

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 583**

51 Int. Cl.:

C07D 211/22 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2009 E 09752688 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 2358675**

54 Título: **Compuestos 4-[2-(2-fluorofenoximetil)fenil]piperidina**

30 Prioridad:

14.11.2008 US 114541 P

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

22.02.2013

73 Titular/es:

**THERAVANCE, INC. (100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**PATTERSON, LORI JEAN;
STANGELAND, ERIC L.;
ZIPFEL, SHEILA y
LONG, DANIEL D.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 396 583 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos 4-[2-(2-fluorofenoximetil)fenil]piperidina

5 Antecedentes de la invención

Área de la invención

10 La presente invención está relacionada con los compuestos 4-[2-(2-fluorofenoximetil)fenil]piperidina con actividad como inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE). La invención también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, procesos e intermediarios para la preparación de tales compuestos. Se describen los Métodos para la utilización de tales compuestos en el tratamiento de un trastorno doloroso, como el dolor neuropático, y otras dolencias.

15 Estado de la materia

El dolor es una sensación desagradable y una experiencia emocional asociada con el daño en los tejidos, ya sea real o potencial, o descrito en términos de dicho daño (terminología del dolor de la International Association for the Study of Pain (IASP)). El dolor crónico persiste más allá del dolor agudo o más allá del tiempo previsto de curación de una herida (American Pain Society. "Pain Control in the Primary Care Setting." 2006:15). El dolor neuropático es un dolor que se inicia o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El dolor periférico neuropático ocurre cuando la lesión o disfunción afecta el sistema nervioso periférico y el dolor neuropático central cuando la lesión o disfunción afecta el sistema nervioso central (IASP).

25 Actualmente se utilizan varios tipos de agentes terapéuticos para tratar el dolor neuropático, lo que incluye por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), ligandos de los canales de calcio (por ejemplo, gabapentina y pregabalina), lidocaína tópica y agonistas opioides (por ejemplo, morfina, oxycodona, metadona, levorfanol y tramadol). Sin embargo, el dolor neuropático puede ser muy difícil de tratar, y no más del 40-60% de pacientes consiguen, en el mejor de los casos, un alivio parcial de su dolor (Dworkin et al. (2007) Pain 132:237-251). Además, todos los agentes terapéuticos que se utilizan actualmente para tratar el dolor neuropático poseen varios efectos colaterales (por ejemplo, náuseas, sedación, mareos y somnolencia) que pueden limitar su efectividad en algunos pacientes (Dworkin et al. supra).

35 La WO 2004/087155 describe los inhibidores de la recaptación de norepinefrina. Los SNRI, como duloxetine y venlafaxina, a menudo se utilizan como terapia de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático. Estos agentes inhiben la recaptación tanto de la serotonina (5- hidroxitriptamina, 5-HT) y norepinefrina (NE) mediante la unión a los transportadores de serotonina y norepinefrina (SERT y NET, respectivamente). Sin embargo, tanto la duloxetine como la venlafaxina poseen una elevada afinidad por el SERT en relación al NET (Vaishnavi et al. (2004) Biol. Psychiatry 55(3):320-322).

40 Los estudios preclínicos sugieren que la inhibición tanto del SERT como del NET puede ser necesaria para un tratamiento el máximo de efectivo del dolor neuropático y otros estados de dolor crónico (Jones et al. (2006) Neuropharmacology 51(7-8):1172-1180; Vickers et al. (2008) Bioorg. Med. Chem. Lett. 18:3230-3235; Fishbain et al. (2000) Pain Med. 1(4):310-316; y Mochizucki (2004) Human Psychopharmacology 19:515-S19). Sin embargo, en los estudios clínicos, se ha descrito que la inhibición del SERT está relacionada con las náuseas y otros efectos colaterales (Greist et al. (2004) Clin. Ther. 26(9):1446-1455). Por lo tanto, es esperable que los agentes terapéuticos con una afinidad por SERT y NET más equilibrada o una afinidad por NET ligeramente superior sean particularmente útiles para el tratamiento del dolor crónico produciendo menos efectos colaterales, como las náuseas.

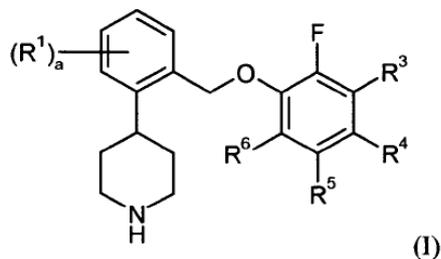
50 Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos compuestos que sean útiles para el tratamiento del dolor crónico, como el dolor neuropático. En particular, existe una necesidad de nuevos compuestos que sean útiles en el tratamiento del dolor crónico y que posean efectos colaterales reducidos, como las náuseas. También existe una necesidad de nuevos compuestos de acción dual que inhiban tanto la SERT como la NET con una elevada afinidad (por ejemplo, $pK_i \geq 8,0$ o $K_i \leq 10$ nM) y con una inhibición equilibrada (por ejemplo, una proporción de las K_i de unión a SERT/NET de 0,1 a 100).

Resumen de la invención

60 La presente invención proporciona nuevos compuestos que se ha determinado que poseen una actividad inhibidora de la recaptación de serotonina y actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina. De acuerdo con ello, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para aquellas enfermedades y trastornos que pueden tratarse mediante la inhibición del transportador de serotonina y/o norepinefrina, como el dolor neuropático.

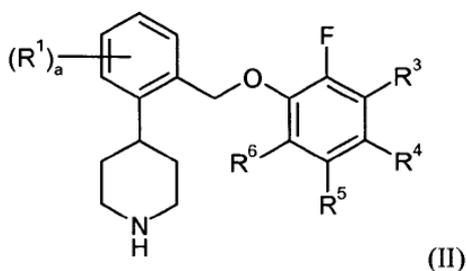
65

Un aspecto de la invención está relacionado con los compuestos de fórmula I:



5 en los que: a es 0, 1, 2, 3 o 4; cada R^1 es de forma independiente halo o trifluorometilo; R^3 es hidrógeno, halo, o alquilo C_{1-6} ; R^4 , R^5 y R^6 son de forma independiente hidrógeno o halo; o una sal de los mismos aceptable a nivel farmacéutico.

Otro aspecto de la invención está relacionado con los compuestos de fórmula II:



10 en los que:

(a) R^3 y R^5 son hidrógeno y:

- 15 (i) R^4 es flúor, R^6 es flúor, y a es 0;
 (ii) R^4 es flúor, R^5 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo, o 6-fluoro;
 (iii) R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-difluoro, 4,6-difluoro, o 5,6-difluoro;
 (iv) R^4 es flúor, R^6 es cloro, y a es 0;
 (v) R^4 es cloro, R^6 es flúor, y a es 0; o
 (vi) R^4 es bromo, R^6 es cloro, y a es 0; o

(b) R^3 y R^4 son hidrógeno, R^5 es flúor, R^6 es cloro, y:

- 20 (i) a es 0;
 (ii) a es 1 y R^1 es 5-fluoro o 6-fluoro; o
 (iii) a es 2 y R^1 es 4,6-difluoro; o

(c) R^4 y R^5 son hidrógeno, R^6 es flúor y:

- 25 (i) R^3 es flúor y a es 0;
 (ii) R^3 es flúor, a es 1, y R^1 es 3-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo, o 6-fluoro;
 (iii) R^3 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,6-difluoro; o
 (iv) R^3 es cloro o metilo, y a es 0; o

(d) R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno y:

- 30 (i) R^6 es H, y a es 0;
 (ii) R^6 es H, a es 1, y R^1 es 5-fluoro o 6-fluoro;
 (iii) R^6 es flúor y a es 0;
 (iv) R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-fluoro, 5-fluoro, o 6-fluoro;
 (v) R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-difluoro o 4,6-difluoro;
 (vi) R^6 es cloro y a es 0;
 (vii) R^6 es cloro, a es 1, y R^1 es 4-fluoro, 6-fluoro, o 5-trifluorometilo;
 (viii) R^6 es cloro, a es 2, y R^1 es 4,5-difluoro; o
 (ix) R^6 es bromo y a es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

o una sal de los mismos aceptable a nivel farmacéutico.

45 Otro aspecto de la invención está relacionado con composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador aceptable a nivel farmacéutico y un compuesto de la invención. Tales composiciones opcionalmente pueden

5 contener otros agentes activos, como como agentes contra el Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes contra el Parkinson, inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas opioides, antagonistas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueadores de los canales de sodio, simpaticolíticos, y combinaciones de los mismos. De acuerdo con ello, en otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un transportador aceptable a nivel farmacéutico. Otro aspecto de la invención está relacionado con una combinación de agentes activos, que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Los compuestos de la invención pueden formularse de forma conjunta o separadamente del o de los agentes adicionales. Cuando se formulan de forma separada, puede incluirse un transportador aceptable a nivel farmacéutico con el o los agentes adicionales. Por lo tanto, otro aspecto de la invención está relacionado con una combinación de composiciones farmacéuticas, cuya combinación comprende: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal del mismo aceptable a nivel farmacéutico, y un primer transportador aceptable a nivel farmacéutico, y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente activo y un segundo transportador aceptable a nivel farmacéutico. La invención también está relacionada con un equipo que contiene tales composiciones farmacéuticas, por ejemplo en el que la primera y la segunda composición farmacéutica son composiciones farmacéuticas separadas.

20 Los compuestos de la invención poseen una actividad inhibidora de la recaptación de serotonina y actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina, y por lo tanto, se espera que sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de pacientes que sufren una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición del transportador de la serotonina y/o la norepinefrina. Por lo tanto, un aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para tratar: un trastorno doloroso como el dolor neuropático o la fibromialgia, un trastorno depresivo como una depresión severa, un trastorno afectivo como un trastorno de ansiedad, un trastorno de hiperactividad con déficit de atención, un trastorno cognitivo como la demencia, incontinencia urinaria por estrés, síndrome de fatiga crónica, obesidad o los síntomas vasomotores asociados con la menopausia, que comprenden la administración a un paciente de una cantidad efectiva a nivel terapéutico de los compuestos de la invención.

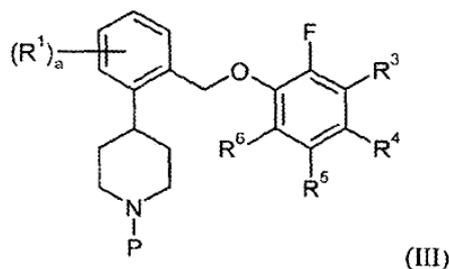
30 La invención también encuentra utilidad en un método para inhibir la recaptación de la serotonina en un mamífero, lo que comprende la administración al mamífero de una cantidad inhibitoria del transportador de la serotonina de un compuesto de la invención, un método para inhibir la recaptación de la norepinefrina en un mamífero, lo que comprende la administración al mamífero de una cantidad inhibitoria del transportador de la norepinefrina de un compuesto de la invención, y un método para inhibir la recaptación de la serotonina y la recaptación de la norepinefrina en un mamífero, lo que comprende la administración al mamífero de una cantidad inhibitoria del transportador de la serotonina y del transportador de la norepinefrina de un compuesto de la invención.

40 Entre los compuestos de fórmula I, los compuestos de particular interés son aquellos con una constante de inhibición (pK_i) del SERT mayor o igual a alrededor de 7,9 y una constante de inhibición (pK_i) del NET mayor o igual a alrededor de 8,0. En otra realización, los compuestos de interés poseen una actividad equilibrada frente a SERT y NET, es decir, poseen el mismo valor de $pK_i \pm 0,5$ para SERT y NET. Compuestos adicionales de especial interés son aquellos que poseen valores de pIC_{50} de inhibición de la recaptación de la serotonina superior o igual a alrededor de 7,0 y valores de pIC_{50} de inhibición de la recaptación de la norepinefrina superior o igual a alrededor de 7,0.

45 Como los compuestos de la invención poseen una actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación. De acuerdo con ello, la invención encuentra utilidad en los métodos que utilizan los compuestos de la invención como herramientas de investigación, lo que comprende la realización de ensayos biológicos que usan un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para evaluar nuevos compuestos químicos. Por lo tanto, la invención encuentra utilidad en un método para evaluar un compuesto de prueba en un ensayo biológico, que comprende: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor del ensayo, (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo, en el que el paso (a) se realiza previamente, posteriormente o de forma concurrente al paso (b), y (c) comparar el valor del primer ensayo del paso (a) con el valor del segundo ensayo del paso (b). Ejemplos de ensayos biológicos incluyen un ensayo de recaptación de la serotonina y un ensayo de recaptación de la norepinefrina. La invención además encuentra utilidad en un método para estudiar un sistema o muestra biológica, lo que comprende los transportadores de serotonina, transportadores de norepinefrina o ambos, cuyo método comprende: (a) poner en contacto el sistema o muestra biológica con un compuesto de la invención, y (b) determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema o muestra biológica.

60 La invención también está relacionada con los procesos e intermediarios útiles para la preparación de los compuestos de la invención. De acuerdo con ello, un aspecto de la invención está relacionada con un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, cuyo proceso comprende la desprotección de un compuesto de fórmula III:

65



o de una sal del mismo, en el que P es un grupo protector de amino, para proporcionar los compuestos de fórmula I o II, en el que a, R¹ y R³⁻⁶ son como se han definido para las fórmulas I o II, respectivamente. En otros aspectos, la invención está relacionada con nuevos intermediarios utilizados en tales procesos.

