
56	fenilo	n-propilo
57	2-fluorofenilo	n-propilo
58	3-fluorofenilo	n-propilo
59	2,3-difluorofenilo	n-propilo
60	2,4-difluorofenilo	n-propilo
61	2,5-difluorofenilo	n-propilo
62	2,6-difluorofenilo	n-propilo
63	3,4-difluorofenilo	n-propilo
64	3,5-difluorofenilo	n-propilo
65	2-clorofenilo	n-propilo
66	3-clorofenilo	n-propilo
67	2-tolilo	n-propilo
68	3-tolilo	n-propilo
69	2-isopropilfenilo	n-propilo
70	3-isopropilfenilo	n-propilo
71	2-difluorometilfenilo	n-propilo
72	3-difluorometilfenilo	n-propilo
73	2-trifluorometilfenilo	n-propilo

(continuación)

74	3-trifluorometilfenilo	n-propilo
75	bifenil-2-ilo	n-propilo
76	bifenil-3-ilo	n-propilo
77	2-metoxifenilo	n-propilo
78	3-metoxifenilo	n-propilo
79	2-difluorometoxifenilo	n-propilo
80	3-difluorometoxifenilo	n-propilo
81	2-trifluorometoxifenilo	n-propilo
82	3-trifluorometoxifenilo	n-propilo
83	2-fenoxifenilo	n-propilo
84	3-fenoxifenilo	n-propilo
85	4-(oxazol-5-il)fenilo	n-propilo
86	3-(pirrolidin-1-il)fenilo	n-propilo
87	1-naftilo	n-propilo
88	2-naftilo	n-propilo
89	piridin-2-ilo	n-propilo
90	piridin-3-ilo	n-propilo
91	piridin-4-ilo	n-propilo
92	2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-ilo	n-propilo
93	6-morfolinilpiridin-3-ilo	n-propilo
94	6-fenoxipiridin-3-ilo	n-propilo
95	tien-2-ilo	n-propilo
96	5-metiltien-2-ilo	n-propilo
97	5-(piridin-2-il)tien-2-ilo	n-propilo
98	5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo	n-propilo
99	5-cloro-3-metil-benzo[b]tien-2-ilo	n-propilo
100	2-metiltiazol-5-ilo	n-propilo
101	2,4-dimetil-tiazol-5-ilo	n-propilo
102	4-metiltiazol-2-ilo	n-propilo



(continuación)

103	5-metiltiazol-2-ilo	n-propilo
104	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	n-propilo
105	1-metilimidazol-4-ilo	n-propilo
106	benzotiazol-7-ilo	n-propilo
107	4-metilbenzomorfolin-8-ilo	n-propilo
108	quinolin-8-ilo	n-propilo
109	isoquinolin-4-ilo	n-propilo
110	2,1,3-benzodiazol-4-ilo	n-propilo

Tabla 2.

- 5 Compuestos de fórmula I.a.a en los que m y n son 0 y R es un resto de la fórmula  $R^{A3}$ , siendo q 1 y siendo  $R^6$  metilo que está situado en la posición 2 del anillo de piperidina, en los que las variables Ar y  $R^4$  tienen los significados dados en una de las filas 1 a 110 de la tabla A (compuestos la.a1-111 a la.a1-220).

Tabla 3.

- 10 Compuestos de fórmula I.a.a en los que m y n son 0 y R es un resto de la fórmula  $R^{A3}$ , siendo q 1 y siendo  $R^6$  metilo que está situado en la posición 3 del anillo de piperidina, en los que las variables Ar y  $R^4$  tienen los significados dados en una de las filas 1 a 110 de la tabla A (compuestos la.a1-221 a la.a1-330).

Tabla 4.

- 15 Compuestos de fórmula I.a.a en los que m y n son 0 y R es un resto de la fórmula  $R^{A2}$ , siendo q 0, en los que las variables Ar y  $R^4$  tienen los significados dados en una de las filas 1 a 110 de la tabla A (compuestos la.a2-1 a la.a2-110).

Tabla 5.

- 20 Compuestos de fórmula I.a.a en los que m y n son 0 y R es un resto de la fórmula  $R^{A1}$ , siendo q 0, en los que las variables Ar y  $R^4$  tienen los significados dados en una de las filas 1 a 110 de la tabla A (compuestos la.a3-1 a la.a3-110).

Tabla 6.

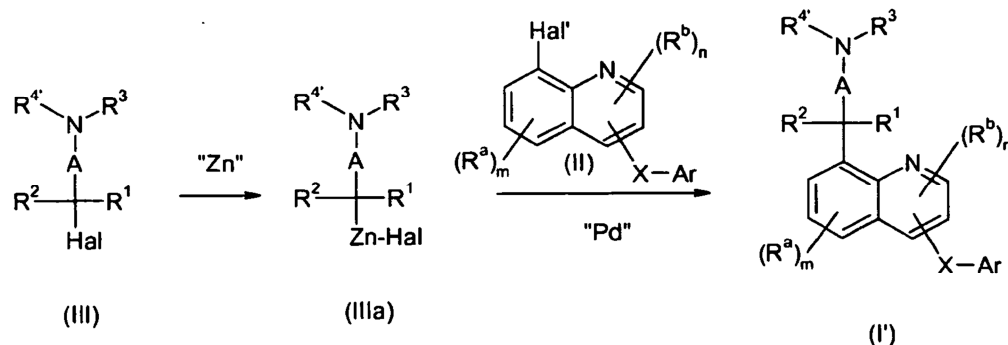
- 25 Compuestos de fórmula I.a.a en los que m y n son 0 y R es un resto de la fórmula  $R^{A4}$ , siendo q 0, en los que las variables Ar y  $R^4$  tienen los significados dados en una de las filas 1 a 110 de la tabla A (compuestos la.a4-1 a la.a4-110).

- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse según se esboza en las rutas sintéticas posteriores.

#### 1. Rutas sintéticas generales

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse, p. ej., partiendo de compuestos de quinolina sustituidos con halo en 8 de la fórmula II y aminas III mediante un acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición, según se representa en el esquema 1:

Esquema 1:



En el esquema 1, las variables  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A,  $R^a$ ,  $R^b$ , X, Ar, m y n son según se definen en la presente memoria.  $R^4$  tiene uno de los significados dados para  $R^4$  diferentes de hidrógeno o un grupo protector de N adecuado, p. ej. Boc, y Hal y Hal' son Br o I. De acuerdo con el esquema 1, el compuesto halogenado III se convierte en un compuesto de organozinc IIIa de acuerdo con procedimientos estándar, p. ej. mediante el procedimiento descrito en Tetrahedron 1987, 43, 2203-2212; J. Org. Chem. 1988, 53, 2390-2392. El compuesto de organozinc se hace reaccionar subsiguientemente en una reacción de acoplamiento cruzado mediada por Pd(0) tipo Negeshi con un compuesto de 8-haloquinolina II apropiado para dar el compuesto sustituido en 8 I' por analogía con el método descrito en Synlett 1998, 4, 379-380; J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12527-12530. Alternativamente, el compuesto de organozinc IIIa generado intermedidamente puede transmetalizarse, e. g. con  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ , y hacerse reaccionar subsiguientemente con un compuesto de 8-haloquinolina de fórmula II.

Si  $R^4$  es un grupo protector de N adecuado, los compuestos de la fórmula I en los que  $R^4$  es hidrógeno pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I' mediante escisión del enlace N- $R^4$ . En caso de que  $R^4$  sea Boc, la escisión puede alcanzarse mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

Si en el compuesto de quinolina I' resultante el radical  $R^4$  no es el radical  $R^4$  deseado sino un precursor del mismo, el compuesto puede modificarse según se esboza posteriormente para obtener el sustituyente  $R^4$  deseado. Un precursor es un radical que fácilmente puede retirarse y reemplazarse por el grupo  $R^4$  deseado o que puede modificarse para dar  $R^4$ . El precursor también puede ser un grupo protector de N (PG), tal como butiloxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (Trt), nitrobenenosulfenilo (Nps), alilo y bencilo.

Si  $R^4$  es alilo, el grupo alilo puede escindirse para obtener un compuesto de la fórmula I, en el que  $R^4$  es hidrógeno. La escisión del grupo alilo se alcanza, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto I' con  $R^4$  = alilo con un agente de captura 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 que son capaces de formar un compuesto de paladio(0) bajo las condiciones de reacción, p. ej. dicloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), ventajosamente en combinación con ligandos de fosfina, p. ej. triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina, trialquilfosfinas, tales como tributilfosfina, y cicloalquilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina, y especialmente con ligandos de quelatos de fosfina, tales como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo o 1,4-bis(difenilfosfino)butano, aplicando métodos conocidos por los expertos (con respecto a eliminar N-alilo en presencia de ácido mercaptobenzoico, véase WO 94/24088; con respecto a eliminar en presencia de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, véanse 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  $R^4$  alilo, en presencia de compuestos de rodio, tales como tris(trifenilfosfina)clororrodio(I), por analogía con los métodos descritos en J. Chem. Soc., Perkin Transaction I: Organic y Bio-Organic Chemistry 1999 (21) pp. 3089-3104 y Tetrahedron Asymmetry 1997, 8(20), pp. 3387 - 3391).

Si  $R^4$  es bencilo, este sustituyente también puede escindirse para obtener un compuesto I en el que  $R^4$  es H. Las condiciones de reacción para la escisión son conocidas en la especialidad. Típicamente, el grupo bencilo se retira mediante una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como Pd sobre carbono o hidróxido de paladio.

$R^4$  también puede ser un grupo protector. El grupo protector puede retirarse para dar un compuesto I, en el que  $R^4$  es hidrógeno. Grupos protectores adecuados son conocidos en la especialidad y se seleccionan, por ejemplo, de terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (Trt) y nitrobenenosulfenilo (Nps). Un grupo protector preferido es Boc. Los grupos protectores pueden retirarse mediante métodos conocidos, tales como el tratamiento de la amina protegida con un ácido, p. ej. un ácido halogenado, tal como HCl o HBr, ácido fórmico o ácido trifluoroacético, o mediante hidrogenación, opcionalmente en presencia de un

catalizador de Pd.

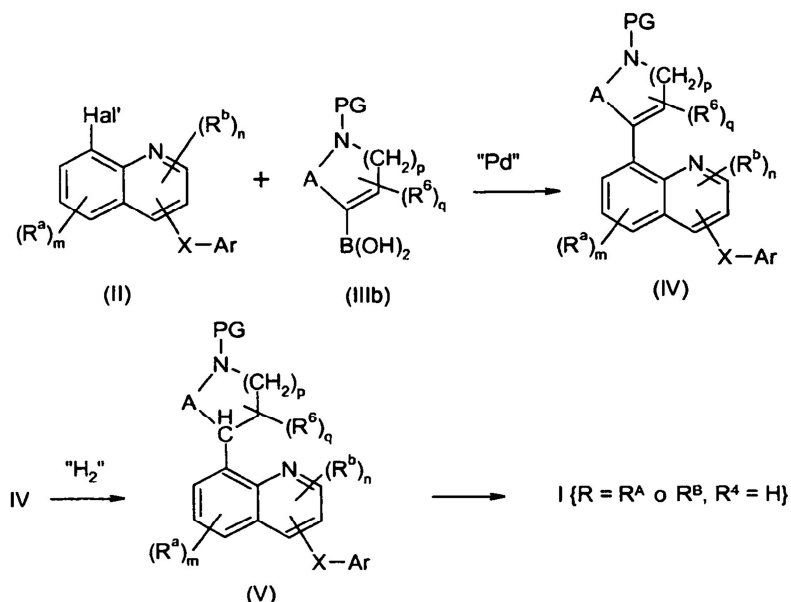
El compuesto I resultante, en el que  $R^4$  es H, puede hacerse reaccionar a continuación, de un modo conocido, en el sentido de una alquilación, con un compuesto  $R^4$ -X. En este compuesto,  $R^4$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ , alcoxi( $C_1$ - $C_4$ )-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 de salida desplazable nucleófilamente, p. ej. halógeno, trifluorometilsulfonato, alquilsulfonato, arilsulfonato, alquilsulfato y similares. Las condiciones de reacción que se requieren para la alquilación se han divulgado, p. ej., en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(7), pp. 2443-2446 y también 2002, 12(5), pp. 1917-1919.

La alquilación también puede alcanzarse, en el sentido de una aminación reductiva, haciendo reaccionar el compuesto I, en el que  $R^4$  = H, con una cetona o un aldehído adecuados en presencia de un agente reductor, p. ej. en presencia de un borohidruro tal como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. El experto en la especialidad está familiarizado con las condiciones de reacción que se requieren para una aminación reductiva, p. ej. de *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(5), pp. 795-798 y 12(7) pp. 1269-1273.

En caso de que  $R^4$  sea hidrógeno, el compuesto I también puede hacerse reaccionar con un haluro de acilo para obtener un compuesto de la fórmula I en el que  $R^4$  es formilo o alquil( $C_1$ - $C_4$ )-carbonilo. El grupo carbonilo en estos compuestos puede reducirse con diborano para obtener compuestos de la fórmula general I en los que  $R^4$  es alquilo  $C_2$ - $C_5$ . El grupo carbonilo también puede hacerse reaccionar con un agente de fluoración para obtener un compuesto I en el que  $R^4$  es 1,1-difluoroalquilo. La acilación y la reducción pueden alcanzarse mediante métodos estándar, que se analizan en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª ed. J. Wiley & Sons, Nueva York 1985, p.370 y 373 (acilación) y p. 1099 ss. y en la bibliografía citada en esta publicación (con respecto a la acilación, véase además *Synth. Commun.* 1986, 16, p. 267, y con respecto a la reducción, véase además *J. Heterocycl. Chem.* 1979, 16, p. 1525).

Compuestos de la fórmula I en los que el resto R es un radical de la fórmula  $R^A$  o  $R^B$ , siendo  $R^4$  hidrógeno, pueden prepararse, p. ej., partiendo de compuestos de quinolina sustituidos con halo en 8 de la fórmula II adecuados mediante un acoplamiento cruzado catalizado con metales de transición con un compuesto borónico IIIa e hidrogenación y desprotección subsiguientes, según se representa en el esquema 2:

**Esquema 2:**

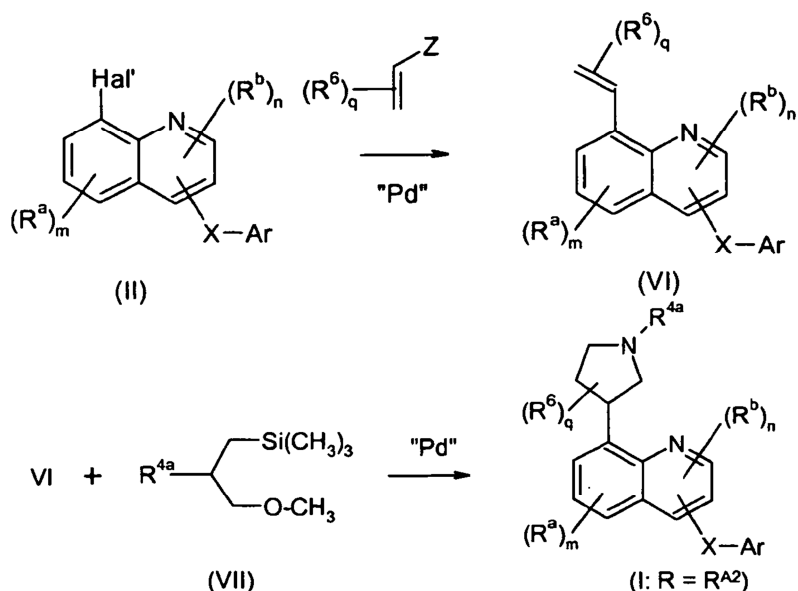


En el esquema 2, las variables  $R^6$ , A, p, q,  $R^A$ ,  $R^B$ , X, Ar, m y n son según se definen en la presente memoria. PG es un grupo protector de N adecuado, p. ej. BOC, y Hal y Hal' son Br o I. El compuesto de 8-quinolina II se hace reaccionar bajo condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico IIIb en presencia de un catalizador de paladio para dar un producto intermedio, compuesto IV. El compuesto IV puede reducirse a continuación bajo condiciones de hidrogenación catalítica para dar el compuesto V. Si la hidrogenación se lleva a cabo bajo condiciones quirales, p. ej. usando catalizadores quirales, pueden obtenerse los compuestos de fenilpirrolidina enantiómeramente puros. Los catalizadores de hidrogenación quirales son bien conocidos en la

especialidad y se describen, p. ej., en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley, 3ª edición. Dependiendo de la elección del grupo protector PG, puede obtenerse el aminocompuesto I ( $R^4 = H$ ) libre mediante desprotección subsiguiente (p. ej. TFA para BOC).

Compuestos de la fórmula I en los que el resto R es un radical de la fórmula  $R^{A2}$  pueden prepararse de acuerdo con el método representado en el esquema 3:

**Esquema 3:**



En el esquema 3, las variables  $R^6$ ,  $q$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $X$ ,  $Ar$ ,  $m$  y  $n$  son según se definen en la presente memoria.  $Z$  es un radical  $SnR_3$ , siendo  $R$  alquilo  $C_1-C_4$ .  $R^{4a}$  tiene uno de los significados de  $R^4$  diferentes de  $H$  o es un grupo escindible, p. ej. bencilo, y  $Hal'$  es  $Br$  o  $I$ . La etapa clave es una cicloadición dipolar [3+2] de un iluro de azometina no estabilizado a un derivado de 8-alquenilquinolina VI para dar el compuesto V. Este procedimiento se describe generalmente en *J. Org. Chem* 1987, 52, 235. El precursor del iluro, la amina VII, está disponible comercialmente o puede sintetizarse a partir de  $NH_2(PG)$ ,  $(CH_3)_3SiCH_2Cl$  y  $HCHO$  en presencia de metanol.