Otro aspecto de la invención está relacionado con los compuestos de la invención para su utilización en la terapia, especialmente para el tratamiento de trastornos dolorosos, trastornos depresivos, trastornos afectivos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria por estrés. Los compuestos pueden utilizarse para inhibir la recaptación de la serotonina en un mamífero, o para inhibir la recaptación de la norepinefrina en un mamífero. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse como herramientas de investigación. Otros aspectos y las realizaciones de la invención se describen aquí.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Quando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la invención, los siguientes términos poseen los siguientes significados a no ser que se indique de otro modo. Adicionalmente, como se utiliza aquí, la formas singulares "el, la" y "un, una" incluyen las correspondientes formas plurales a no ser que el contexto en el que se utilicen claramente dicte lo contrario. Los términos "que comprende", "que incluye," y "posee" pretenden ser inclusivos y significan que pueden haber otros elementos adicionales distintos a los que elementos indicados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, las propiedades como el peso molecular, las condiciones de reacción, y otros que se utilizan aquí, debe entenderse que se modifican en todos los ejemplos por el término "alrededor de", a no ser que se indique de otro modo. De acuerdo con ello, los números que aquí se indican son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener mediante la presente invención. Al menos, y sin pretender limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, por lo menos debe interpretarse cada número teniendo en cuenta los dígitos significativos indicados y aplicar las técnicas de redondeo habituales.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo monovalente saturado que puede ser lineal o ramificado. A no ser que se defina de otro modo, tales grupos alquilo normalmente contienen entre 1 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₈. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etil, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

Quando se pretende fijar un número específico de átomos de carbono para un término particular que se utiliza aquí, el número de átomos de carbono se indica seguidamente al término como un subíndice. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, y el término "alquilenos C₁₋₄" significa un grupo alquilenos con entre 1 y 4 átomos de carbono, en el que los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

El término "alquilenos" significa un grupo hidrocarburo divalente saturado que puede ser lineal o ramificado. A no ser que se defina de otro modo, tales grupos alquilenos normalmente contienen entre 0 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, alquilenos C₀₋₁, alquilenos C₀₋₂, alquilenos C₀₋₃, alquilenos C₀₋₆, alquilenos C₁₋₄, alquilenos C₂₋₄ y alquilenos C₁₋₆. Los grupos alquilenos representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo y similares. Debe entenderse que cuando el término alquilenos incluye cero carbonos como en alquilenos C₀₋₁, alquilenos C₀₋₃ o alquilenos C₀₋₆, tales términos pretenden incluir la ausencia de átomos de carbono, es decir el grupo alquilenos no está presente, excepto por un enlace covalente unido a los grupos separados por el término alquilenos.

El término "alquínilo" significa un grupo hidrocarburo monovalente insaturado que puede ser lineal o ramificado y que posee al menos uno, normalmente 1, 2 o 3, enlaces triples carbono-carbono. A no ser que se defina de otro modo, tales grupos alquínilo normalmente contienen entre 2 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, alquínilo C₂₋₄, alquínilo C₂₋₆ y alquínilo C₃₋₁₀. Los grupos alquínilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, etínilo, n-propínilo, n-but-2-ínilo, n-hex-3-ínilo y similares.

El término "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se utiliza aquí, la frase "de fórmula", "con la fórmula" o "con la estructura" no pretende ser limitante y se utiliza del mismo modo en el que el término "que comprende" se utiliza habitualmente.

El término "aceptable a nivel farmacéutico" se refiere a un material que no es inaceptable ni a nivel biológico ni de otro modo cuando se utiliza en la invención. Por ejemplo, el término "transportador aceptable a nivel farmacéutico" se refiere a un material que puede incorporarse en una composición y administrarse a un paciente sin causarle efectos biológicos inaceptables o interaccionar de una forma inaceptable con otros componentes de la composición. Tales materiales aceptables a nivel farmacéutico normalmente cumplen los estándares necesarios de las pruebas toxicológicas y de elaboración, e incluyen aquellos materiales identificados ingredientes inactivos adecuados por la Food and Drug Administration estadounidense.

El término "sal aceptable a nivel farmacéutico" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido, que es aceptable para su administración a un paciente, como un mamífero (por ejemplo, sales de una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Sin embargo, se debe entender que las sales incluidas en la invención no es necesario que sean sales aceptables a nivel farmacéutico, como por ejemplo las sales de los compuestos intermediarios que no se pretenden administrar a un paciente. Las sales aceptables a nivel farmacéutico pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas aceptables a nivel farmacéutico y de ácidos inorgánicos u orgánicos aceptables a nivel farmacéutico. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene una porción básica como una amina, y una porción ácida como un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones, que se incluyen en el término "sal" tal y como se utiliza aquí. Las sales derivadas de bases inorgánicas aceptables a nivel farmacéutico incluyen las sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas aceptables a nivel farmacéutico incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, lo que incluye las aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de aparición en la naturaleza y similares, como la arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperadina, resinas poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos aceptables a nivel farmacéutico incluyen las sales de los ácidos bórico, carbónico, halídricos (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos aceptables a nivel farmacéutico incluyen sales de ácidos hidroxilo alifáticos (por ejemplo, los ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, los ácidos benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos aromáticos hidroxilo (por ejemplo, o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico y 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, los ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), los glucurónico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, ácidos sulfónicos (por ejemplo, los ácidos bencenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalensulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónico), ácido xinafoico y similares.

El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o una sal del mismo aceptable a nivel farmacéutico, y una o más moléculas de un solvente. Normalmente, tales solvatos son sólidos cristalinos con una proporción molar entre soluto y solvente sustancialmente fijada. Los solventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, el agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

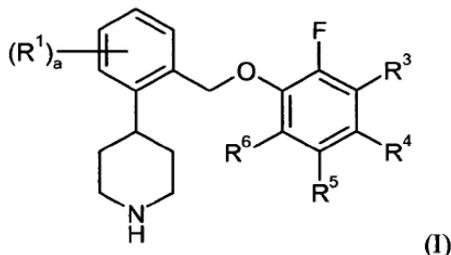
El término "cantidad efectiva a nivel terapéutico" significa una cantidad suficiente para un tratamiento efectivo cuando se administra a un paciente en necesidad del mismo, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad efectiva a nivel terapéutico para el tratamiento del dolor neuropático es una cantidad de compuesto necesaria para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas del dolor neuropático o para tratar la causa subyacente del dolor neuropático. Por otro lado, el término "cantidad efectiva" significa una cantidad suficiente para obtener el resultado deseado, que no necesariamente debe ser un resultado terapéutico. Por ejemplo, cuando se estudia un sistema que comprende un transportador de norepinefrina, una "cantidad efectiva" puede ser la cantidad necesaria para inhibir la recaptación de la norepinefrina.

El término "tratar" o "tratamiento" como se utiliza aquí, significa la forma de tratar o el tratamiento de una enfermedad o estado médico (como el dolor neuropático) en un paciente, como un mamífero (en particular un humano), que incluye uno o más de los siguientes pasos: (a) evitar la aparición de la enfermedad o estado médico, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o estado médico, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o estado médico en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o estado médico, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o estado médico en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o estado médico en un paciente. Por ejemplo, el término "el tratamiento de dolor neuropático" incluiría la prevención de la aparición de dolor neuropático, la mejora del dolor neuropático, la supresión del dolor neuropático, y el alivio de los síntomas del dolor neuropático. El término "paciente" pretende incluir aquellos mamíferos, como los

humanos, que tienen necesidad de tratamiento o de prevención de una enfermedad, que actualmente están siendo tratados para la prevención de una enfermedad o el tratamiento de una enfermedad o estado médico específico, así como los sujetos de prueba en los que tales compuestos de la invención se están evaluando o se están utilizando en un ensayo, por ejemplo un modelo animal.

El resto de términos que se utilizan aquí, se pretende que posean su significado habitual como lo entenderán los expertos en la materia a la que se refieren.

En un aspecto, esta invención está relacionada con los compuestos de fórmula I:



o una sal de los mismos aceptable a nivel farmacéutico.

Como se utiliza aquí, el término "compuesto de la invención" o "compuestos de la invención" incluye todos los compuestos incluidos en las fórmulas I, II y III, así como las especies expresadas por las fórmulas IIa, IIb, IIc y IId, y el resto de subespecies de dichas fórmulas. Además, cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico o ácido (por ejemplo, grupos amino o carboxilo), el compuesto puede existir como un base libre, ácido libre, un zwitterión o en forma de varias sales. Todas estas formas de sal se incluyen dentro del alcance de la invención. De acuerdo con ello, los expertos en la materia reconocerán que una referencia a los compuestos que aquí se indican, por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención" o a un "compuesto de fórmula I" incluye un compuesto de fórmula I así como las sales aceptables a nivel farmacéutico de este compuesto, a no ser que se indique de otro modo. Además, los solvatos también se incluyen dentro del alcance de esta invención.

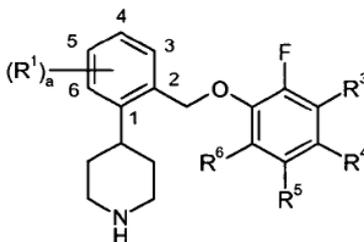
Los compuestos de la invención, así como aquellos compuestos utilizados en su síntesis, también pueden incluir los compuestos marcados con isótopos, es decir, en los que uno o más átomos se han enriquecido con átomos con una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención, incluyen por ejemplo, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , y ^{18}F . Son de particular interés los compuestos de fórmula I enriquecidos con tritio o carbono 14, que pueden utilizarse, por ejemplo, en estudios de distribución en los tejidos, los compuestos de fórmula I enriquecidos en deuterio especialmente en el punto de metabolización que resultan, por ejemplo, en compuestos con una mayor estabilidad metabólica, y los compuestos de fórmula I enriquecidos con un isótopo que emite positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , que puede utilizarse, por ejemplo, en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET).

Se ha descubierto que los compuestos de la invención poseen una actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina. Entre otras propiedades, se espera que tales compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento del dolor crónico, como el dolor neuropático. Combinando una actividad dual en un único compuesto, puede alcanzarse una terapia doble, es decir, la actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina, utilizando un único componente activo. Como las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo normalmente son más fáciles de formular que las composiciones que contienen dos componentes activos, tales composiciones de un único componente proporcionan una ventaja significativa sobre las composiciones que contienen dos componentes activos.

Muchos inhibidores combinados de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI) son más selectivos para el SERT que para el NET. Por ejemplo, el milnacipran, duloxetine y venlafaxina muestran una selectividad de 2,5 veces, 10 veces y 100 veces (medido en pK_i) para el SERT sobre el NET, respectivamente. Algunos, sin embargo, son menos selectivos, como la bicifadina, que posee una pK_i para el SERT de 7,0 y una pK_i para el NET de 6,7. Como puede ser deseable evitar los compuestos selectivos, en una realización de la invención los compuestos poseen una actividad frente a SERT y NET más equilibrada, es decir, poseen el mismo valor de $\text{pK}_i \pm 0,5$ tanto para SERT como para NET.

Los compuestos aquí descritos normalmente se han denominado utilizado la característica AutoNom del programa informático disponible a nivel comercial MDL® ISIS/Draw (Symyx, Santa Clara, California). Normalmente, los compuestos de la invención se han nombrado como 4-2-(2-fluorofenoximetil)fenil]piperidinas. La numeración parcial

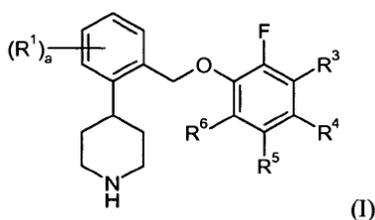
de los compuestos aquí descritos es como sigue:



Realizaciones representativas

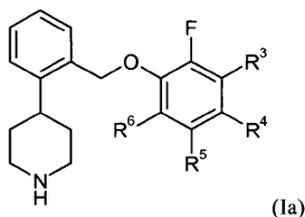
5 Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proporcionar ejemplos representativos de varios aspectos y realizaciones de la invención. Estos valores representativos pretenden definir e ilustrar en más detalle aspectos y realizaciones y no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de la invención. Respecto a esto, la representación en la que un valor o sustituyente particular es preferible no pretende en modo alguno excluir otros valores o sustituyentes de la invención, a no ser que se indique específicamente.

En un aspecto, esta invención está relacionada con los compuestos de fórmula I:



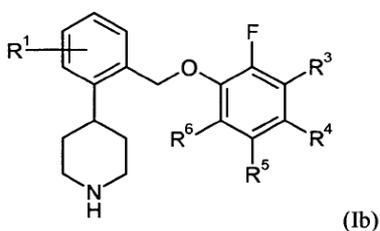
15 En los compuestos de fórmula I, el número entero a puede ser 0, 1, 2, 3 o 4. Cada R¹ es de forma independiente halo o trifluorometilo. R³ es hidrógeno, halo, o alquilo C₁₋₆. R⁴, R⁵ y R⁶ son de forma independiente hidrógeno o halo. Ejemplos de grupos halo incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen -CH₃, -CH₂CH₃ y -CH(CH₃)₂. En una realización, R³ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo. En una realización, R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo. En una realización, R⁵ es hidrógeno o flúor. En una realización, R⁶ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

En una realización de los compuestos de fórmula I, a es 0. Esto puede ilustrarse como la fórmula Ia:



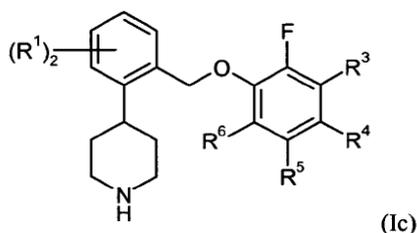
25 En una realización de los compuestos de fórmula Ia, R³ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo, R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo, R⁵ es hidrógeno o flúor y R⁶ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

30 En otra realización de los compuestos de fórmula I, a es 1. Esto puede ilustrarse como la fórmula Ib:



En una realización de los compuestos de fórmula Ib, R¹ es 3-fluoro, 4-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo o 6-fluoro. En otra realización de los compuestos de fórmula Ib, R³ es hidrógeno o fluoro, R⁴ es hidrógeno o fluoro, R⁵ es hidrógeno o flúor y R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro.