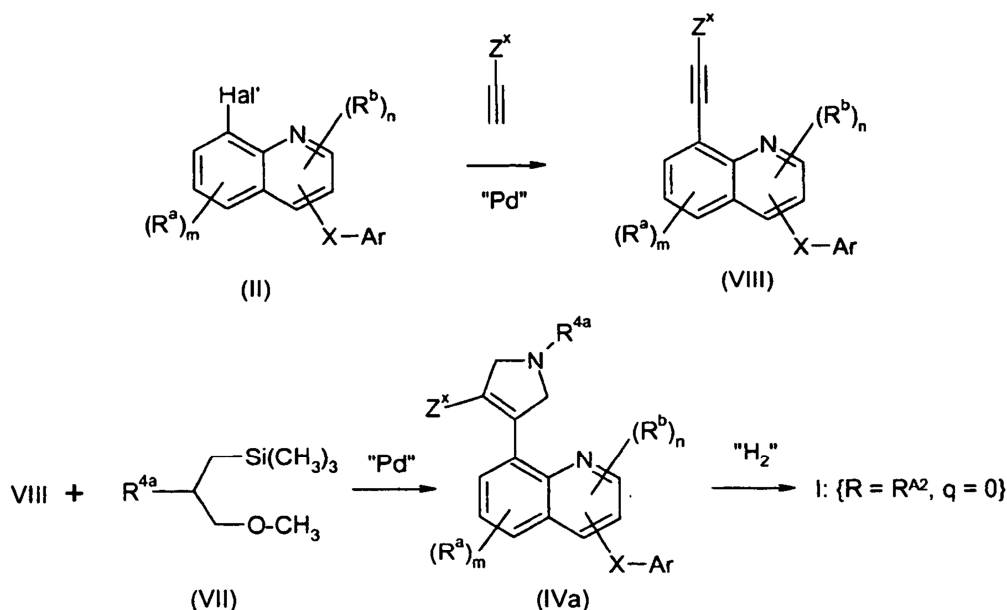
El compuesto de 8-alquenilquinolina (VI) puede sintetizarse, p. ej., mediante un acoplamiento de Stille de una 8-halogenoquinolina II, p. ej. yodo, con el correspondiente tributilestannato de alqueno, tal como tributilestannato de vinilo o isobutenilo, en presencia de un catalizador de acoplamiento de Pd apropiado, p. ej. tetraquitrifenilfosfina-paladio(0) (véanse, p. ej. *Tetrahedron*, 2003, 59 (34), 6545 y *Bioorg. Med. Chem.* 1999, 7(5), 665). Eligiendo un isómero de Stille especial (p. ej. tributilestannato de cis- o trans-isobutenilo), puede prepararse selectivamente la correspondiente cis- o trans-alquilfenilpirrolidina.

Alternativamente, el compuesto 8-alquenil-aromático (VI) puede prepararse mediante una reacción de Wittig del derivado de 8-formilquinolina correspondiente con un reactivo de Wittig tal como  $PPh_3=CHR$  ( $R$  es  $H$  o alquilo  $C_1-C_3$ ). Las condiciones para la reacción de Wittig son bien conocidas en la especialidad y se analizan, p. ej., en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley, 3ª edición, páginas 845 ss..

El grupo  $R^{4a}$  de la amina VII precursora corresponde ventajosamente al grupo  $R^4$  deseado del compuesto I final o es alternativamente un grupo escindible, tal como bencilo, que puede retirarse mediante hidrogenación catalítica para dar el compuesto I con  $R=R^{A2}$  y  $R^4=H$ .

Compuestos de la fórmula I en los que el resto R es un radical de la fórmula  $R^{A2}$  también pueden prepararse de acuerdo con el método representado en el esquema 4:

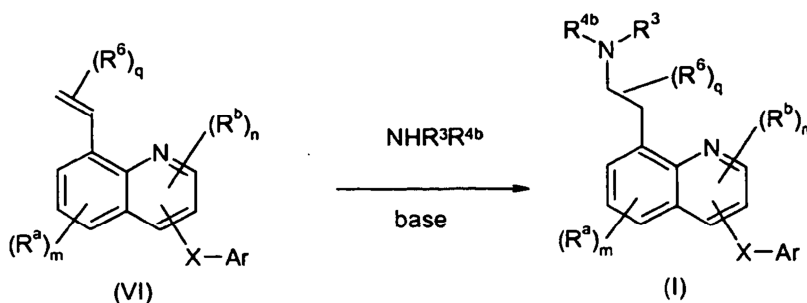
Esquema 4:



En el esquema 4, las variables  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Ar}$ ,  $m$  y  $n$  son según se definen en la presente memoria.  $\text{Z}^x$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o  $\text{SiR}^3$ , siendo  $\text{R}$  alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ .  $\text{R}^{4a}$  tiene uno de los significados de  $\text{R}^4$  diferentes de  $\text{H}$  o es un grupo escindible, p. ej. bencilo, y  $\text{Hal}'$  es  $\text{Br}$  o  $\text{I}$ . La etapa clave es una cicloadición dipolar [3+2] de un iluro de azometina no estabilizado a un derivado de 8-alquilquinolina VIII para dar el compuesto IVa (véase, p. ej., Tetrahedron 1996, 52, 59). IVa se hidrogena a continuación hasta el correspondiente compuesto de pirrolidina I ( $\text{R} = \text{R}^{\text{A}2}$ ). Opcionalmente, el resto  $\text{Z}^x$  se retira. Si la hidrogenación se lleva a cabo bajo condiciones quirales, p. ej. usando catalizadores quirales, pueden obtenerse los compuestos de fenilpirrolidina enantiómericamente puros. Los catalizadores de hidrogenación quirales son bien conocidos en la especialidad y se describen, p. ej., en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley, 3ª edición.

Compuestos de la fórmula I en los que el resto  $\text{R}$  es un radical de la fórmula  $\text{R}^{\text{C}2}$  pueden prepararse partiendo del compuesto VI de acuerdo con el método representado en el esquema 5:

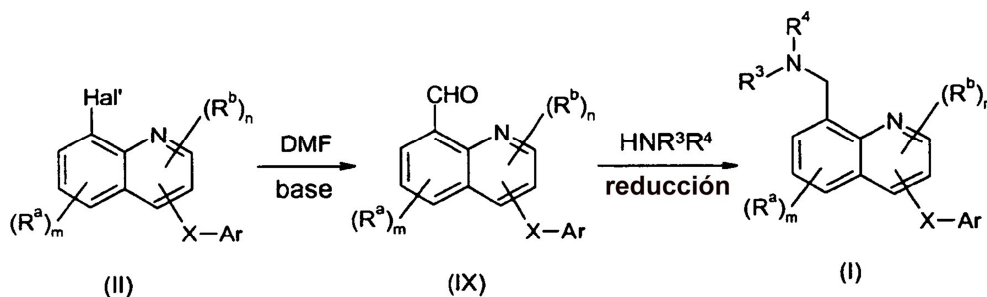
Esquema 5:



En el esquema 5, las variables  $\text{R}^6$ ,  $q$ ,  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Ar}$ ,  $m$  y  $n$  son según se definen en la presente memoria.  $\text{R}^{4b}$  tiene uno de los significados de  $\text{R}^4$  diferentes de  $\text{H}$  o es un grupo protector de  $\text{N}$ , p. ej. bencilo o Boc. De acuerdo con el esquema 5, el compuesto de 8-alquilquinolina VI se trata con una amina  $\text{HNR}^3\text{R}^{4b}$  apropiada en presencia de una base fuerte tal como  $n$ -butil-litio ( $\text{BuLi}$ ) o hidruro sódico en un disolvente polar aprótico tal como tetrahidrofurano (THF) o  $N,N$ -dimetilformamida (DMF) para dar después del tratamiento el producto de adición de Michael deseado I.

Compuestos de la fórmula I en los que el resto  $\text{R}$  es un radical de la fórmula  $\text{R}^{\text{C}1}$  pueden prepararse partiendo del compuesto II de acuerdo con el método representado en el esquema 6:

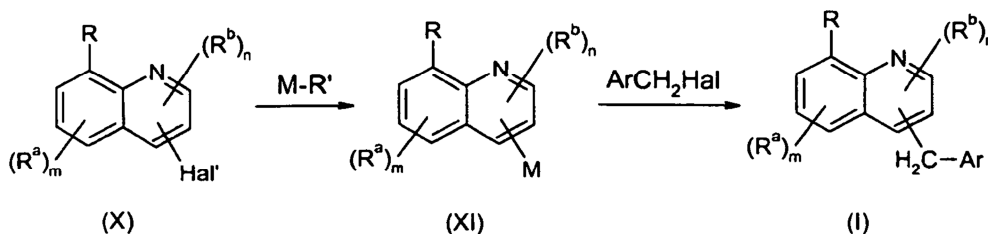
Esquema 6:



En el esquema 6, las variables  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ , X, Ar, m y n son según se definen en la presente memoria. Hal' es bromo o yodo. De acuerdo con el esquema 6, el compuesto de 8-haloquinolina II se hace reaccionar con DMF y una base apropiada tal como BuLi o NaH en un disolvente aprótico tal como THF o DMF para dar el compuesto de formilo IX. El compuesto IX se somete a continuación a una aminación reductiva con una amina  $\text{HNR}^3\text{R}^4$  para dar el compuesto de aminometilquinolina deseado. La aminación reductiva se realiza habitualmente en presencia de una base adecuada (p. ej.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) y la reducción puede alcanzarse mediante una variedad de técnicas de reducción química o hidrogenación catalítica familiares para los expertos en la especialidad.

- 10 Compuestos de la fórmula I en los que X es  $\text{CH}_2$  también pueden prepararse partiendo de compuestos de 3- o 4-haloquinolina de la fórmula X según se representa en el esquema 7:

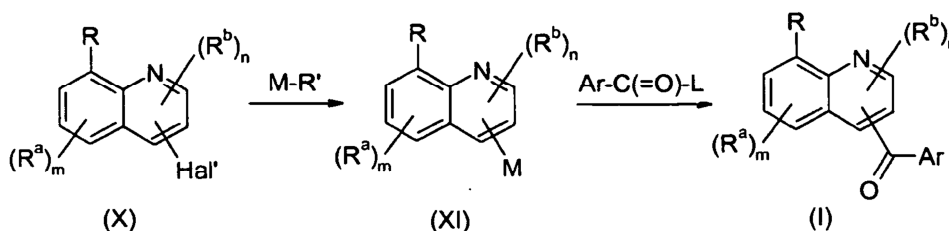
Esquema 7:



En el esquema 7, las variables R,  $R^a$ ,  $R^b$ , Ar, m y n son según se definen en la presente memoria. Hal y Hal' son bromo o yodo. R' es alquilo. M es litio o Mg-Hal. De acuerdo con el esquema 7, un compuesto de 3- o 4-haloquinolina X se trata con un compuesto de metal-alquilo M-R tal como BuLi o MeMgBr en un disolvente de éter aprótico tal como éter dietílico, metil-terc-butil-éter, THF o dioxano para dar un compuesto metalado intermedio XI. El compuesto XI se somete a continuación a una alquilación con un haluro de arilmetilo  $\text{ArCH}_2\text{Hal}$  adecuado para dar la quinolina sustituida en 3 o 4 deseada. Esta secuencia de reacción también puede efectuarse previamente en la ruta sintética antes de la introducción del sustituyente alquilamino en 8. El compuesto X puede prepararse mediante un reordenamiento de las transformaciones químicas esbozadas en los esquemas 1 a 6 de un modo bien conocido para un experto en la especialidad.

Compuestos de la fórmula I en los que X es  $\text{C}(=\text{O})$  también pueden prepararse partiendo de compuestos de 3- o 4-haloquinolina de la fórmula X según se representa en el esquema 8:

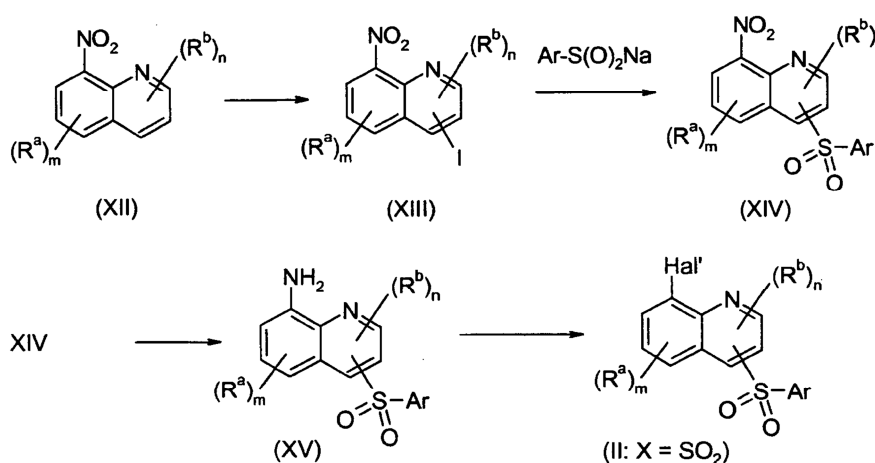
Esquema 8:



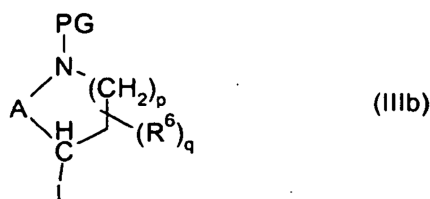
En el esquema 8, las variables R, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, Ar, m y n son según se definen en la presente memoria. Hal' es bromo o yodo. R' es alquilo. M es litio o Mg-Hal. L es un grupo de salida adecuado, p. ej. halógeno (haluro de aroilo), O-alquilo (éster aroílico) o un residuo de amida de Weinreb. De acuerdo con el esquema 8, un compuesto de 3- o 4-haloquinolina X se trata con un compuesto de metal-alquilo M-R tal como BuLi o MeMgBr en un disolvente de éter aprótico tal como éter dietílico, metil-terc-butil-éter, THF o dioxano para dar un compuesto metalado intermedio XI. El compuesto XI se somete a continuación a una acilación con un compuesto de aroilo Ar-C(=O)-L adecuado para dar la quinolina sustituida en 3 o 4 adecuada. Esta secuencia de reacción también puede efectuarse previamente en la ruta sintética antes de la introducción del sustituyente alquilamino en 8.

Los compuestos de 8-haloquinolina de la fórmula II están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con técnicas habituales de la síntesis orgánica, que son bien conocidas para el experto en la especialidad. Compuestos de la fórmula II en los que X es S(O)<sub>2</sub> pueden prepararse, p. ej., partiendo de compuestos de 8-nitroquinolina de la fórmula XII según se representa en el esquema 9.

Esquema 9:

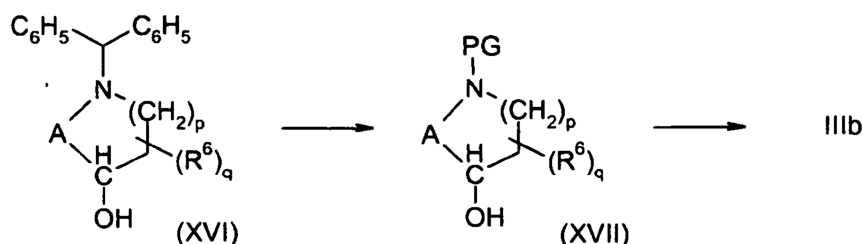


Nitroquinolinas disponibles comercialmente tales como XII pueden convertirse en los derivados yodados en 3 XIII mediante el tratamiento con un reactivo de yodación tal como N-yodosuccinimida en un disolvente tal como ácido acético para dar el compuesto de 3- o 4-yodoquinolina XIII. Los isómeros 3 y 4 pueden separarse en esta fase o una fase posterior. El compuesto XIII se hace reaccionar a continuación con una sal de metal alcalino de un ácido sulfínico Ar-S(O)OH, p. ej. la sal sódica Ar-S(O)<sub>2</sub>Na, 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. La reducción del grupo nitro de XIV da el aminocompuesto XV. La reducción puede alcanzarse mediante una variedad de métodos, incluyendo la reducción con un agente reductor "no hidrogenado" tal como SnCl<sub>2</sub> o mediante técnicas de hidrogenación catalítica familiares para los expertos en la técnica. El grupo amino de XV se convierte a continuación en el grupo yodo mediante una reacción de Sandmeyer usando una fuente de nitrosonio (p. ej. NaNO<sub>2</sub>, n-BuNO<sub>2</sub>) y un yoduro (p. ej. CuI o n-Bu<sub>4</sub>NI) en un disolvente adecuado tal como agua o CH<sub>3</sub>CN. Compuestos de la fórmula IIb,



en particular compuestos de la fórmula IIIb en los que p es 0 y A es CH<sub>2</sub>, pueden prepararse mediante la secuencia de reacción representada en el esquema 10.

**Esquema 10:**



Partiendo de un compuesto de benzhidrido XVI, p. ej. compuesto de 1-benzhidril-azetidin-3-ol, se realiza una desprotección mediada por Pd para dar la amina libre (Tetrahedron 2002, 58, 9865-9870). A continuación, se introduce un grupo protector PG (p. ej. formación de carbamato si PG es BOC) para dar el compuesto XVII. La halogenación subsiguiente genera el compuesto yodado IIIb que es susceptible de sufrir inserción de Zn (Tetrahedron 1987, 43, 2203-2212; J. Org. Chem. 1988, 53, 2390-2392). El compuesto de organozinc así obtenible puede usarse en rutas sintéticas como las esbozadas anteriormente en el esquema 1. La síntesis de compuestos de azetidin-3-ol se ha descrito a modo de ejemplo en J. Med. Chem. 1994, 37, 4195-4210 o Helvetica Chimica Acta 1995, 78, 1238-1246.

Si no se indica otra cosa, las reacciones descritas anteriormente se llevan a cabo generalmente en un disolvente a temperaturas ente 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 usando microondas, algo que ha resultado ser valioso, en particular en el caso de las reacciones catalizadas por metales de transición (con respecto a las reacciones que usan microondas, véanse Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ss. p. 9225 ss. y además, de un modo general, "Microwaves in Organic Synthesis", Andre Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002).

Las sales de adición de ácido de compuestos I se preparan de modo habitual mezclando la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado en solución en un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como éter dietílico, metil-terc-butil-éter o éter diisopropílico, 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.

El compuesto de la invención puede ser un agonista de receptores 5-HT<sub>6</sub>, incluyendo actividad agonista parcial, o un antagonista de receptores 5-HT<sub>6</sub>, incluyendo actividad agonista inversa.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención tienen una afinidad sorprendentemente alta para receptores 5-HT<sub>6</sub>. La alta afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención para receptores 5-HT<sub>6</sub> se refleja en constantes de unión a receptores in vitro muy bajas (valores de K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)) de, como norma, menos de 50 nM (nmol/l), preferiblemente de menos de 10 nM y, en particular, de menos de 5 nM. El desplazamiento de <sup>3</sup>H-LSD puede usarse, por ejemplo, en estudios de unión a receptores para determinar afinidades de unión a receptores 5-HT<sub>6</sub>.

Por otra parte, los compuestos de fórmula I son ligandos altamente selectivos del receptor 5-HT<sub>6</sub> que, debido a su baja afinidad para otros receptores, tales como receptores de dopamina, receptores adrenérgicos, receptores muscarínicos, receptores de histamina, receptores de opiáceos, en particular receptores D<sub>2</sub> de dopamina, α<sub>1</sub>-adrenérgicos y H<sub>1</sub> de histamina, dan lugar a menos efectos secundarios que otros ligandos de 5-HT<sub>6</sub> menos selectivos.