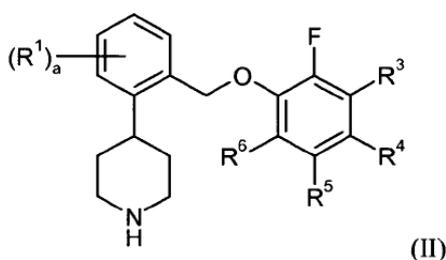
5 En otra realización de los compuestos de fórmula I, a es 2. Esto puede ilustrarse como la fórmula Ic:



10 En una realización de los compuestos de fórmula Ic, R¹ es 4,5-difluoro, 4,6-difluoro o 5,6-difluoro. En otra realización de los compuestos de fórmula Ib, R³ es hidrógeno o fluoro, R⁴ es hidrógeno o flúor, R⁵ es hidrógeno o flúor y R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro.

15 En un aspecto particular de la invención, los compuestos de fórmula I muestran una pKa 7,9 frente a SERT y una pKi ≥ 8 frente a NET.

En otro aspecto, esta invención está relacionada con los compuestos de fórmula II:



20 en los que:

(a) R³ y R⁵ son hidrógeno y:

- 25 (i) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, y a es 0;
 (ii) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, a es 1, y R¹ es 4-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo o 6-fluoro;
 (iii) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, a es 2, y R¹ es 4,5-difluoro, 4,6-difluoro o 5,6-difluoro;
 (iv) R⁴ es flúor, R⁶ es cloro, y a es 0;
 (v) R⁴ es cloro, R⁶ es flúor, y a es 0; o
 (vi) R⁴ es bromo, R⁶ es cloro, y a es 0; o

30 (b) R³ y R⁴ son hidrógeno, R⁵ es flúor, R⁶ es cloro, y:

- (i) a es 0;
 (ii) a es 1 y R¹ es 5-fluoro o 6-fluoro; o
 (iii) a es 2 y R¹ es 4,6-difluoro; o

35 (c) R⁴ y R⁵ son hidrógeno, R⁶ es flúor y:

- (i) R³ es flúor y a es 0;
 (ii) R³ es flúor, a es 1, y R¹ es 3-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo o 6-fluoro;
 (iii) R³ es flúor, a es 2, y R¹ es 4,6-difluoro; o
 (iv) R³ es cloro o metilo, y a es 0; o

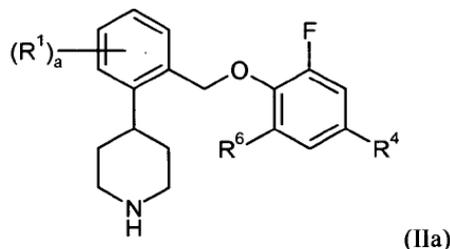
40 (d) R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y:

- 45 (i) R⁶ es H y a es 0;
 (ii) R⁶ es H, a es 1, y R¹ es 5-fluoro o 6-fluoro;
 (iii) R⁶ es flúor y a es 0;
 (iv) R⁶ es flúor, a es 1, y R¹ es 4-fluoro, 5-fluoro o 6-fluoro;
 (v) R⁶ es flúor, a es 2, y R¹ es 4,5-difluoro o 4,6-difluoro;
 (vi) R⁶ es cloro y a es 0;
 (vii) R⁶ es cloro, a es 1, y R¹ es 4-fluoro, 6-fluoro o 5-trifluorometilo;

- (viii) R⁶ es cloro, a es 2, y R¹ es 4,5-difluoro; o
- (ix) R⁶ es bromo y a es 0;

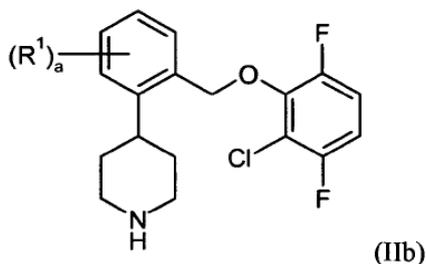
o una sal de los mismos aceptable a nivel farmacéutico.

5 En una realización de los compuestos de fórmula II, R³ y R⁵ son hidrógeno. Esto puede indicarse como la fórmula IIa:



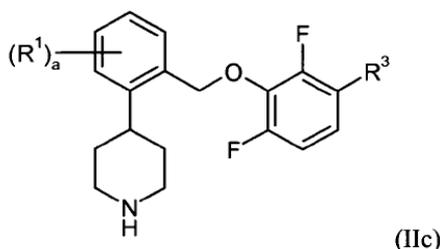
10 En una realización de los compuestos de fórmula IIa, R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, y a es 0. En otra realización, R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, a es 1 y R¹ es 4-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo o 6-fluoro. En otra realización, R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, a es 2 y R¹ es 4,5-difluoro, 4,6-difluoro o 5,6-difluoro. En una realización, R⁴ es flúor, R⁶ es cloro, y a es 0. En otra realización, R⁴ es cloro, R⁶ es flúor, y a es 0. En otra realización, R⁴ es bromo, R⁶ es cloro, y a es 0. En otra realización, estos compuestos de fórmula IIa muestran una pK_i ≥ 7,9 frente a SERT y una pK_i ≥ 8 frente a NET.

15 En otra realización de los compuestos de fórmula II, R³ y R⁴ son hidrógeno, R⁵ es flúor y R⁶ es cloro. Esto puede ilustrarse como la fórmula IIb:



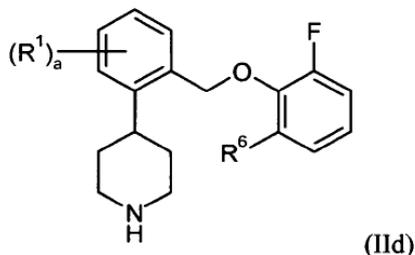
20 En una realización de los compuestos de fórmula IIb, a es 0. En otra realización, a es 1 y R¹ es 5-fluoro o 6-fluoro. En otra realización, a es 2 y R¹ es 4,6-difluoro. En otra realización, estos compuestos de fórmula IIb muestran una pK_i ≥ 7,9 para SERT y una pK_i ≥ 8 para NET.

25 En otra realización de los compuestos de fórmula II, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es flúor. Esto puede ilustrarse como la fórmula IIc:



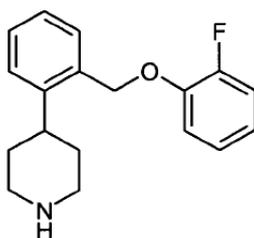
30 En una realización de los compuestos de fórmula IIc, R³ es flúor y a es 0. En otra realización, R³ es flúor, a es 1 y R¹ es 3-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo o 6-fluoro. En otra realización, R³ es flúor, a es 2, y R¹ es 4,6-difluoro. En otra realización, R³ es cloro o metilo, y a es 0. En otra realización, estos compuestos de fórmula IIc muestran una pK_i ≥ 7,9 para SERT y una pK_i ≥ 8 para NET.

35 En otra realización de los compuestos de fórmula II, R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno. Esto puede ilustrarse como la fórmula II d:

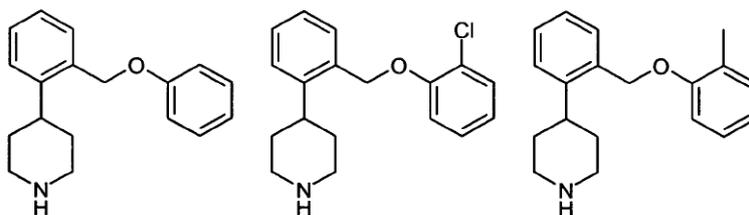


5 En una realización de los compuestos de fórmula IId, R^6 es H, a es 0. En otra realización, R^6 es H, a es 1 y R^1 es 5-fluoro o 6-fluoro. En otra realización, R^6 es fluoro o cloro, y a es 0. En otra realización, R^6 es flúor, a es 1 y R^1 es 4-fluoro, 5-fluoro o 6-fluoro. En otra realización, R^6 es o cloro, a es 1 y R^1 es 4-fluoro, 6-fluoro o 5-trifluorometilo. En una realización, R^6 es flúor, a es 2 y R^1 es 4,5-difluoro o 4,6-difluoro. En una realización, R^6 es cloro, a es 2 y R^1 es 4,5-difluoro. En otra realización, R^6 es bromo y a es 0. En otra realización, estos compuestos de fórmula IId muestran una $pK_i \geq 7,9$ para SERT y una $pK_i \geq 8$ para NET.

10 En una realización, los compuestos de la invención poseen una elevada afinidad por NET y poseen una afinidad relativamente equilibrada por SERT en relación a NET, y en una realización, una elevada afinidad por NET en relación a SERT. En una realización particular, los compuestos de la invención muestran una $pK_i \geq 7,9$ para SERT y una $pK_i \geq 8$ para NET. De forma sorprendente, este equilibrio entre la actividad contra SERT y NET no se encuentra en algunos compuestos estructuralmente similares. Por ejemplo, el siguiente compuesto de la invención:



20 muestra una pK_i de 7,9 para SERT y una pK_i de 8,3 para NET, según se ha determinado en el Ensayo 1. Los siguientes compuestos, evaluados con el mismo ensayo muestran, o una unión baja a ambas dianas (no sustituidos) o una mayor unión a SERT que a NET (2-cloro y 2-metilo):



Compuesto	pK_i para SERT	pK_i para NET
No sustituido	7,5	7,4
2-cloro	8,4	7,5
2-metilo	8,8	7,5

30 Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden obtenerse a partir de materiales de partida disponibles con facilidad y utilizando los siguientes métodos generales, los procedimientos que se indican en los Ejemplos, o utilizando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos para los expertos en la materia. Aunque los siguientes procedimientos pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entenderá que pueden obtenerse de forma similar otras realizaciones de la invención utilizando el mismo método o similares, o utilizando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos para los expertos en la materia. También se debe apreciar que aunque se proporcionan las condiciones (es decir, las temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de los

reactivos, solventes, presiones, etc.) típicas o preferibles, también pueden utilizarse otras condiciones de proceso a no ser que se indique de otro modo. Mientras las condiciones de reacción óptimas normalmente variarán dependiendo de varios parámetros de reacción como los reactivos, solventes y cantidades particulares utilizados, los expertos en la materia podrán determinar fácilmente las condiciones de reacción utilizando los procedimientos de optimización habituales.

De forma adicional, y como sera evidente para los expertos en la materia, puede ser necesario o deseable añadir grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de tales grupos funcionales son bien conocidos en la materia. Pueden utilizarse grupos protectores distintos a los ilustrados en los procedimientos aquí descritos, si se desea. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, su introducción y eliminación en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, New York, 1999, y las referencias que se citan en éste.

Más concretamente, en los esquemas a continuación, P representa un "grupo protector amino", un término que se utiliza aquí con el significado de un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino. Los grupos protectores amino representativos incluyen, pero no se limitan a t-butoxicarbonilo (Boc), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, bencilo y similares. Las técnicas y reactivos de desprotección estándar como el TFA en DCM o el HCl en 1,4-dioxano, metanol o etanol, se utilizan para eliminar los grupos protectores, cuando están presentes. Por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse utilizando un reactivo ácido como el ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares, mientras un grupo Cbz puede eliminarse utilizando condiciones de hidrogenación catalítica como H₂ (1 atm), Pd/C al 10% en un solvente alcohólico. Los esquemas se ilustran utilizando Boc como grupo protector.

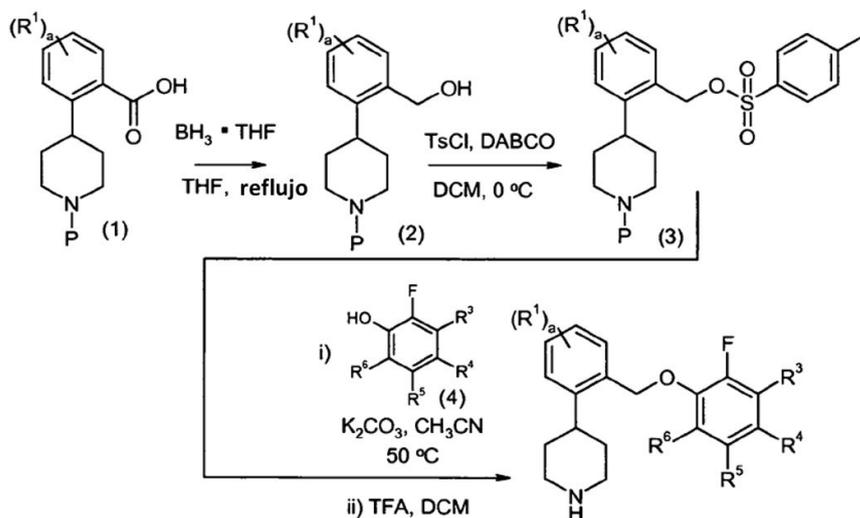
En los esquemas a continuación, L representa un "grupo saliente", un término que se utiliza aquí con el significado de un grupo o átomo funcional que puede ser desplazado por otro grupo o átomo funcional en una reacción de sustitución, como una reacción de sustitución nucleofílica. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y yodo, grupos éster de sulfónico, como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares, y grupos aciloxi, como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

Los diluyentes o solventes inertes adecuados para su utilización en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y de forma no limitante, el tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl₃) y similares.

Todas las reacciones normalmente se realizan a una temperatura en el rango de alrededor de -78°C a alrededor de 110°C, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones pueden monitorizarse utilizando una cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de elevado rendimiento (HPLC) y/o LCMS, hasta su finalización. Las reacciones pueden completarse en minutos, pueden llevar horas, normalmente de 1-2 horas y hasta 48 horas, o días, como hasta 3-4 días. Tras su finalización, la mezcla o producto de reacción resultante puede tratarse posteriormente para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o producto de reacción resultante puede someterse a uno o más de los siguientes procedimientos: dilución (por ejemplo con NaHCO₃ saturado), extracción (por ejemplo, con acetato de etilo, CHCl₃, DCM, HCl acuoso), lavado (por ejemplo, con DCM, NaCl acuoso saturado, o NaHCO₃ acuoso saturado), secado (por ejemplo, sobre MgSO₄ o Na₂SO₄, o al vacío), filtración, concentración (por ejemplo, al vacío), redisolución (por ejemplo en una solución 1:1 de ácido acético:H₂O), y/o purificación (por ejemplo mediante HPLC preparativo, HPLC preparativo de fase reversa o cristalización).