A modo de ejemplo, las selectividades para 5-HT<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>6</sub>/receptor α<sub>1</sub>-adrenérgico o 5-HT<sub>6</sub>/H<sub>1</sub> de los compuestos



de acuerdo con la presente invención, es decir las relaciones  $K_i(D_2)/K_i(5\text{-HT}_6)$ ,  $K_i(\text{receptor } \alpha_1\text{-adrenérgico})/K_i(5\text{-HT}_6)$  o  $K_i(H_1)/K_i(5\text{-HT}_6)$  de las constantes de unión a receptores, son como norma al menos 25, preferiblemente al menos 50, aún mejor al menos 100.

5 El desplazamiento de  $[^3\text{H}]5\text{CH}_23390$  o  $[^{125}\text{I}]$ espiperona puede usarse, por ejemplo, para llevar a cabo estudios de unión a receptores sobre receptores  $D_1$ ,  $D_2$  y  $D_4$ .

Por otra parte, los compuestos de fórmula I debido a sus características estructurales son susceptibles de presentar una penetración cerebral mejorada que otros ligandos de receptores  $5\text{-HT}_6$  conocidos.

10 Debido a su perfil de unión, los compuestos pueden usarse para tratar enfermedades que responden a ligandos de receptores  $5\text{-HT}_6$  (o que son susceptibles de tratamiento con un ligando de receptor  $5\text{-HT}_6$ ), es decir son eficaces para tratar aquellos trastornos médicos o enfermedades en los que ejercen una influencia sobre (modulan) los receptores  $5\text{-HT}_6$ , conduciendo a una mejora en el cuadro clínico o la enfermedad que se cura. Ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

15 Se entiende que trastornos o enfermedades del sistema nervioso central significa trastornos que afectan a la médula espinal y, en particular, el cerebro. Dentro del significado de la invención, el término "trastorno" indica perturbaciones y/o anomalías que se considera como norma que son afecciones o funciones patológicas y que pueden manifestarse en la forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. Aunque el tratamiento de acuerdo con la invención puede dirigirse a trastornos, es decir anomalías o afecciones patológicas, individuales, también es posible que varias anomalías, que pueden estar ligadas causativamente entre sí, se combinen en patrones, es decir síndromes, que pueden tratarse de acuerdo con la invención.

20 Los trastornos que pueden tratarse de acuerdo con la invención son en particular trastornos que responden a una modulación del receptor  $5\text{-HT}_6$ . Incluyen disfunciones cognitivas, tales como un déficit en la memoria, la cognición y el aprendizaje, en particular asociado con la enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo leve, trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad, trastornos de la personalidad, tales como esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos  
25 afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, ciertos trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como apoplejía, trauma espinal o cefálico y lesiones cefálicas, tales como hidrocefalia, adicción a fármacos y obesidad.

30 Las enfermedades de adicción incluyen trastornos psíquicos y perturbaciones conductuales que son provocados por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como productos farmacéuticos o narcóticos, y además otras enfermedades de adicción, tales como adicción al juego (trastornos de control de impulsos no clasificados en otras partes). Ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (p. ej. morfina, heroína y codeína), cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo de canales de cloruro de GABA, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes,  
35 por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotores, tales como 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina (éxtasis); anfetamina y sustancias similares a anfetamina tales como metilfenidato y otros estimulantes incluyendo cafeína. Sustancias adictivas que se tienen en cuenta particularmente son opioides, cocaína, anfetamina o sustancias similares a anfetamina, nicotina y alcohol.

40 Con respecto al tratamiento de enfermedades de adicción, se da particular preferencia a los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I que no poseen por sí mismos ningún efecto psicotrópico. Esto también puede observarse en una prueba que usa ratas, que, después de haber administrado compuestos que pueden usarse de acuerdo con la invención, reducen su autoadministración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo cocaína.

45 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para tratar trastornos cuyas causas pueden atribuirse al menos parcialmente a una actividad anómala de receptores  $5\text{-HT}_6$ .

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, a los trastornos que pueden estar influenciados, dentro del sentido de un tratamiento medicinal conveniente, por la unión de socios de unión (ligandos) preferiblemente exógenamente administrados a receptores  $5\text{-HT}_6$ .

50 Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan frecuentemente por un desarrollo progresivo, es decir las afecciones descritas anteriormente cambian durante el transcurso del tiempo; como norma, la gravedad se incrementa y las afecciones posiblemente pueden combinarse entre sí o pueden aparecer otras afecciones además de las que ya existen.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse para tratar un gran número de signos, síntomas y/o disfunciones que

- están conectados con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, las afecciones mencionadas anteriormente. Estos signos, síntomas y/o disfunciones incluyen, por ejemplo, una relación perturbada con la realidad, falta de perspicacia y capacidad para cumplir normas sociales habituales o las exigencias de la vida, cambios en el temperamento, cambios en instintos individuales, tales como hambre, sueño, sed, etc., y en el estado de ánimo, perturbaciones en la capacidad para observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular inestabilidad emocional, alucinaciones, perturbaciones del ego, distracción, ambivalencia, autismo, despersonalización y percepciones falsas, ideas ilusorias, habla cambiante, falta de sinquiesia, andar de paso corto, postura flexionada de tronco y miembros, temblor, pobreza de expresión facial, habla monótona, depresiones, apatía, espontaneidad y decisión deterioradas, capacidad de asociación empobrecida, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, perturbaciones de pánico, síntomas de abstinencia en asociación con dependencia, síndromes maniformes, estados de excitación y confusión, disforia, síndromes discinéticos y trastornos de tic, p. ej. corea de Huntington y síndrome de Gilles-de-la-Tourette, síndromes de vértigo, p. ej. vértigo posicional periférico, rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondría y similares.
- 5 Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular como profilaxis de recaídas o profilaxis fásica, así como el tratamiento de signos, síntomas y/o disfunciones agudos o crónicos. El tratamiento puede estar orientado sintomáticamente, por ejemplo como la supresión de síntomas. Puede efectuarse durante un período corto, estar orientado a medio plazo o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.
- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados preferentemente para tratar enfermedades del sistema nervioso central, más preferiblemente para tratar disfunciones cognitivas y, en particular, para tratar disfunciones cognitivas asociadas con la esquizofrenia o con la enfermedad de Alzheimer.
- 20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para tratar enfermedades de adicción provocadas, a modo de ejemplo, por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como productos farmacéuticos, narcóticos, nicotina o alcohol, incluyendo trastornos psíquicos y perturbaciones conductuales relacionadas con los mismos.
- 25 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 tipo 2.
- 30 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 norma formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo que ha de tratarse, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. Que tal tratamiento esté indicado, y en qué forma ha de tener lugar, depende del caso individual y está sujeto a la determinación médica (diagnóstico) que tiene en cuenta signos, síntomas y/o disfunciones que estén presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares, y otros factores.
- 35 Como norma, el tratamiento se efectúa por medio de administración diaria única o repetida, cuando sea apropiado junto, o alternando, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen compuestos activos, de modo que se aporte a un individuo que ha de tratarse una dosis diaria preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal, en el caso de la administración oral, o de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de la administración parenteral.
- 40 La invención también se refiere a la producción de composiciones farmacéuticas para tratar a un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. Así, los compuestos de fórmula I se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con al menos un compuesto de acuerdo con la invención y, cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones pueden administrarse, por ejemplo, oralmente, rectalmente, transdérmicamente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente o intranasalmente.
- 45 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas medicinales sólidas, tales como polvos, gránulos, comprimidos, en particular comprimidos con película, pastillas, saquitos, cachets, comprimidos revestidos con azúcar, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, supositorios o formas medicinales vaginales, formas medicinales semisólidas, tales como pomadas, 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 implantados para administrar inhibidores de acuerdo con la invención. Además, también es posible usar liposomas o microesferas.
- 50
- 55

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

Excipientes adecuados se listan en las monografías medicinales para especialistas. Además, las formulaciones pueden comprender portadores farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares habituales, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; adyuvantes del revestimiento; estabilizantes de emulsiones; formadores de películas; formadores de geles; agentes enmascarantes del olor; correctores del sabor; resina; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; agentes neutralizadores; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes reengrasantes y sobreengrasantes; materias primas para pomadas, cremas o aceites; derivados de silicona; adyuvantes de extensión; estabilizantes; esterilizantes; bases para supositorios; adyuvantes para comprimidos, tales como aglutinantes, cargas, deslizantes, desintegrantes o revestimientos; propelentes; agentes secantes; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación se basa a este respecto en el conocimiento de los especialistas según se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende, 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

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

Los compuestos se caracterizaron bien a través de  $^1\text{H-NMR}$  in  $\text{d}_6$ -dimetilsulfóxido o  $\text{d}$ -cloroformo en un instrumento de NMR a 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o bien mediante espectrometría de masas, generalmente registrada a través de HPLC-MS en un gradiente rápido sobre material C18 (modo de ionización por electropulverización (ESI)), o el punto de fusión.

Las propiedades espectrales de resonancia magnética nuclear (NMR) se refieren a los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los desplazamientos en el espectro de  $^1\text{H-NMR}$  corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del desplazamiento, en lo relativo a la multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete ancho (s. an.), doblete (d), doblete ancho (d an.), triplete (t), triplete ancho (t an.), cuádruplete (q), quintuplete (quint.) y multiplete (m).

## Ejemplos

### Ejemplos de Preparación:

#### I. Preparación de los compuestos

#### 30 EJEMPLO 1

Hidrocloreto de 8-(azetidin-3-il)-3-(fenilsulfonyl)quinolina

##### 1.1 Éster terc-butilico de ácido 3-hidroxi-azetidin-1-carboxílico

A una solución desgasificada de 1-benzhidril-azetidin-3-ol (4,75 g, 19,84 mmol) en metanol (MeOH) (150 ml) se añadieron formiato amónico (8,76 g, 138,91 mmol), Pd al 10%/C (450 mg) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (dicarbonato de di-terc-butilo) (13 g, 59,56 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta reflujo bajo  $\text{N}_2$  durante 1 h. A continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un taco de celita corto y se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo (EtOAc), 1:1) proporcionaba el compuesto del epígrafe (3,30 g, 96%) como cristales blancos.

MS (ESI+) :  $m/z = 118,1$  [ $\text{M-tBu+H}$ ] $^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,43$  (s, 9H), 2,35 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 3,80 (dd,  $J = 10,4, 4,4$  Hz, 2H), 4,15 (dd,  $J = 9,6, 6,7$  Hz, 2H), 4,58 ppm (m, 1H).

##### 1.2 Éster terc-butilico de ácido 3-yodo-azetidin-1-carboxílico

Una solución de éster terc-butilico de ácido 3-hidroxi-azetidin-1-carboxílico (3,35 g, 19,34 mmol) en tolueno (200 ml) se trató con imidazol (3,95 g, 58,01 mmol), trifenilfosfina (10,14 g, 38,65 mmol) e  $\text{I}_2$  (7,36 g, 28,99 mmol). La mezcla se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y subsiguientemente se vertió en una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml). La trifenilfosfina en exceso se destruyó mediante la adición de yodo hasta que la coloración de  $\text{I}_2$  persistía en la capa orgánica. La última se lavó con una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5% de concentración), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (heptano:EtOAc, 2:1) proporciona el compuesto del epígrafe (5,19 g, 95%) como un aceite amarillo claro.

MS (ESI+) :  $m/z = 227,9$  [M-tBu+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 1,44$  (s, 9H), 4,29 (dd,  $J = 10,4, 5,4$  Hz, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,64 ppm (dd,  $J = 9,5, 8,0$  Hz, 2H).

### 1.3 Yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)zinc(II)

5 Polvo de Zn (1,80 g, 27,5 mmol) se agitó vigorosamente en DMA (11 ml) bajo nitrógeno y la suspensión se calentó a 65°C. Se añadieron cloruro de trimetilsililo (0,37 g, 3,39 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,64 g, 3,39 mmol) y la agitación continuó durante 40 min. A continuación, una solución de éster terc-butílico de ácido 3-yodo-azetidin-1-carboxílico (6,00 g, 21,2 mmol) en dimetilacetamida (DMA, 10 ml) se añadió gota a gota a la solución durante un período de 30 min y a continuación la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente a lo largo de 16 h. La solución resultante se usó sin purificación en la siguiente etapa.

### 10 1.4 3-(3-(Fenilsulfonil)quinolin-8-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una solución de 8-yodo-3-(fenilsulfonil)quinolina (200 mg, 0,51 mmol, preparada de acuerdo con WO2003080580) en DMA (1 ml) se añadieron PdCl<sub>2</sub>(dppf) (8,3 mg, 0,10 mmol; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y CuI (11,6 mg, 0,06 mmol), seguido por la adición gota a gota de yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-zinc(II) (317 mg, 0,91 mmol) en DMA (1 ml) a lo largo de 10 min. A continuación, la mezcla se calentó a 80°C durante 6 h, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 150 h y se extinguió con una solución acuosa saturada de NaCl. La mezcla de reacción se extrajo con terc-butil-metil-éter (MTBE). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido para dar el compuesto del epígrafe (54 mg, 25%) como un aceite amarillo claro. MS (ESI+) :  $m/z = 425,1$  (M+H)<sup>+</sup>, 370,1 (M-tBu+H)<sup>+</sup>.

### 20 1.5 Hidrocloruro de 8-(azetidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)quinolina

Una solución de 3-(3-(fenilsulfonil)quinolin-8-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (54 mg, 0,13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se trató con ácido clorhídrico (1 M en éter, 0,3 ml) a 0°C y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la concentración, el producto se lavó con EtOAc y se secó a vacío para dar el compuesto del epígrafe (45 mg, 98%) como un sólido blanco.

25 MS (ESI+) :  $m/z = 325,1$  (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta = 3,32$  (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,16 (m, 3H), 8,42 (m, 2H), 8,73 (s, 3H), 9,92 (s, 1H), 10,38 ppm (s, 1H).

## EJEMPLO 2

Hidrocloruro de 3-(fenilsulfonil)-8-(piperidin-4-il)quinolina

30 El compuesto del epígrafe se preparó de modo análogo al descrito para el ejemplo de preparación 1.

### 2.1 4-(3-(Fenilsulfonil)quinolin-8-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Rendimiento : 45%; MS (ESI+) :  $m/z = 453,1$  (M+H)<sup>+</sup>, 397,1 (M-tBu+H)<sup>+</sup>.

### 2.2 Hidrocloruro de 3-(fenilsulfonil)-8-(piperidin-4-il)quinolina

35 Rendimiento : 62%; MS (ESI+) :  $m/z = 353,1$  (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) :  $\delta = 2,00$  (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,16 (m, 3H), 8,42 (m, 2H), 8,73 (s, 3H), 9,92 (s, 1H), 10,38 ppm (s, 1H).

## EJEMPLO 3

8-(1-Bencilpírolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)quinolina

40 3-(Fenilsulfonil)-8-vinilquinolina (210 mg, 0,71 mmol, preparada de acuerdo con WO2007039219) se hizo reaccionar con bencil-metoximetil-trimetilsililmetil-amina (253 mg, 1,07 mmol) en diclorometano (2 ml) en presencia de ácido trifluoroacético durante 20 minutos. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (diclorometano al 100%) para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (100 mg, 33%).

45 MS (ESI+) :  $m/z = 429,1$  (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta = 2,22$  (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,32 (m, 11H), 7,50 (m,

1H), 7,68 (d, 2H), 7,77 ppm (s, 1H).

#### EJEMPLO 4

8-(Piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolina

El compuesto del epígrafe se preparó de modo análogo al descrito para el ejemplo de preparación 1.

##### 5 4.1 4-(3-(3-(Trifluorometil)fenilsulfonil)quinolin-8-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Rendimiento: 26%;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  = 1,43 (s, 9H), 1,60 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 4,10 (m, 3H), 7,81 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,47 (m, 3H), 8,67 (m an, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,43 ppm (s, 1H).

##### 4.2 8-(Piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolina

10 Rendimiento: 98%; MS (ESI+):  $m/z$  = 421,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 2,00 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,47 (m, 3H), 8,67 (m an, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,43 ppm (s, 1H).

#### EJEMPLO 5

3-(4-Fluorofenilsulfonil)-8-(piperidin-4-il)quinolina

15 El compuesto del epígrafe se preparó de modo análogo al descrito para el ejemplo de preparación 1.

##### 5.1 4-(3-(4-Fluorofenilsulfonil)quinolin-8-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Rendimiento : 41%; MS (ESI+) :  $m/z$  = 415,1 ( $\text{M}+\text{H}$  - tBu) $^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 1,42 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 4,10 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,15 (m, 3H), 9,15 (s, 1H), 9,36 ppm (s, 1H).

##### 20 5.2 3-(4-Fluorofenilsulfonil)-8-(piperidin-4-il)quinolina

Rendimiento : 96%; MS (ESI+) :  $m/z$  = 371,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  = 2,02 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 8,16 (m, 3H), 9,15 (s, 1H), 9,34 ppm (s, 1H).

#### EJEMPLO 6

3-(3-Bromofenilsulfonil)-8-(piperidin-4-il)quinolina

25 El compuesto del epígrafe se preparó de modo análogo al descrito para el ejemplo de preparación 1.

##### 6.1 3-(3-Bromofenilsulfonil)-8-yodoquinolina

MS (ESI+) :  $m/z$  = 473,8, 475,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  = 7,59 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,48 ppm (s, 1H).

##### 6.2 4-(3-(3-Bromofenilsulfonil)quinolin-8-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Rendimiento : 54%; MS (ESI+) :  $m/z$  = 475,0, 477,0 ( $\text{M}+\text{H}$  - tBu) $^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  = 1,48 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 4,10 (m, 3H), 7,62 (t, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,13 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,38 ppm (s, 1H).

##### 6.3 3-(3-Bromofenilsulfonil)-8-(piperidin-4-il)quinolina

35 Rendimiento : 91%; MS (ESI+) :  $m/z$  = 431,0, 433,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  = 2,02 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,39 ppm (s, 1H).

**EJEMPLO 7**

8-(Piperidin-4-il)-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenilsulfonil)quinolina

7.1 4-(3-(3-(Pirrolidin-1-il)fenilsulfonil)quinolin-8-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 4-(3-(3-bromofenilsulfonil)quinolin-8-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,19 mmol), pirrolidina (40 mg, 0,564 mmol), terc-butanolato de Na (32 mg, 0,34 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) aducto de cloroformo (19 mg, 0,019 mmol) y [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis(difenilfosfina) (BINAP, 23 mg, 0,038 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución enfriada, después de tratamiento acuoso estándar y cromatografía, daba 60 mg (61%) del producto protegido con BOC como un sólido amarillo.