A modo de ilustración, pueden obtenerse los compuestos de la invención mediante uno o más de los siguientes esquemas, que se detallan en los ejemplos.

Esquema A



5

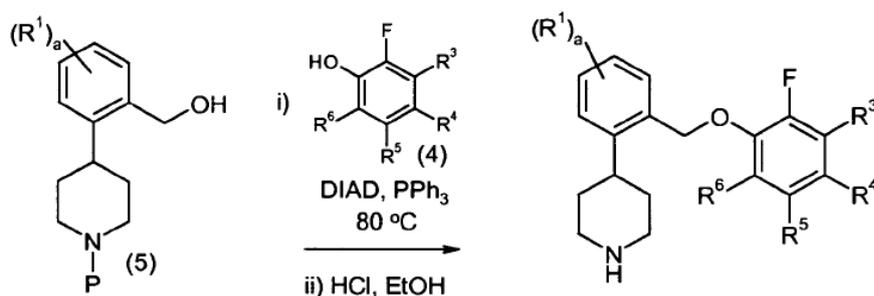
El material de partida 1, por ejemplo, 4-(2-carboxifenil)piperidina-1-carboxilato de t-butilo (P=Boc), está disponible a nivel comercial, y se somete a una reducción con borano para formar el compuesto 2. Los reactivos de reducción adecuados incluyen el complejo borano dimetilsulfuro, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano, complejo borano 1,2-bis(t-butiltio)etano, complejo borano t-butilamina, complejo borano di(t-butil)fosfina, complejo borano-tetrahidrofurano y otros similares. El siguiente paso involucra convertir el grupo hidroxilo del compuesto 2 en un grupo saliente. Por ejemplo, el compuesto 2 puede sufrir una tosilación con un reactivo apropiado como el cloruro de p-toluenosulfonilo (TsCl) en una base adecuada como la trietilendiamina, para formar el éster de tosilato, compuesto 3. Véase, por ejemplo, Hartung et al. (1997) *Synthesis* 12:1433-1438. Alternativamente, el compuesto 2 puede combinarse con anhídrido metanosulfónico en NN-diisopropiletilamina.

15

El compuesto 2-fluorofenol 4 se acopla con el compuesto 3 mediante un desplazamiento nucleofílico. La amina protegida se desprotege entonces para dar lugar a un compuesto de la invención. El compuesto 4 está either disponible a nivel comercial, o se puede sintetizar fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas en la materia.

20

Esquema B



Los compuestos de la invención también pueden prepararse utilizando una reacción de acoplamiento Mitsunobu (Mitsunobu y Yamada (1967) *M. Bull. Chem. Soc. JPN.* 40:2380-2382), seguida de una desprotección de la amina. Esta reacción normalmente se realiza utilizando las condiciones estándar de acoplamiento Mitsunobu, utilizando un sistema redox que contiene un azodicarboxilato como el dietilazodicarboxilato (DEAD) o diisopropilazodicarboxilato (DIAD) y un catalizador fosfina como la trifenilfosfina (PPh₃).

30

El material de partida, el compuesto 5, puede sintetizarse como sigue:

competición que ocuparía un 50% de los transportadores si no estuviera presente el radioligando. Los valores de K_i pueden determinarse a partir de los estudios de unión competitiva de radioligandos con 3H-nisoxetina (para el transportador de norepinefrina, NET) y 3H-citalopram (para el transportador de serotonina, SERT), como se describe en el Ensayo 1. Estos valores de K_i se derivan de los valores de CI_{50} en el ensayo de unión utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff y la K_d del radioligando (Cheng & Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22(23): 3099-3108). Los valores de CI_{50} funcional pueden determinarse en los ensayos de inhibición funcional de la recaptación descritos en el Ensayo 2. Estos valores de CI_{50} pueden convertirse en valores de K_i utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff y la K_m del transmisor de ese transportador. Debe hacerse notar que aunque las condiciones del ensayo de recaptación descritas en el Ensayo 2 son tales que los valores de CI_{50} son muy similares a los valores de K_i , sería deseable una conversión matemática, ya que la concentración de neurotransmisor (5-HT o NE) utilizada en el ensayo está muy por debajo de su K_m para el transportador respectivo.

Una medida de afinidad de un compuesto por SERT o NET es la constante de inhibición (pK_i) de la unión al transportador. El valor de pK_i es el logaritmo negativo en base 10 de la K_i . Los compuestos de la invención de particular interés son aquellos con una pK_i para el SERT superior o igual a alrededor de 7,5, y en una realización particular superior o igual a alrededor de 7,9. Los compuestos de la invención de particular interés también incluyen aquellos con una pK_i para el NET superior o igual a alrededor de 7,5, y en una realización particular superior o igual a alrededor de 8,0. En otra realización, los compuestos de interés muestran una pK_i para el NET dentro del rango entre 8,0 y 9,0. En otra realización, los compuestos de interés muestran una pK_i para el SERT superior o igual a alrededor de 7,9 y una pK_i para el NET superior o igual a alrededor de 8,0. En otra realización, los compuestos de interés muestran una pK_i para el SERT y para el NET superior o igual a alrededor de 8,0. Tales valores pueden determinarse mediante técnicas que son bien conocidas en la materia, así como con los ensayos descritos aquí.

En una realización, los compuestos de la invención muestran una pK_i para NET ≥ 8 y una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del rango entre 0,1 y 100, una K_i para SERT/ K_i para NET entre 0,3 y 100, una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del rango entre 0,3 y 10 o una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del rango entre 0,1 y 30. En otra realización, los compuestos de la invención muestran una pK_i para NET ≥ 9 y una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del rango entre 0,1 y 100, una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del rango entre 0,3 y 100, una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del rango entre 0,3 y 10 o una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del rango entre 0,1 y 30.

Otra medida de la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina es el valor de pCI_{50} . En una realización, los compuestos de interés muestran un valor de pCI_{50} de inhibición de la recaptación de serotonina superior o igual a alrededor de 7,0 y un valor de pCI_{50} de inhibición de la recaptación de norepinefrina superior o igual a alrededor de 7,0, y en otra realización, los compuestos de interés muestran un valor de pCI_{50} de inhibición de la recaptación de serotonina superior o igual a alrededor de 7,5 y un valor de pCI_{50} de inhibición de la recaptación de norepinefrina superior o igual a alrededor de 7,5. En una realización en particular, los compuestos muestran un valor de pCI_{50} de inhibición de la recaptación de serotonina superior o igual a alrededor de 8,0 y un valor de pCI_{50} de inhibición de la recaptación de norepinefrina superior o igual a alrededor de 8,0. En una realización en particular, los compuestos de la invención muestran valores de pCI_{50} equilibrados, es decir, poseen el mismo valor de $pCI_{50} \pm 0,6$ tanto para SERT como para NET.

En otra realización, los compuestos de la invención son selectivos de la inhibición de SERT y NET sobre la del transportador de dopamina (DAT). Por ejemplo, en esta realización, los compuestos de particular interés son aquellos que muestran una afinidad de unión por SERT y NET que es al menos 5 veces superior que la afinidad de unión para el DAT, o que es al menos 10 veces superior que para el DAT, o al menos 20 o 30 veces superior que para el DAT. En otra realización, los compuestos no muestran una inhibición significativa del DAT. En otra realización, los compuestos muestran menos del 50% de inhibición de la actividad de DAT cuando se mide a una concentración de 794 nM. Con las condiciones de ensayo utilizadas, un compuesto que muestra $\leq 50\%$ de inhibición poseería un valor de pK_i estimada para DAT de $\leq 6,1$.

En otra realización, los compuestos de la invención poseen actividad inhibitoria de la recaptación de dopamina así como de la actividad de SERT y NET. Por ejemplo, en esta realización, los compuestos de particular interés son aquellos que muestran una pK_i para SERT y NET superior o igual a alrededor de 7,5, y una pK_i para DAT superior o igual a alrededor de 7,0.

Debe hacerse notar que en algunos casos, los compuestos de la invención pueden poseer una actividad inhibitoria débil de la recaptación de la serotonina o una actividad inhibitoria débil de la recaptación de la norepinefrina. En estos casos, los expertos en la material reconocerán que tales compuestos siguen siendo de utilidad ante todo como inhibidores de NET o inhibidores de SERT, respectivamente, o serán útiles como herramientas de investigación.

Ejemplos de ensayos para la determinación de la actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y/o de norepinefrina de los compuestos de la invención incluyen, a modo de ilustración y no como limitación, los ensayos que miden la unión a SERT y NET, por ejemplo, como se describe en el Ensayo 1. Además, es útil entender el nivel de unión a DAT y la recaptación en un ensayo como el que se describe en el Ensayo 1. Otros ensayos secundarios útiles incluyen los ensayos de recaptación de neurotransmisor para medir la inhibición competitiva de la recaptación de serotonina y norepinefrina en células que expresan el respectivo transportador recombinante de humano o de

5 rata (hSERT, hNET o hDAT) como se describe en el Ensayo 2, y los ensayos de recaptación de neurotransmisor y de unión de radioligando ex vivo que se utilizan para determinar la ocupación in vivo de SERT, NET y DAT en tejidos, como se ha descrito en el Ensayo 3. Otros ensayos que son útiles para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de prueba incluyen aquellos que se indican en el Ensayo 4. Ejemplos de ensayos in vivo incluyen la prueba de la pata en formalina descrito en el Ensayo 5, que es un predictor de confianza de la eficacia clínica del tratamiento del dolor neuropático, y el modelo de ligación del nervio espinal descrito en el Ensayo 6. Los ensayos anteriormente mencionados son útiles para determinar la utilidad terapéutica, por ejemplo la actividad aliviando el dolor neuropático, de los compuestos de la invención. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención pueden demostrarse utilizando varios ensayos in vitro e in vivo bien conocidos para los expertos en la materia.

15 Es esperable que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o la prevención de condiciones médicas en las que la regulación de la función del transportador de monoaminas esté implicada, en particular aquellas condiciones mediadas o que responden a la inhibición de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina. Por lo tanto, es esperable que los pacientes que sufren una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición del transportador de la serotonina y/o de la norepinefrina pueden tratarse administrando una cantidad efectiva a nivel terapéutico de un inhibidor de la recaptación de serotonina y de norepinefrina de la invención. Tales condiciones médicas incluyen, a modo de ejemplo: trastornos dolorosos como el dolor neuropático, fibromialgia y dolor crónico, trastornos depresivos como la depresión severa, trastornos afectivos como el trastorno de ansiedad; trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos como la demencia, incontinencia urinaria por estrés, dolor lumbar crónico y osteoartritis.

25 La cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad total diaria administrada puede predeterminarse o puede determinarse en base a un paciente concreto teniendo en cuenta numerosos factores, lo que incluye la naturaleza y gravedad del estado del paciente, el trastorno a tratar, la edad, peso y estado de salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética y toxicología del agente activo y cualquier agente secundario que se vaya a administrar, y similares. El tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad o estado médico (como el dolor neuropático) puede iniciarse con una dosificación predeterminada o una dosis determinada por el facultativo responsable del tratamiento, y continuará durante el periodo de tiempo necesario para evitar, reducir, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o estado médico. Los pacientes que se sometan a dicho tratamiento normalmente se monitorizarán en base a una rutina para determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento de dolor neuropático, una medida de la efectividad del tratamiento puede involucrar la valoración de la calidad de vida del paciente, por ejemplo, las mejoras en el patrón de sueño del paciente, asistencia al trabajo, capacidad de hacer ejercicio y estar ambulatorio, etc. También pueden utilizarse escalas de dolor, que operan en base a puntos, para evaluar el nivel de dolor de un paciente. Los indicadores para el resto de enfermedades y estados aquí descritos son bien conocidos para los expertos en la materia, y estarán fácilmente disponibles para el facultativo al cargo del tratamiento. La monitorización continua del facultativo asegurará que se está administrando la cantidad óptima de agente activo en cualquier momento dado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de particular importancia cuando también se están administrando otros agentes secundarios, ya que su selección, dosificación y duración de la terapia también puede requerir ajustes. De este modo, el régimen de tratamiento y el programa de dosificación puede ajustarse a lo largo del curso de la terapia de manera se administre la menor cantidad de agente activo que muestre la efectividad deseada y, además, que se mantenga la administración sólo durante el tiempo necesario para tratar de forma exitosa la enfermedad o estado médico.