MS (ESI+) :  $m/z = 422,3$  (M+H - tBu)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 0,87$  (d, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,63 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 4,10 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,38 ppm (s, 1H).

7.2 8-(Piperidin-4-il)-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenilsulfonil)quinolina

El compuesto del epígrafe se preparó de modo análogo al descrito para el ejemplo de preparación 1.

Rendimiento : 88%; MS (ESI+) :  $m/z = 431,0$  (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) :  $\delta = 2,02$  (m, 8H), 3,16 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,14 (m, 12H), 8,30 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,35 ppm (s, 1H).

**II. Investigaciones biológicas**

Desplazamiento de radioligandos que se unen a los siguientes receptores humanos clonados.

**1. Preparación de membranas mediante tratamiento ultrasónico y centrifugación diferencial**

Células procedentes de líneas celulares clonales estables que expresan el receptor correspondiente (receptores 5-HT<sub>6</sub>,  $\alpha_1$ -adrenérgico, D<sub>2</sub> de dopamina o H<sub>1</sub> de histamina) se lavaron con PBS (sin Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>) y se recolectaron en PBS con EDTA al 0,02%. Las células se recogieron mediante centrifugación a 500 g durante 10 min. a 4°C, se lavaron con PBS y se centrifugaron (500 g, 10 min. 4°C). Las pellas se almacenaron a -80°C hasta el uso. Para la preparación de membranas, la pella celular descongelada se resuspendió en tampón de sacarosa enfriado con hielo (sacarosa 0,25 M, Hepes 10 mM (pH 7,4), fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 mM en DMSO, 5 µg/ml de pepstatina-A, EDTA 3 mM, bacitracina al 0,025%) y se homogeneizó con un Branson Sonifier W-250 (Ajustes: Temporizador 4; Control de Salida 3; Ciclo de Servicio constante; de 2 a 3 ciclos). La ruptura de las células se verificó con la ayuda de un microscopio. Las células sin romper que quedaban se formaron como una pella a 1.000 g durante 10 min. a 4°C. El sobrenadante de tampón de sacarosa se centrifugó a continuación a 60.000 g durante 1 h a 4°C (Beckman Ultracentrifuge XL 80). La pella se resuspendió en 30 ml de tampón de Tris (TRIS 20 mM (pH 7,4) enfriado con hielo, 5 µg/ml de pepstatina A, PMSF 0,1 mM, EDTA 3 mM) pipeteando a través de 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 pequeño volumen de tampón de Tris enfriado con hielo (véase anteriormente) presionando a través de una pipeta serológica seguido por tratamiento ultrasónico con un Branson Sonifier W-250 (Ajustes: Temporizador 1; Control de Salida 3; Ciclo de Servicio constante; 1 ciclo). Se determinó la concentración de proteína (BCA-Kit; Pierce) y las partes alícuotas se almacenaron a -80°C o en nitrógeno líquido para el almacenamiento a largo plazo.

**2. Experimentos de unión a receptores**

Todos los experimentos de unión a receptores se llevaron a cabo en el tampón de ensayo correspondiente en un volumen total de 200 µl en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba (10<sup>-5</sup> M a 10<sup>-9</sup> M, dilución en serie de diez veces, determinaciones por duplicado). Los ensayos se terminaron mediante filtración sobre Packard Unifilter Plates (GF/C o GF/B) embebidas previamente en polietilenimina (PEI 0,1% o 0,3%) con un recolector de placa de 96 pocillos Tomtec MachIII U. Después de que las placas se hubieran secado durante 2 h a 55°C en una cámara de secado, se añadió cóctel de centelleo (BetaPlate Scint; PerkinElmer). La radiactividad se midió en un Microbeta Trilux dos horas después de la adición de la mezcla de centelleo. Los datos derivados del conteo por centelleo de líquido se analizaron mediante análisis de regresión no lineal iterativo con el uso del Statistical Analysis System (SAS): un programa similar a "LIGAND", según se describe por Munson y Rodbard (Analytical Biochemistry 107, 220-239 (1980)).

a) Ensayo de unión a receptores 5-HT<sub>6</sub>

Células HEK293 que expresan establemente el receptor h-5-HT<sub>6</sub> (Secuencia de Referencia del NCBI XM 001435) se cultivaron en medio RPMI1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero de ternero fetal al 10% y glutamina 1-2 mM. La preparación de membranas se realizó según se describe en la sección 1. Para estas membranas, se determinó una K<sub>D</sub> de 1,95 nM para [<sup>3</sup>H]-LSD (dietilamida de ácido lisérgico; Amersham, TRK1038) por medio de experimentos de unión con saturación. El día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, ácido ascórbico al 0,1%, pargilina 10 µM, pH 7,4) hasta una concentración de 8 µg de proteína/ensayo y se homogeneizaron mediante turbulencia suave. Para los estudios de inhibición, [<sup>3</sup>H]-dietilamida de ácido lisérgico 1 nM se incubó en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en tampón de ensayo. La unión no específica se definió 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 removieron en un removedor de placas a 100 rpm y se terminaron mediante filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,1%), seguido por 2 ciclos de lavado con Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo, CaCl<sub>2</sub> 5 mM.

a) Ensayo de unión a receptor D<sub>2</sub> de dopamina

Células HEK293 que expresan establemente el receptor D<sub>2</sub> de dopamina (Secuencia de Referencia del NCBI NM\_000795) se cultivaron en medio RPMI1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero de ternero fetal al 10% y glutamina 1-2 mM. La preparación de membranas se realizó según se describe en la sección 1. Para estas membranas, se determinó una K<sub>D</sub> de 0,22 nM para [<sup>125</sup>I]-yodoespiperona (PerkinElmer Life Sciences, NEX284) por medio de experimentos de unión con saturación. El día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,5 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 15 µg de proteína/ensayo y se homogeneizaron mediante turbulencia suave. Para los estudios de inhibición, [<sup>125</sup>I]-yodoespiperona (PerkinElmer Life Sciences, NEX284) 0,01 nM se incubó en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en tampón de ensayo. La unión no específica se definió con haloperidol 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 1 h a temperatura ambiente y se terminó mediante filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,1%), seguido por 6 ciclos de lavado con solución de polietilenglicol al 7% enfriada con hielo.

b) Ensayo de unión a receptor α<sub>1</sub>-adrenérgico

Células CHO-K1 que expresan establemente el receptor α<sub>1</sub>-adrenérgico (Secuencia de Referencia del NCBI NM\_033303) se cultivaron en medio RPMI1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero de ternero fetal al 10% y glutamina 1-2 mM. La preparación de membranas se realizó según se describe en la sección 1. Para estas membranas, se determinó una K<sub>D</sub> de 0,12 nM para [<sup>3</sup>H]-prazosina (PerkinElmer Life Sciences, NET823) por medio de experimentos de unión con saturación. El día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 4 µg de proteína/ensayo y se homogeneizaron mediante turbulencia suave. Para los estudios de inhibición, [<sup>3</sup>H]-prazosina (PerkinElmer Life Sciences, NET823) 0,1 nM se incubó en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en tampón de ensayo. La unión no específica se definió con fentolamina 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 1 h a temperatura ambiente y se terminó mediante filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,1%), seguido por 3 ciclos de lavado con tampón de ensayo enfriado con hielo.

c) Ensayo de unión al receptor H<sub>1</sub>

Células CHO-K1 que expresan establemente el receptor H<sub>1</sub> de histamina (Euroscreen-ES-390-C, Secuencia de Referencia del NCBI NM\_000861) se cultivaron en medio RPMI1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero de ternero fetal al 10% y glutamina 1-2 mM. La preparación de membranas se realizó según se describe en la sección 1. Para estas membranas, se determinó una K<sub>D</sub> de 0,83 nM para [<sup>3</sup>H]-pirilamina (PerkinElmer Life Sciences, NET594) por medio de experimentos de unión con saturación. El día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 50 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 6 µg de proteína/ensayo y se homogeneizaron mediante turbulencia suave. Para los estudios de inhibición, [<sup>3</sup>H]-pirilamina (PerkinElmer Life Sciences, NET594) 1 nM se incubó en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en tampón de ensayo. La unión no específica se definió con pirilamina 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 50 minutos a temperatura ambiente y se terminó mediante filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,3%), seguido por 2 ciclos de lavado con tampón de ensayo enfriado con hielo.

## 3. Análisis de Datos

Los datos derivados del conteo por centelleo de líquido se analizaron mediante análisis de regresión no lineal iterativo con el uso del Statistical Analysis System (SAS): un programa similar a "LIGAND", según 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 de IC<sub>50</sub>, nH y K<sub>i</sub> se expresaron como la media

geométrica. Para receptores con una baja afinidad para el compuesto de prueba, cuando la concentración de compuesto probada más alta inhibía menos de 30% de unión específica a radioligando, los valores de  $K_i$  se determinaron de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 2099-2108) y se expresaron como mayor que (>).

- 5 Los resultados de los estudios de unión a receptores se expresan como constante de unión a receptor  $K_i(5\text{-HT}_6)$ ,  $K_i(D_2)$ ,  $K_i(\text{receptor } \alpha_1\text{-adrenérgico})$  y  $K_i(H_1)$ , respectivamente, según se describe en la presente memoria anteriormente, y se da en la tabla I.