45 Trastornos dolorosos

50 Se ha demostrado que los SNRI poseen un efecto beneficioso sobre el dolor, como la neuropatía diabética dolorosa (duloxetina, Goldstein et al. (2005) Pain 116:109-118; venlafaxina, Rowbotham et al. (2004) Pain 110:697-706), la fibromialgia (duloxetina, Russell et al. (2008) Pain 136(3):432-444; milnacipran, Vitton et al. (2004) Human Psychopharmacology 19: S27-S35), y la migraña (venlafaxina, Ozyalcin et al. (2005) Headache 45(2):144-152). Por lo tanto, una realización de la invención encuentra utilidad en un método para el tratamiento de un trastorno doloroso, que comprende la administración a un paciente de una cantidad efectiva a nivel terapéutico de un compuesto de la invención. Normalmente, la cantidad efectiva a nivel terapéutico será la cantidad que es suficiente para aliviar el dolor. Ejemplos de trastornos dolorosos incluyen, a modo de ilustración, el dolor agudo, el dolor persistente, el dolor crónico, dolor inflamatorio y dolor neuropático. Más específicamente, estos incluyen el dolor asociado o causado por la artritis, dolor lumbar incluyendo el dolor lumbar crónico, cáncer, lo que incluye el dolor relacionado con el tumor (por ejemplo, dolor óseo, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) y el dolor asociado con la terapia del cáncer (por ejemplo, síndrome posterior a la quimioterapia, síndrome del dolor postquirúrgico crónico y síndrome posterior a la radiación), síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, dolores de cabeza, incluyendo los dolores de cabeza por tensión crónicos, la inflamación asociada con la polimialgia, artritis reumatoide y osteoartritis, la migraña, el dolor neuropático, lo que incluye el síndrome del dolor regional complejo, dolor general, dolor postoperatorio, dolor en el hombro, síndromes de dolor central, lo que incluye el dolor posterior a una apoplejía y el dolor asociado con los traumatismos en la médula espinal y la esclerosis múltiple, el dolor del miembro fantasma, el dolor asociado con la enfermedad de Parkinson y el dolor visceral (por ejemplo, el síndrome del colon irritable). Es de particular interés el tratamiento del dolor neuropático, que incluye la neuropatía periférica diabética

(DPN), neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia postherpética (PHN) y la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia. Cuando se utiliza para tratar trastornos dolorosos como el dolor neuropático, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, lo que incluye anticonvulsivos, antidepresivos, relajantes musculares, AINE, agonistas opioides, antagonistas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueantes de los canales de sodio y simpaticolíticos. Aquí se describen ejemplos de compuestos dentro de estas clases.

Trastornos depresivos

Otra forma de realización de la invención encuentra utilidad en el método de tratamiento de un trastorno depresivo, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Normalmente, la cantidad terapéuticamente efectiva será la cantidad que es suficiente para aliviar la depresión y proporcionar una sensación de bienestar general. Ejemplos de trastornos depresivos incluyen, a modo de ilustración pero sin limitación: depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, cáncer, abuso infantil, infertilidad, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio y psicosis; distimia, síndrome del anciano gruñón o irritable, depresión inducida; depresión mayor, depresión pediátrica, depresión posmenopáusica, depresión postparto, depresión recurrente, depresión de episodio único, y la depresión sintomática subsíndrome. Es de particular interés el tratamiento de la depresión mayor. Cuando se utilizan para tratar los trastornos depresivos, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antidepresivos e inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Se describen aquí compuestos ejemplares dentro de estas clases.

Trastornos afectivos

Otra forma de realización de la invención encuentra utilidad en el método de tratamiento de un trastorno afectivo, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Ejemplos de trastornos afectivos incluyen, a modo de ilustración y sin limitación: trastornos de la ansiedad tales como trastorno de ansiedad general, trastorno de personalidad por evitación; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastornos de la personalidad, tales como trastorno de personalidad por evitación y trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de estrés postraumático, fobias, como la agorafobia, así como otras fobias simples y específicas, y fobia social, síndrome premenstrual, trastornos psicóticos, como la esquizofrenia y la manía, trastorno afectivo estacional; disfunción sexual, incluyendo la eyaculación precoz, impotencia masculina, y disfunción sexual femenina como el trastorno de la excitación sexual femenina, trastorno de ansiedad social, trastornos de abuso de sustancias, incluidas las dependencias químicas como adicciones al alcohol, benzodiacepinas, cocaína, heroína, nicotina y fenobarbital, así como los síndromes de abstinencia que pueden surgir de estas dependencias. Cuando se usa para tratar los trastornos afectivos, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo los antidepresivos. Se describen aquí compuestos ejemplares dentro de estas clases.

La atomoxetina, que es 10 veces más selectivo que NET, está aprobado para la terapia del trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), y los estudios clínicos han demostrado que el IRSN, venlafaxina, puede también tener un efecto beneficioso en el tratamiento de el TDAH (Mukaddes et al. (2002) Eur. Neuropsychopharm. 12 (Supl. 3): 421). Por lo tanto, se espera también que los compuestos de la invención sean útiles en métodos para el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Cuando se utiliza para tratar la depresión, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo los antidepresivos. Se describen aquí compuestos ejemplares dentro de estas clases.

Trastornos cognitivos

Otra realización de la invención encuentra utilidad en el método de tratamiento de un trastorno cognitivo, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Ejemplos de trastornos cognitivos incluyen, a modo de ilustración y sin limitación: demencia, que incluye la demencia degenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Greutzfeldt-Jakob, la corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y la demencia senil), demencia vascular (por ejemplo, demencia por infartos múltiples), y la demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal, traumatismos, infecciones y condiciones relacionadas (incluida la infección por el VIH), metabolismo, toxinas, anoxia y deficiencia de vitaminas, y leve deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, como el deterioro cognitivo de la memoria asociada con la edad, trastorno amnésico y descenso cognitivo relacionado con la edad. Cuando se usa para tratar trastornos cognitivos, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes contra el Alzheimer y contra el Parkinson. Se describen aquí compuestos ejemplares dentro de estas clases.

Otros Trastornos

Los IRSN también han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés (Dmochowski (2003) Journal of Urology 170 (4): 1259-63). Así, otra realización de la invención encuentra utilidad en un método para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Cuando se utiliza para tratar la incontinencia urinaria por estrés, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo los anticonvulsivos. Se describen aquí compuestos ejemplares dentro de estas clases.

La duloxetina, un SNRI, se encuentra en ensayos clínicos para evaluar su eficacia en el tratamiento del síndrome de fatiga crónica, y recientemente han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la fibromialgia (Russell et al. (2008) Pain 136 (3):432-444). Los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir SERT y NET, se espera que también tenga esta utilidad, y otra realización de la invención está relacionada con un método para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica, que comprende la administración a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

La sibutramina, un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, ha demostrado ser útil en el tratamiento de la obesidad (Wirth et al. (2001) JAMA 286 (11):1331-1339). Los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir NET, se espera también que tengan esta utilidad, y otra forma de realización de la invención está relacionada con un método para el tratamiento de la obesidad, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

La desvenlafaxina, un IRSN, ha demostrado aliviar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia (Deecher et al. (2007) Endocrinology 148 (3):1376-1383). Los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir la SERT y NET, se espera también que tengan esta utilidad, y otra forma de realización de la invención está relacionada con un método para el tratamiento de síntomas vasomotores asociados con la menopausia, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Herramientas para la investigación

Ya que los compuestos de la invención poseen ambas actividades de inhibición de la recaptación de serotonina e inhibición de la recaptación de norepinefrina, dichos compuestos son también útiles como herramientas de investigación para la investigación o el estudio de sistemas biológicos o muestras que tengan transportadores de serotonina o norepinefrina. Cualquier sistema o muestra biológica adecuado que tengan transportadores de serotonina y / o de norepinefrina pueden emplearse en dichos estudios que pueden llevarse a cabo tanto in vitro como in vivo. Sistemas biológicos o muestras representativos adecuados para tales estudios incluyen, pero no se limitan a, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, y así sucesivamente), y similares, siendo los mamíferos de particular interés. En una realización particular de la invención, la recaptación de serotonina en un mamífero está inhibida por la administración de una cantidad de un compuesto de la invención inhibidor de la recaptación de serotonina. En otra realización particular, la recaptación de norepinefrina en un mamífero está inhibida por la administración de una cantidad de un compuesto de la invención inhibidor de la recaptación de norepinefrina. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse como herramientas de investigación mediante la realización de ensayos biológicos usando dichos compuestos.

Cuando se utiliza como una herramienta de investigación, se pone en contacto normalmente un sistema biológico o muestra que comprende un transportador de serotonina y / o un transportador de norepinefrina con una cantidad de un compuesto de la invención inhibidor de la recaptación de serotonina o inhibidor de la recaptación de norepinefrina. Después de que el sistema biológico o muestra se exponga al compuesto, los efectos de la inhibición de la recaptación de serotonina y / o recaptación de norepinefrina se determinan utilizando procedimientos y equipo convencionales. La exposición abarca poner en contacto células o tejido con el compuesto, administrar el compuesto a un mamífero, por ejemplo mediante administración i.p. o por vía intravenosa, y así sucesivamente. Este paso de determinación puede comprender la medición de una respuesta, es decir, un análisis cuantitativo o puede comprender una observación, es decir, un análisis cualitativo. Medir una respuesta implica, por ejemplo, la determinación de los efectos del compuesto en el sistema biológico o muestra utilizando un equipo y procedimientos convencionales, tales como ensayos de recaptación de serotonina y norepinefrina. Los resultados del ensayo pueden utilizarse para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesario para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad inhibidora de la recaptación de serotonina y una cantidad inhibidora de la recaptación de norepinefrina.

Además, los compuestos de la invención pueden utilizarse como herramientas de investigación para la evaluación de otros compuestos químicos, y por lo tanto también son útiles en ensayos de selección para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen tanto la actividad inhibidora de la recaptación de serotonina como actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina. De esta manera, los compuestos de la invención se usan como estándares en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto prueba y con compuestos de la invención para identificar aquellos compuestos prueba que tienen una actividad inhibidora de la recaptación de serotonina aproximadamente igual o superior, si los hay. Por ejemplo, la recaptación de datos para un compuesto prueba o un grupo de compuestos prueba se compara con los datos de la recaptación de un

compuesto de la invención para identificar aquellos compuestos prueba que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, compuestos prueba que tienen la actividad de inhibición de la recaptación aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, si la hay. Este aspecto de la invención incluye, como formas de realización separadas, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) y el análisis de los datos de prueba para identificar compuestos prueba de interés. Por lo tanto, un compuesto prueba se puede evaluar en un ensayo biológico, por un método que comprende los pasos de: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto prueba para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o simultáneamente a la etapa (b); y (c) comparar el primer valor del ensayo del paso (a) con el segundo valor de ensayo del paso (b). Los ejemplos de ensayos biológicos incluyen ensayos de recaptación de serotonina y norepinefrina.

Composiciones farmacéuticas y formulaciones

Los compuestos de la invención se administran normalmente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente mediante cualquier ruta aceptable de administración que incluye, pero no se limita a formas de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica) y parenterales. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse, por Ejemplo por vía oral, en dosis múltiples por día (por ejemplo, dos veces, tres veces o cuatro veces al día), en una sola dosis diaria, en una dosis dos veces al día, en una sola dosis semanal, y así sucesivamente. Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención, (es decir, base libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo particular de administración se puede utilizar en las composiciones farmacéuticas descritas aquí.

Por consiguiente, en una realización, la invención está relacionada con una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos y / o agentes de formulación si se desea. Cuando se habla de composiciones, el "compuesto de la invención" puede también denominarse aquí como el "agente activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, como el transportador. Por lo tanto, se entiende que el término "agente activo" incluye compuestos de fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de este compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la Invención normalmente contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Los expertos en la materia reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, composiciones de relleno, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para administración múltiple para lograr una cantidad terapéuticamente efectiva. Normalmente, la composición contendrá entre aproximadamente 0,01-95% en peso del agente activo, incluyendo, desde aproximadamente 0,01-30% en peso, tal como de aproximadamente 0,01-10% en peso, con la cantidad real dependiendo de la propia formulación, la ruta de administración, la frecuencia de dosificación, y así sucesivamente. En una realización, una composición adecuada para una forma de dosificación oral, por ejemplo, puede contener aproximadamente de 5 a 70% en peso, o desde aproximadamente 10 a 60% en peso de agente activo. En una realización ejemplar, una composición farmacéutica contiene aproximadamente de 1 a 20 mg de agente activo, incluyendo desde aproximadamente 1 a 15 mg de agente activo y aproximadamente de 1 a 10 mg de agente activo. En otra forma de realización ejemplar, una composición farmacéutica contiene aproximadamente de 5 a 20 mg de agente activo, incluyendo desde aproximadamente 7,5 a 15 mg de agente activo. Por ejemplo, el agente activo puede formularse en dosis unitarias de 1 mg y de 10 mg.

Cualquier transportador o excipiente convencional puede utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un transportador o excipiente particular, o combinaciones de transportadores o excipientes, dependerá del modo de administración que se utilizará para tratar a un paciente particular o tipo de condición médica o estado de la enfermedad. En este sentido, la preparación de una composición adecuada para un modo particular de administración está dentro del alcance de los expertos en la materia farmacéutica. Además, los transportadores o excipientes utilizados en dichas composiciones están disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencional describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000), y H.C. Ansel et al, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Ejemplos representativos de materiales que pueden servir como transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, sacarosa y glucosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tales como celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar, agentes tamponantes, tales como hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, ácido alginico; agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones de tampón fosfato; gases propelentes comprimidos, como clorofluorocarbonos e hidrofurocarbonos, y

otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan normalmente mezclando fuertemente y a conciencia o fundiendo el agente activo con un transportador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla resultante uniformemente mezclada puede entonces darse forma o cargarse en comprimidos, cápsulas, píldoras, botes, cartuchos, dispensadores, y similares, utilizando procedimientos convencionales y equipo.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral. Un régimen de dosificación ejemplar sería una forma de dosificación oral administrada una vez o dos veces al día. Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, sellos, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en una solución líquida acuosa o no acuosa; emulsiones líquidas aceite-en-agua o agua-en-aceite; jarabes o elixires, y similares; conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del agente activo.

Cuando la composición se destina para administración oral en forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares), comprenderá típicamente el agente activo y uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico. Las formas sólidas de dosificación pueden comprender también: agentes de relleno o entendedores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y / o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y / o acacia; humectantes, tales como glicerol, agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y / o carbonato de sodio, agentes retardantes de la solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternarios, agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y / o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y / o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y / o mezclas de los mismos, agentes colorantes, y agentes de tamponamiento.

Agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presentes en las composiciones farmacéuticas. Ejemplos de agentes de revestimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen los utilizados para revestimientos entéricos, tales como ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetil etil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, y similares. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio, y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes del metal, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetracético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las composiciones pueden también formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo utilizando, a modo de ejemplo, hidroxipropil celulosa en diversas proporciones u otras matrices poliméricas, liposomas y / o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacificantes y pueden formularse de manera que liberen el principio activo sólo, o preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones embebidas que pueden utilizarse incluyen ceras y sustancias poliméricas. El agente activo puede también estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

Las formas adecuadas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Las formas farmacéuticas líquidas comprenden típicamente el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3- butilenglicol, aceites (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Cuando se destinan para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden envasar en forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la dosificación a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para la administración por inhalación, y será

típicamente en forma de un polvo o aerosol. Dichas composiciones se administran generalmente utilizando dispositivos de liberación bien conocidos, tales como un nebulizador, polvo seco, o inhalador de dosis medida. Los dispositivos nebulizadores producen un flujo de aire de alta velocidad que hace que la composición se pulverice como una niebla que es transportada al tracto respiratorio de un paciente. Un Ejemplo de formulación en forma de nebulizador comprende el agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado y combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo como un polvo que fluye libremente que se dispersa en una corriente de aire durante la inspiración del paciente. Un Ejemplo de formulación de polvo seco comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctido-co-glicólido, y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medidas descargan una cantidad medida del agente activo utilizando gas comprimido propelente. Un Ejemplo de formulación de un inhalador de dosis medida comprende una suspensión o solución del agente activo en un propelente licuado, como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de dichas formulaciones incluyen co-solventes, tales como etanol o pentano, y tensioactivos, como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, y glicerina. Dichas composiciones se preparan típicamente añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (si está presente) y el tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, el agente activo es micronizado y entonces combinado con el propelente. Alternativamente, una formulación de suspensión se puede preparar secando por pulverización un revestimiento de tensioactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. La formulación se carga entonces en un bote de aerosol, que forma una porción del inhalador.

Compuestos de la Invención pueden también administrarse parenteralmente (por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para dicha administración, el agente activo se proporciona en una solución estéril, suspensión, o emulsión. Ejemplos de disolventes para la preparación de dichas formulaciones incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular, tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, ésteres de gelatina, ácidos grasos tales como oleato de etilo, y similares. Una típica formulación parenteral es una solución acuosa estéril a pH 4-7 del agente activo. Las formulaciones parenterales pueden contener también uno o más solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. Estas formulaciones pueden volverse estériles mediante el uso de un medio inyectable estéril, un agente de esterilización, filtración, irradiación, o calor.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía transdérmica utilizando también sistemas de liberación transdérmica y excipientes. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con potenciadores de la permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas, y similares, e incorporados en un parche o sistema de administración similar. Pueden utilizarse excipientes adicionales, incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, en tales composiciones transdérmicas si se desea.

Si se desea, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Así, en una realización, las composiciones de la invención pueden contener opcionalmente otros fármacos que se administran conjuntamente con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también referidos como "agentes secundarios") seleccionados del grupo de agentes contra el Alzheimer, anticonvulsivos (antiepilépticos), antidepresivos, agentes contra el Parkinson, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas de opioides (analgésicos opioides), antagonistas de opioides, Inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina, bloqueadores de los canales de sodio, simpaticolíticos, y combinaciones de los mismos. Numerosos ejemplos de tales agentes terapéuticos son bien conocidos en la materia, y se describen ejemplos en el presente documento. Mediante la combinación de un compuesto de la invención con un agente secundario, se puede lograr la terapia triple, es decir, actividad inhibidora de la recaptación de serotonina, actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina, y actividad asociada con el agente secundario (por ejemplo, actividad antidepresiva), utilizando sólo dos componentes activos. Ya que las composiciones farmacéuticas que contienen dos componentes activos son típicamente más fáciles de formular que las composiciones que contienen tres componentes activos, tales composiciones de dos componentes proporcionan una ventaja significativa sobre las composiciones que contienen tres componentes activos. Por consiguiente, en otro aspecto adicional de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Puede también incluirse en la composición un tercer, cuarto, etc., agente activo. En terapia de combinación, la cantidad de compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad típicamente administrada en monoterapia.

Un compuesto de la invención puede mezclarse físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente puede estar presente en diferentes composiciones y administrarse al paciente simultáneamente o secuencialmente. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede combinar con un segundo agente activo utilizando procedimientos convencionales y equipamiento para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición normalmente se mezclan o

combinan para crear una mezcla física. La mezcla física se administra entonces en una cantidad terapéuticamente efectiva utilizando cualquiera de las rutas descritas aquí.

5 Alternativamente, los agentes activos pueden permanecer separados antes de la administración al paciente. En esta
realización, los agentes no se mezclan físicamente juntos antes de administración pero se administran
simultáneamente o en momentos distintos como composiciones separadas. Dichas composiciones se pueden
10 envasar por separado o se pueden envasar conjuntamente en un equipo. Cuando se administran en momentos
separados, el agente secundario se administrará típicamente menos de 24 horas después de la administración del
compuesto de la invención, que va desde la administración concurrente del compuesto de la invención hasta
15 aproximadamente 24 horas después de la dosis. Esto se conoce también como administración secuencial. Por lo
tanto, un compuesto de la invención se puede administrar oralmente simultáneamente o secuencialmente con otro
agente activo usando dos comprimidos, con un comprimido por cada agente activo, en el que secuencial puede
significar que se administra inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en algún
tiempo predeterminado más tarde (por ejemplo, una hora más tarde o tres horas más tarde). Alternativamente, la
combinación puede administrarse por diferentes vías de administración, es decir, uno por vía oral y el otro puede ser
por inhalación.

20 En una realización, el equipo comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la
invención y al menos una forma adicional de dosificación que comprende uno o más de los agentes secundarios
establecidos en este documento, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. La
primera forma de dosificación y la segunda forma de dosificación juntas (o tercera, etc.) comprenden una cantidad
terapéuticamente efectiva de agentes activos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición
médica en un paciente.

25 Los agentes secundarios, cuando se incluyen, están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir,
se administran normalmente en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se
administra conjuntamente con un compuesto de la invención. El agente secundario puede estar en la forma de una
sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero ópticamente puro, y así sucesivamente. Así, los agentes
secundarios enumerados a continuación pretenden incluir todas estas formas, y están disponibles comercialmente o
30 se pueden preparar usando procedimientos convencionales y reactivos.

Los agentes representativos contra el Alzheimer incluyen, pero no se limitan a: donepezil, galantamina, memantina,
rivastigmina, selegilina, tacrina, y combinaciones de los mismos.

35 Anticonvulsivos representativos (antiepilépticos) incluyen, pero no se limitan a: acetazolamida, albutoína, ácido 4-
amino-3-hidroxibutírico, beclamida, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, diazepam, dimetadiona,
eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lacosamida, lamotrigina,
lorazepam, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metsuximida, midazolam,
40 nitrazepam, oxazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, feneturida, fenobarbital, fensuximida, fenitoína,
bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, valproato de sodio, sultiamo, tiagabina,
topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, y combinaciones de los mismos. En
una realización particular, el anticonvulsivo se selecciona de gabapentina, carbamazepina, pregabalina, y
combinaciones de los mismos.

45 Los antidepresivos representativos incluyen, pero no se limitan a: amitriptilina, adinazolam, clomipramina,
desipramina, dotieping (por ejemplo, clorhidrato de dotieping), doxepina, imipramina, lofepramina, mirtazapina,
nortriptilina, protriptilina, trimipramina, venlafaxina, zimelidina, y combinaciones de los mismos.

50 Agentes representante contra el Parkinson incluyen, pero no se limitan a: amantadina, apomorfin, benztropina,
bromocriptina, carbidopa, difenhidramina, entacapona, levodopa, pergolida, pramipexol, ropinirol, selegilina,
tolcapona, trihexifenidilo, y combinaciones de los mismos.

Inhibidores duales selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI) representativos incluyen, pero
no se limitan a: amantadina, bicifadina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran, nefazodona, venlafaxina, y
55 combinaciones de los mismos.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos representativos (AINE) incluyen, pero no se limitan a: acemetacina,
acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, amiprilosa, amoxiprina, anirrolaco,
60 apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclórico, carprofeno,
clidanaco, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclórico,
fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco,
ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lofemizol, lornoxicam,
meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona,
70 nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, nimesulida, nitroflurbiprofen, olsalazina, oxaprozina, oxpinaco,
oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac,
suprofen, tenoxicam, tiopinaco, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato,

zidometacina, zomepirac, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona de etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona entre ibuprofeno, indometacina, nabumetona, naproxeno (por ejemplo, naproxeno sódico), y combinaciones de los mismos.

5 Relajantes musculares representativos incluyen, pero no se limitan a: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, y combinaciones de los mismos.

10 Inhibidores de la recaptación de norepinefrina representativos incluyen, pero no se limitan a: atomoxetina, bupropiona y metabolito de bupropion hidroxibupropion, maprotilina, reboxetina (por ejemplo, (S, S)-reboxetina), viloxazina, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de la recaptación de norepinefrina se selecciona de atomoxetina, reboxetina, y combinaciones de los mismos.

15 Agonistas de opioides (analgésicos opioides) y antagonistas representativos incluyen, pero no se limitan a: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfanol, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, y combinaciones de los mismos.

20 Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) representativos incluyen, pero no se limitan a: citalopram y el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito de la fluoxetina desmetilo norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina demetilsertralina, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el ISRS se selecciona entre citalopram, paroxetina, sertralina, y combinaciones de los mismos.

30 Los bloqueadores de los canales de sodio representativos incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, fosfenitoína lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína, y combinaciones de los mismos.

Los simpatolíticos representativos incluyen, pero no se limitan a: atenolol, clonidina, doxazosina, guanetidina, guanfacina, modafinilo, fentolamina, prazosina, reserpina, tolazolina (por ejemplo, clorhidrato de tolazolina), tamsulosina, y combinaciones de los mismos.

35 Las siguientes formulaciones farmacéuticas ilustran composiciones representativas de la presente invención:

Ejemplos de cápsulas duras de gelatina para la administración oral

40 Un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada por pulverización (440 g) y estearato de magnesio (10 g) se mezcla exhaustivamente. La composición resultante se carga en cápsulas duras de gelatina (500 mg de composición por cápsula).

45 Alternativamente, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcla exhaustivamente con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz EE.UU. del N ° 45 y se carga en una cápsula dura de gelatina (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplos de formulación de cápsulas de gelatina para la administración oral

50 Un compuesto de la invención (100 mg) se mezcla exhaustivamente con monooleato de sorbitán polioxietilenado (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La mezcla se carga entonces en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula).

55 Alternativamente, un compuesto de la invención (40 mg) se mezcla exhaustivamente con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). La mezcla se carga entonces en una cápsula de gelatina (tamaño n° 1, blanco, opaco) (300 mg de composición por cápsula).

Ejemplos de formulación de comprimidos para la administración oral

60 Un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg), se pasan a través de un tamiz EE.UU. del N ° 20 y se mezclan exhaustivamente. Los gránulos así producidos se secan a 50-60 ° C y se pasan a través de un tamiz EE.UU. del N ° 16. Una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como una solución al 10% en agua estéril) se mezcla con almidón de carboximetil sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg), y talco (1 mg), y esta mezcla se pasa a través de un tamiz EE.UU. del N ° 16. El almidón de carboximetil sódico, estearato de magnesio y talco se añaden entonces a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina de comprimidos para proporcionar un comprimido que pesa 100 mg.

Alternativamente, un compuesto de la invención (250 mg) se mezcla exhaustivamente con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg), y ácido esteárico (5 mg). La mezcla se comprime entonces para formar comprimidos (665 mg de composición por comprimido).

- 5 Alternativamente, un compuesto de la invención (400 mg) se mezcla exhaustivamente con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa de sodio (25 mg), lactosa (120 mg), y estearato de magnesio (5 mg). La mezcla se comprime entonces para formar un comprimido ranurado (600 mg de composición por comprimido).

Ejemplos de formulación de suspensión para la administración oral

- 10 Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión que contiene 100 mg de agente activo por cada 10 ml de suspensión:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
15	Compuesto de la invención	1,0 g
	Ácido fumárico	0,5 g
	Cloruro sódico	2,0 g
	Metil paraben	0,15 g
	Propil paraben	0,05 g
20	Azúcar granulado	25,5 g
	Sorbitol (solución 70%)	12,85 g
	Veegum® K (silicato de aluminio y magnesio)	1,0 g
	Saborizante	0,035 ml
	Colorantes	0,5 mg
25	Agua destilada	cs hasta 100 ml

Ejemplos de formulación inyectable para la administración por inyección

- 30 Un compuesto de la invención (0,2 g) se mezcla con una solución tamponada de acetato de sodio 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, según sea necesario, y después se añade agua suficiente para inyección para proporcionar un volumen total de 20 ml. La mezcla se filtra entonces a través de un filtro estéril (0,22 micras) para proporcionar una solución estéril adecuada para la administración por inyección.

- 35 Ejemplos de composiciones para la administración por inhalación

Un compuesto de la invención (0,2 mg) se microniza y después se mezcla con lactosa (25 mg). Esta mezcla se carga entonces en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho se administran utilizando por Ejemplo un inhalador de polvo seco.

- 40 Alternativamente, un compuesto micronizado de la invención (10 g) se dispersa en una solución preparada disolviendo lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se pulveriza y después se seca para formar una composición micronizada que comprende partículas con un diámetro medio inferior a aproximadamente 1,5 mm. La composición micronizada se carga entonces en cartuchos de inhaladores de dosis medidas que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente entre 10 mg y aproximadamente 500 mg del compuesto de la invención por dosis cuando se administra mediante el inhalador.