- 10 En estas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención exhiben afinidades muy buenas para el receptor 5-HT<sub>6</sub> ( $K_i < 250 \text{ nM}$  o  $< 50 \text{ nM}$  o  $< 20 \text{ nM}$  y frecuentemente  $< 1 \text{ nM}$ ). Por otra parte, esos compuestos se unen selectivamente al receptor 5-HT<sub>6</sub>, en comparación con la afinidad para los receptores D<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ -adrenérgico o H<sub>1</sub>. Estos compuestos exhiben pocas afinidades para los receptores D<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ -adrenérgico o H<sub>1</sub> ( $K_i > 250 \text{ nM}$  o  $> 1000 \text{ nM}$  y frecuentemente  $> 10000 \text{ nM}$ ).

- 15 Los resultados de los estudios de unión a receptores sobre el receptor 5-HT<sub>6</sub> humano se compilan en la tabla B. En la tabla B, (+) indica en cada caso un valor de  $K_i$  de  $> 1 \text{ } \mu\text{M}$ , (++) indica en cada caso un valor de  $K_i$  de  $100 \text{ nM} - 1 \text{ } \mu\text{M}$  y (+++) indica en cada caso un valor de  $K_i$  de  $< 100 \text{ nM}$ .

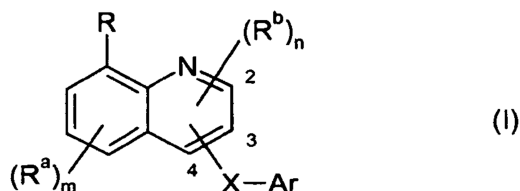
Tabla B.

Ejemplo	$K_i$ (5-HT <sub>6</sub> humano)
1	+++
2	+++
3	+
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++



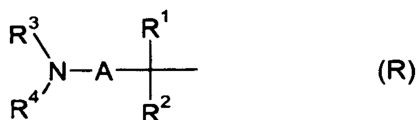
## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de quinolina de fórmula (I)



en los que

5 R es un resto de la fórmula



en el que

A es un enlace químico, CHR<sup>5</sup> o CH<sub>2</sub>CHR<sup>5</sup>;

10 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> juntos también pueden ser alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>6</sup>;

15 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hetaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, formilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20 R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> juntos también pueden ser un enlace sencillo o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>7</sup>; o

R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> juntos también pueden ser alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos también pueden ser alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, que puede tener 1 o 2 radicales R<sup>9</sup>;

25 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2 o 3;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)R<sup>aa</sup>, C(O)NR<sup>cc</sup>R<sup>bb</sup> y NR<sup>cc</sup>R<sup>bb</sup>; en donde R<sup>aa</sup> es hidrógeno,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sup>cc</sup>, R<sup>bb</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X es CH<sub>2</sub>, C(O), S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>; que está situado en la posición 3 o 4 del anillo de quinolina;

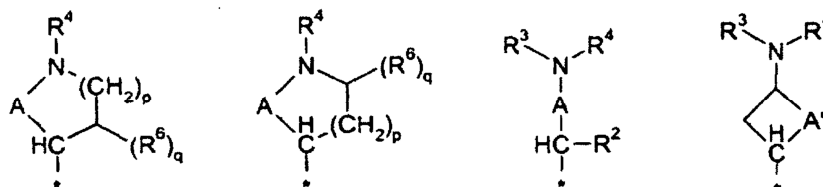
Ar es un radical Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup> o Ar<sup>2</sup>-O-Ar<sup>3</sup>, en el que Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo o hetarilo, en donde los restos arilo o hetarilo pueden no estar sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 sustituyentes R<sup>x</sup>, en donde

R<sup>x</sup> es halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfinilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, carboxi, NH-C(O)-NR<sup>x1</sup>R<sup>x2</sup>, NR<sup>x1</sup>R<sup>x2</sup>, NR<sup>x1</sup>R<sup>x2</sup>-alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-NR<sup>x1</sup>R<sup>x2</sup>, en donde R<sup>x1</sup> y R<sup>x2</sup> en los 4 últimos radicales mencionados son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sup>x1</sup> y R<sup>x2</sup> en los 4 últimos radicales mencionados junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros unido a N, que no está sustituido o que tiene 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y en donde 2 radicales R<sup>x</sup>, que están unidos a átomos de carbono adyacentes de Ar, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, que puede tener él mismo un radical R<sup>x</sup>;

con la condición de que para que X sea S(O)<sub>2</sub>, al menos uno de los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y, si está presente, R<sup>5</sup> sea diferente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

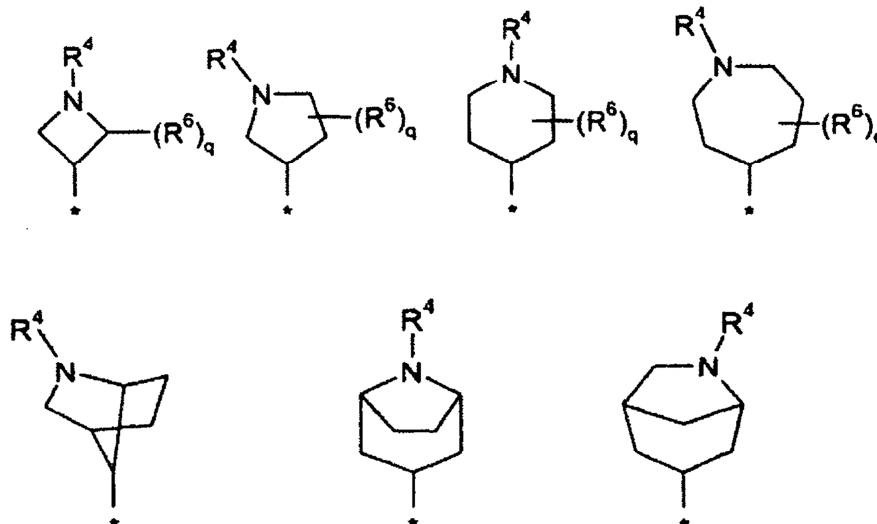
y sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos.

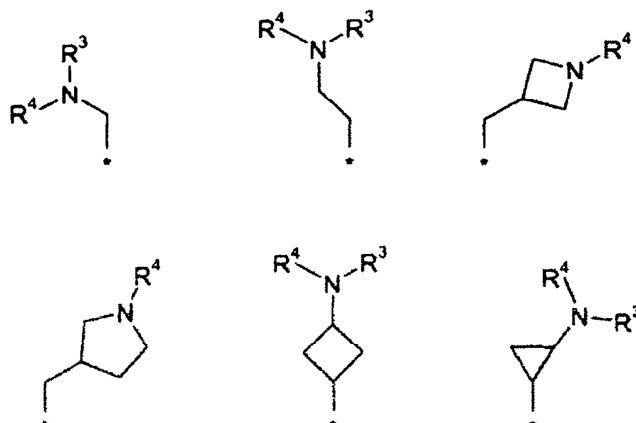
2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el resto R es un radical de las fórmulas:



en el que A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son según se definen en la reivindicación 1, \* indica el sitio de unión al radical quinolinilo, p es 0, 1, 2 o 3, q es 0 o 1 y en el que A' es un enlace sencillo, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CHR<sup>7</sup> o CH<sub>2</sub>CHR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> es según se define en la reivindicación 1.

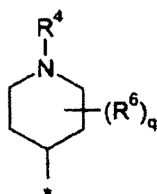
3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el resto R es un radical de las fórmulas:





en el que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son según se definen en la reivindicación 1, \* indica el sitio de unión al radical quinolinilo y en el que q es 0 o 1.

4. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el resto R es a radical de la fórmula:



en el que  $R^4$  y  $R^6$  son según se definen en la reivindicación 1, \* indica el sitio de unión al radical quinolinilo y en el que q es 0 o 1.

5. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que  $R^4$  es hidrógeno.

6. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que X es  $SO_2$ .

7. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que X es  $CH_2$ .

8. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que X es  $C(O)$ .

9. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que X está situado en la posición 3 del resto quinolinilo.

10. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que X está situado en la posición 4 del resto quinolinilo.

11. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que 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, en los que el radical cíclico Ar no está sustituido o puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^x$  según se definen en la reivindicación 1.

12. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 11, en los que Ar es fenilo, que no está sustituido o puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^x$  según se definen en la reivindicación 1.

13. Los compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en los que  $R^x$  se selecciona de halógeno, CN, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  y un grupo  $NR^{x1}R^{x2}$ .

14. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que m es 0.

15. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que n es 0.
16. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo que consiste en  
8-(Azetidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)quinolina,  
3-(Fenilsulfonil)-8-(piperidin-4-il)quinolina,  
5 8-(1-Bencilpirrolidin-3-il)-3-(fenilsulfonil)quinolina,  
8-(Piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)quinolina,  
3-(4-Fluorofenilsulfonil)-8-(piperidin-4-il)quinolina,  
3-(3-Bromofenilsulfonil)-8-(piperidin-4-il)quinolina,  
8-(Piperidin-4-il)-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenilsulfonil)quinolina,  
10 y sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos.
17. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, opcionalmente junto con al menos un portador o una sustancia auxiliar fisiológicamente tolerable.
18. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para preparar una  
15 composición farmacéutica.
19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para el uso como un medicamento.
20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para el uso como un medicamento para el tratamiento de un trastorno médico que se selecciona de una enfermedad del sistema nervioso central, en particular una disfunción cognitiva tal como disfunción cognitiva asociada con la enfermedad de Alzheimer y disfunción cognitiva asociada con la esquizofrenia, una enfermedad de adicción y obesidad.