- 50 Alternativamente, un compuesto de la invención (25 mg) se disuelve en solución salina isotónica de tampón de citrato (pH 5) (125 ml). La mezcla se agita y se sonica hasta que se disuelve el compuesto. El pH de la solución se comprueba y se ajusta, si es necesario, a pH 5 mediante la adición lenta de hidróxido de sodio acuoso 1N. La solución se administra mediante un dispositivo nebulizador que proporciona aproximadamente entre 10 mg y aproximadamente 500 mg del compuesto de la invención por dosis.

55 Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Estas formas de realización específicas, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la invención en modo alguno a menos que se indique de forma específica.

- 60 Los siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa y cualquier abreviación utilizada aquí y no definida tiene su significado estándar:

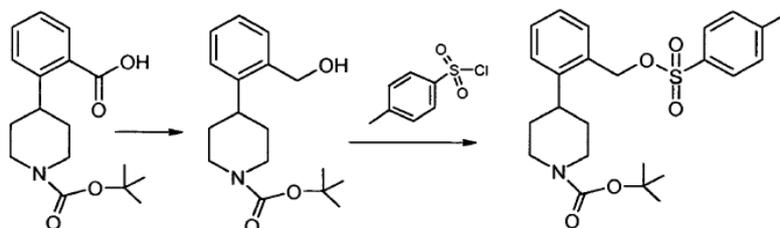
65	AcOH	ácido acético
	Boc	t-butoxicarbonilo
	BSA	albúmina de suero bovino

	DCM	diclorometano (es decir, cloruro de metileno)
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	N, N diisopropiletilamina
	DMEM	medio de Eagle modificado de Dulbecco
5	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FBS	suero bovino fetal
10	hDAT	transportador de dopamina humano
	HEPES	ácido 4 - (2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanosulfónico
	hNET	transportador de norepinefrina humana
	hSERT	transportador de serotonina humano
	5-HT	5-hidroxitriptamina
15	IPA	alcohol isopropílico
	IPAc	acetato de isopropilo
	MeCN	acetonitrilo (CH ₃ CN)
	MeOH	metanol
	NA	norepinefrina
20	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	PPh ₃	trifenilfosfina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
25	TsCl	cloruro de p toluenosulfonilo o cloruro de 4-metilbencenosulfonilo

Cualquier otra abreviación utilizada aquí pero no definida tiene su significado estándar, generalmente aceptado. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y solventes, fueron comprados a proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka, Riedel-de Haën, y similares) y se utilizaron sin más purificación.

Preparación 1

4-[2-(Tolueno-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidina-1-carboxilato de t-butilo



4-(2-carboxifenil) piperidina-1-carboxilato de t-butilo (5,0 g, 16 mmol, 1,0 eq.) y THF (130 ml, 1,7 mol) se combinaron a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota complejo de dimetil sulfuro de borano (2,9 ml, 33 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, después se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó gota a gota con MeOH (40 ml), después se concentró mediante evaporación rotativa. El material se destiló azeotrópicamente con MeOH (2x40 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con HCl 1 M (2x50 ml), después NaHCO₃ (2x50 ml), después con NaCl acuoso saturado (1x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar 4 - (2-hidroxiimetilfenil) piperidina-1-carboxilato de t-butilo (4,8 g) como un aceite transparente, de color amarillo claro que solidificó tras dejarlo reposar.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7,34-7,22 (m, 3H); 7,19 (dt, J= 1,6 Hz, 7,2, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,32-4,14 (m, 2H); 3,00 (tt, J= 4,0 Hz, 12,0, 1H); 2,80 (t, J= 11,6 Hz, 2H); 1,78-1,56 (m, 4H); 1,47 (m, 9H).

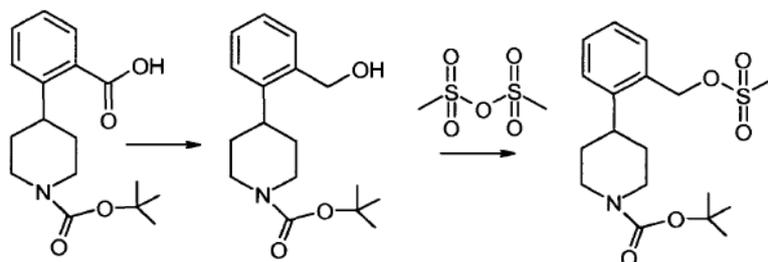
4 - (2-hidroxiimetilfenil) piperidina-1-carboxilato de t-butilo (0,4 g, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y trietilendiamina (220 mg, 2,0 mmol, 1,4 eq.) se disolvieron en DCM (11 ml, 170 mmol). La mezcla se enfrió a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno, se añadió TsCl (290 mg, 1,5 mmol, 1,1 eq.), y la mezcla se agitó a 0 ° C durante 60 minutos adicionales. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (2x25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró mediante evaporación rotativa para proporcionar el compuesto del título (500 mg), que se utilizó sin más purificación.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7,81 (t, J= 2,0 Hz, 1H); 7,79 (t, J= 2,0 Hz, 1H); 7,37-7,32 (m, 4H); 7,25-7,21 (m, 1H); 7,21-

7,13 (m, 1H), 5,12 (s, 2H); 4,34-4,12 (m, 2H); 2,81-2,61 (m, 3H); 2,45 (s, 3H); 1,70-1,52 (m, 4H); 1,48 (s, 9H).

Preparación 2

5 4-(2-Metanosulfoniloximetilfenil)piperidina-1-carboxilato de t-butilo



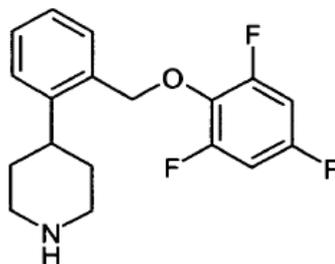
10 4-(2-carboxifenil) piperidina-1-carboxilato de t-butilo (5,0 g, 160 mmol, 1,0 eq.) y THF (100 ml, 1,0 mol) se combinaron a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota complejo de borano-THF 1,0 M en THF (32,7 ml, 32,7 mmol, 2,0 eq.) durante 10 minutos (5 ° C exotérmica, evolución de gas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se calentó a 50 ° C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó lentamente con MeOH (30 ml) (ligera exotermia, evolución de gas significativa), después se concentró por evaporación rotativa. El material se destiló azeotrópicamente con MeOH (2x50 ml). El producto bruto se disolvió en EtOAc (100 ml, 1 mol), se lavó con NaHCO₃ (50 ml), después con NaCl acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar 4 - (2-hidroximetilfenil) piperidina-1-carboxilato de t-butilo (4,4 g) como un aceite transparente, de color amarillo claro que solidificó tras dejarlo reposar.

20 4 - (2-hidroximetilfenil) piperidina-1-carboxilato de t-butilo (50,0 g, 172 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM (500 ml, 8000 mmol). La mezcla se enfrió a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno y se añadió en una porción anhídrido metanosulfónico (44,8 g, 257 mmol, 1,5 eq.). Se añadió gota a gota DIPEA (47,8 ml, 274 mmol, 1,6 eq.) durante 5 minutos y la mezcla se agitó a 0 ° C durante 90 minutos. Se añadió agua (400 ml, 20 mol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título (70 g) como un aceite espeso, que se usó sin más purificación.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,37-7,43 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80-2,92 (m, 2H), 1,63-1,81 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 1

4-[2-(2,4,6-Trifluorofenoximetil)fenil]piperidina



35 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidina-1-carboxilato de t-butilo (. 2,1 g, 4,7 mmol, 1,0 eq) se disolvió en MeCN (46 ml, 890 mmol) y se añadió a K₂CO₃ (1,9 g, 14 mmol, 3,0 eq.) y 2,4,6-trifluorofenol (1,0 g, 7,0 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 50 ° C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente. El sobrenadante se separó de K₂CO₃ y otros los sólidos. Se añadió TFA (7 ml, 90 mmol, 20,0 eq.) al sobrenadante y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró para proporcionar un residuo bruto. El residuo se disolvió en 5,0 ml de 1:1 de AcOH/H₂O, a continuación, en 2,0 ml adicionales de AcOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (1,3 g, 97,5% de pureza). EM m / z: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₁₈F₃NO, 322,13; encontrado 322,2.

45 ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 9,83 (br.s, 1H); 9,32 (br.s, 1H); 7,46-7,39 (m, 2H); 7,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 7,26-7,21 (m, 1H); 6,76-6,66 (m, 2H); 5,07 (s, 2H); 3,69-3,50 (m, 2H); 3,38 (t, J = 11,6 Hz, 1H); 3,20-3,02 (m, 2H); 2,19 (q, J = 12,8 Hz, 2H); 2,12-2,01 (m, 2H).

Síntesis de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina como una sal de HCl cristalina

5 4-(2-Metanosulfoniloximetilfenil) piperidina-1-carboxilato de t-butilo (27,0 g, 60,6 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en MeCN (540 ml) y se añadió a K₂CO₃ (25 g, 180 mmol, 3,0 eq.) y 2,4,6-trifluorofenol (13,5 g, 90,9 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó vigorosamente a 50 ° C durante 6 horas, se retiró del calor, y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (700 ml) y agua (700 ml). Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó dos veces con NaOH 1,0 M en agua (2x400 mL) y NaCl acuoso saturado (1x400 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó para proporcionar cloruro de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina-1-carboxilato de t-butilo bruto (25,0 g). El producto bruto se combinó con reacciones a menor escala para un total de 10 30 g, y se purificó mediante cromatografía (0-10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4 - [2 - (2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina-1-carboxilato de t-butilo (22,0 g).

15 El éster de t-butilo (22,0 g, 31,3 mmol, 1,0 eq.) se combinó con HCl 1,25 M en EtOH (250 ml, 310 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, después se almacenó a -10 ° C durante aproximadamente 48 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa. A la suspensión espesa resultante se añadió EtOAc (80 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La primera cosecha se aisló por filtración, y la torta del filtro se lavó con EtOAc (20 mL) y se secó para producir el compuesto del título como una sal de clorhidrato (8,5 g, pureza > 99%) blanca sólida. La HPLC del filtrado mostró ~ 20 25% del área del producto. Para el segundo cultivo, se eliminó el disolvente mediante evaporación rotativa y el sólido resultante (~ 10 g) se suspendió en EtOAc (40 ml), primero a temperatura ambiente, después a 60 ° C, y de nuevo a temperatura ambiente para producir el compuesto del título como una sal de clorhidrato (1,7 g, pureza > 99%).

25 Dos lotes de la sal de clorhidrato (18,5 g, 51,7 mmol) se combinaron con EtOAc (75 ml, 770 mmol). La suspensión espesa pero fluida resultante, se calentó a 65 ° C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El matraz y la torta de filtro se lavaron con EtOAc (20 ml), y los sólidos se secaron a alto vacío a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar la sal del clorhidrato cristalina (18,2 g, 99,3% de pureza).

30 Se observó una buena cristalinidad mediante XRPD. La CL-EM (2 mg en 2 ml de 1:1 de MeCN: HCl 1M ac.; sistema API 150EX LC / MS) se encontró que era consistente con la estructura. La RMN (DMSO-d₆, Varian VnmrJ 400) se encontró que era consistente con la estructura y la forma de la sal.

Síntesis alternativa de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil] piperidina como sal de HCl cristalina

35 Cloruro de acetilo (83,5 ml, 1170 mmol) se añadió lentamente a EtOH (140 ml, 2,4 mol). Se añadió 4 - [2 - (2,4,6-trifluorofenoximetil) fenil] piperidina-1-carboxilato de t-butilo (55,0 g, 117 mmol) disuelto en EtOH (100 ml, 2,0 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa. A la suspensión espesa resultante se añadió EtOAc (300 ml), seguido de la eliminación parcial de disolvente hasta ~ 100 ml. Se añadió EtOAc fresco (200 ml) y la suspensión resultante se 40 agitó durante 1 hora, se filtró y se secó para proporcionar una sal de clorhidrato (28,0 g, pureza ~ 99%). El filtrado se concentró en una pasta espesa y se añadió IPA (100 ml), se agitó durante 1 hora, se filtró y se secó para producir 5,0 g más de la sal de clorhidrato (pureza ~ 99%).

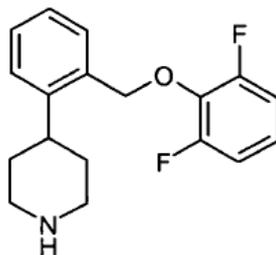
45 Se combinaron dos lotes de la sal de clorhidrato (83,0 g, 230 mmol, pureza ~ 99%) con EtOAc (250 ml, 2,6 mol). La suspensión resultante se calentó a 70 ° C y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche. La suspensión resultante fluida se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (50 ml), después se secó a alto vacío durante aproximadamente 48 horas para proporcionar una sal de clorhidrato cristalina (81,0 g, pureza > 99%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 Hz) se encontró que era consistente con la estructura y la forma de la sal del 50 Ejemplo 1.

La sal de clorhidrato cristalina (50,0 g, 1,40 mol, pureza > 99%) se disolvió en IPA (250 ml, 3,3 mol), y la suspensión resultante se calentó a 75 ° C. Se añadió agua (25 ml, 1,4 mol). La disolución completa se observó en 5 minutos, y la temperatura interna de la solución fue de 65 ° C. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire durante 2 55 horas para proporcionar un producto semi-seco. Los sólidos se secaron luego a alto vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas para producir la sal de clorhidrato cristalina del título (44,1 g, 99,5% de pureza). El material presentó buena cristalinidad mediante XRPD y DSC.

60 La sal de clorhidrato cristalina del título (151,1 g, 99,5% de pureza) se preparó también de una manera similar utilizando 175,0 g de la sal de clorhidrato y 10 volúmenes de agua al 5% en IPA (total de 90 ml de agua y 1,8 L IPA).

Ejemplo 2

65 4 - [2 - (2,6-Difluorofenoximetil) fenil] piperidina



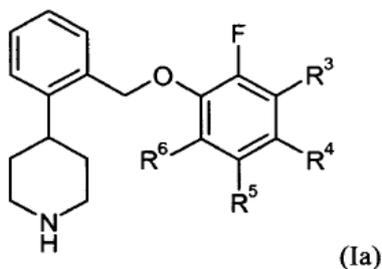
5 4-[2-(toluene-4-sulfonyloximetil)fenil]piperidina-1-carboxilato de t-butilo (. 225 mg, 505 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en MeCN (5,0 ml, 97 mmol) y se añadió a K₂CO₃ (210 mg, 1,5 mmol, 3,0 eq.) y 2,6-difluorofenol (98 mg, 760 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 50 ° C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente. El sobrenadante se separó de K₂CO₃ y otros sólidos.

10 Se añadió TFA (800 ml, 10 mmol, 20,0 eq.) al sobrenadante y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró entonces para proporcionar un residuo bruto. El residuo se disolvió en 1,5 ml de AcOH/H₂O 1:1, a continuación, en 0,3 ml adicionales de AcOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (115 mg, 95% de pureza). EM m / z: [M + H]⁺ + calculado para C₁₈H₁₉F₂NO, 304,14, encontrado 304,2.

15 Los siguientes datos de RMN se obtuvieron para un lote separado de material que se preparó de una manera similar a la descrita anteriormente: ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 9,60 (s ancho, 1H); 9,25 (s ancho, 1H); 7,42-7,37 (m, 2H); 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,26 a 7,20 (m, 1H); 7,03-6,86 (m, 3H); 5,11 (s, 2H); 3,64-3,50 (m, 2H); 3,38 (t, J = 11,0 Hz, 1H); 3,16-3,00 (m, 2H); 2,18 (q, J = 12,4 Hz, 2H); 2,10 - 2,1 (m, 2H).

20 Ejemplo 3

Seguendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida apropiados y reactivos, se prepararon también los compuestos 3-1 a 3-10, que tiene la fórmula la:

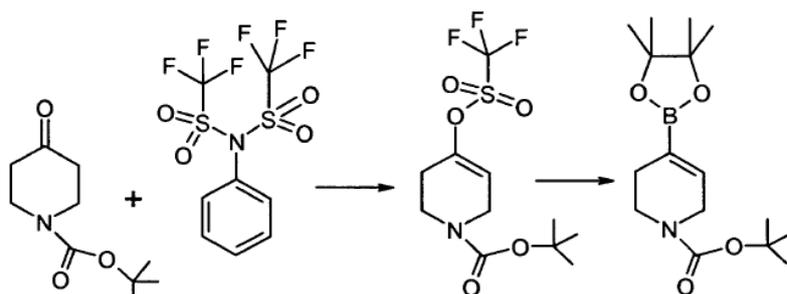


25

Comp.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
						calc.	encontrado
3-1	H	H	H	H	C ₁₈ H ₂₀ FNO	286,15	286,2
3-2	H	Cl	H	F	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0
3-3	F	H	H	F	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ NO	322,13	322,2
3-4	Cl	H	H	F	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0
3-5	-CH ₃	H	H	F	C ₁₉ H ₂₁ F ₂ NO	318,16	318,2
3-6	H	H	F	Cl	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0
3-7	H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₁₉ ClFNO	320,11	320,0
3-8	H	H	H	Br	C ₁₈ H ₁₉ BrFNO	364,06	364,0
3-9	H	Br	H	Cl	C ₁₈ H ₁₈ BrClFNO	398,02	398,0
3-10	H	F	H	Cl	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0

Preparación 3

30 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de t-butilo



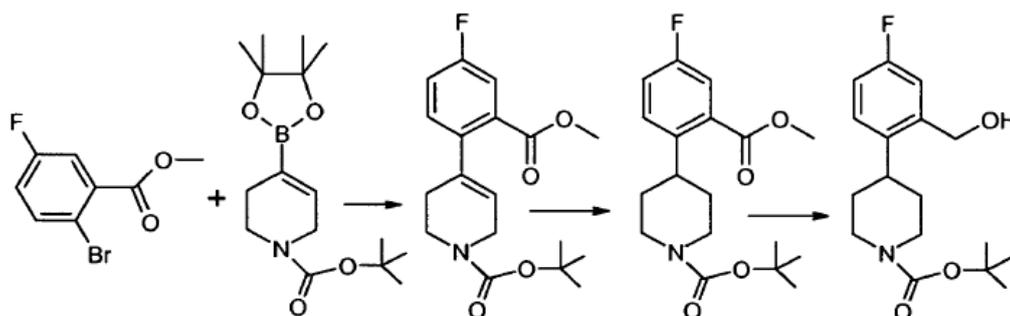
5 Boc-4-piperidona (1,99 g, 10 mmol) se disolvió en THF (10 ml, 0,2 mol) y se enfrió a -20°C . Se añadió lentamente bis (trimetilsilil) amida de sodio 1,0 M en THF (11,0 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó entre -30°C y -20°C durante 30 minutos. Se añadió N-fenil-bis (trifluorometanosulfonimida) (3,57 g, 10 mmol) en THF (7 ml). La mezcla resultante se agitó entre -20°C y -10°C durante 60 minutos, a continuación, se añadió NaOH 1,0 M en agua (9,4 ml, 9,4 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (60,0 ml) y heptano (30 ml) a la mezcla y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 1N (5x25 ml), NaCl acuoso saturado (10,0 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 4-trifluorometanosulfoxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de t-butilo (3,1 g) como un aceite amarillento, que se utilizó sin posterior purificación.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) 5,76 (m, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 1,48 (s, 9H).

15 4-Trifluorometanosulfoxi-3,6-dihidro-2H-piridina-carboxilato de t-butilo (990 mg, 3,0 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (9 ml, 100 mmol) y acetato de potasio (883,3 mg, 9,0 mmol), bis (pinacolato) diboro (788 mg, 3,1 mmol), complejo diclorometano dicloruro de 1,1'-bis (difencilfosfino) ferroceno-paladio (II) (52 mg, 63 mmol), y 1,1'-bis (difencilfosfino) ferroceno (38 mg, 68 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno (4x), seguido por calentamiento a 80°C durante 17 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite $\text{\textcircled{R}}$ con EtOAc (25 ml) para lavar el producto, obteniéndose el compuesto del título (296 mg) como un sólido blanco semi-ceroso.

Preparación 4

25 4-(4-Fluoro-2-hidroximetilfenil)piperidina-1-carboxilato de t-butilo

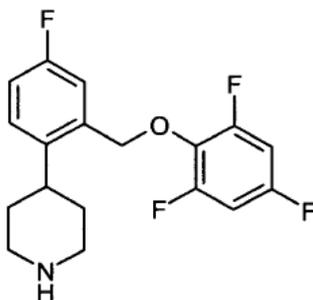


30 2-Bromo-5-fluorobenzoato de metilo (1,8 g, 7,5 mmol), 4 - (4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il) -3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de t-butilo (2,3 g, 7,5 mmol), THF (69 ml, 850 mmol) y carbonato sódico 2 M en agua (15,0 ml, 30,0 mmol) se combinaron, y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno. Se añadió bs (trifenilfosfina) paladio (II) cloruro (158 mg, 225 mmol), y la mezcla se desgasificó de nuevo y se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió entonces y se separaron las capas, se diluyeron con EtOAc (50 ml), se lavaron con NaCl acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida (0-50% de EtOAc en hexanos). Una solución de material bruto y catalizador de Pearlman (0.1:0.4, hidróxido de paladio: negro de carbono, 1,1 g, 1,5 mmol) en MeOH (60,8 ml, 150 mmol) se hidrogenaron a 1 atm. a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evacuó, se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite $\text{\textcircled{R}}$ y se concentró para proporcionar un aceite incoloro. Este aceite se disolvió en THF (30 ml, 400 mmol) y se trató con complejo de borano- sulfuro de dimetilo (1,3 ml, 15,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió lentamente MeOH (20 ml) y se eliminó mediante evaporación rotativa. Se añadieron otros 20 ml de MeOH y se eliminaron mediante evaporación rotativa. El residuo se disolvió entonces en EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 1 N y NaHCO_3 saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material se purificó entonces mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (924 mg) como un sólido pegajoso incoloro.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) 7,21 (br.s, 1H); 7,16 (m, 1H); 6,98 (m, 1H); 4,76 (br.s, 2H); 4,24 (m, 2H); 2,89 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,47 (s, 9H).

5 Ejemplo 4

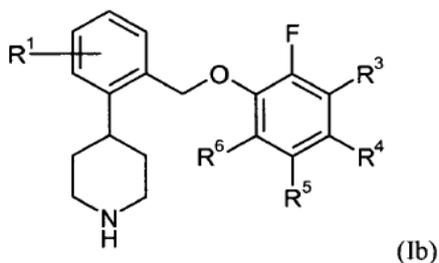
4-[4-Fluoro-2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina



10 Se añadió DIAD (23,6 μl , 120 μmol) a una solución de PPh_3 (28,9 μg , 110 μmol) en tolueno (533 μl , 5 mmol). La mezcla se agitó brevemente, y se añadió 4 - (4-fluoro-2-hidroximetilfenil) piperidina-1-carboxilato de t-butilo (30,9 μg , 100 μmol). Esta mezcla se combinó con 2,4,6-trifluorofenol (14,8 mg), se calentó a 80 ° C durante 4 horas, después se concentró. El material en bruto se desprotegió usando 1,25 M de HCl en EtOH (1 ml) durante la noche a temperatura ambiente. El material se concentró entonces y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (7,8 mg, 100% de pureza). EM m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}$, 340,12, encontrado 340,0.

20 Ejemplo 5

Si siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida apropiados y reactivos, también se prepararon los compuestos 5-1 a 5-17, que tienen la fórmula Ib:

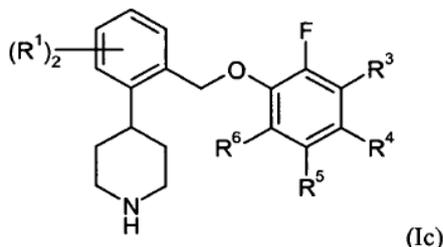


25

Comp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$	
							calc.	encontrado
5-1	5-fluoro	H	H	H	H	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}$	304,14	304,2
5-2	4-fluoro	H	H	H	F	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$	322,13	322,0
5-3	5-fluoro	H	H	H	F	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$	322,13	322,2
5-4	6-fluoro	H	F	H	F	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}$	340,12	340,0
5-5	5-fluoro	H	F	H	F	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}$	340,12	340,0
5-6	3-fluoro	F	H	H	F	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}$	340,12	340,0
5-7	5-fluoro	F	H	H	F	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}$	340,12	340,0
5-8	5-fluoro	H	H	F	Cl	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}$	356,10	356,0
5-9	4-fluoro	H	H	H	Cl	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}$	338,10	338,0
5-10	6-fluoro	H	H	H	Cl	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}$	338,10	338,0
5-11	6-fluoro	H	H	H	H	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}$	304,14	304,2
5-12	6-fluoro	H	H	H	F	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$	322,13	322,2
5-13	5-CF ₃	H	H	H	Cl	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{NO}$	388,10	388,0
5-14	5-CF ₃	F	H	H	F	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}$	390,12	390,0
5-15	6-fluoro	F	H	H	F	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}$	340,12	340,0
5-16	5-CF ₃	H	F	H	F	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}$	390,12	390,0
5-17	6-fluoro	H	H	F	Cl	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}$	356,10	356,0

Ejemplo 6

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida apropiados y reactivos, también se prepararon los compuestos 6-1 a 6-17, que tienen la fórmula II-3:



Comp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
							calc.	encontrado
6-1	4,5-difluoro	H	H	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
6-2	4,5-difluoro	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,0
6-3	4,5-difluoro	H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₃ NO	356,10	356,0
6-4	4,6-difluoro	H	H	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
6-5	4,6-difluoro	F	H	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,0
6-6	4,6-difluoro	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,3
6-7	5,6-difluoro	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,2
6-8	4,6-difluoro	H	H	F	Cl	C ₁₈ H ₁₆ ClF ₄ NO	374,09	374,0

Ensayo 1

10

Ensayos de unión hSERT, hNET y hDAT

15 Los ensayos de unión de radioligandos a membrana se utilizaron para medir la inhibición competitiva de ligando marcado (³H-citalopram o ³H-nisoxetina o ³H-WIN35428) a membranas preparadas a partir de células que expresan el correspondiente transportador humano recombinante (hSERT o hNET o hDAT) con el fin de determinar los valores de pK_i de los compuestos de ensayo en los transportadores.

Preparación de membranas de células que expresan hSERT, hNET, o hDAT

20

25 Se hicieron crecer líneas celulares recombinantes derivadas de riñón embrionario humano (HEK-293) transfectadas de manera estable con hNET o hSERT respectivamente, en medio DMEM suplementado con FBS dializado al 10% (para hSERT) o FBS (para hNET), 100 µg / ml de penicilina, 100 µg / ml de estreptomina, L-glutamina 2 mM y 250 µg / ml del antibiótico aminoglucósido G418, en una incubadora humidificada con 5% de CO₂ a 37 ° C. Cuando los cultivos alcanzaron 80% de confluencia, las células se lavaron en PBS generosamente (sin Ca₂⁺ ni Mg₂⁺) y resuspendido con EDTA 5 mM en PBS. Las células se sedimentaron por centrifugación, se resuspendieron en tampón de lisis (Tris-HCl 10 mM, pH 7,5 que contiene EDTA 1 mM), se homogeneizaron, se sedimentaron por centrifugación, después se resuspendieron en Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 y sacarosa al 10% a 4 ° C. La concentración de proteínas de la suspensión de membranas se determinó usando un equipo de ensayo Bradford de proteínas de Bio-Rad. Las membranas se congelaron y se almacenaron a -80 ° C. Se adquirieron membranas de ovario de hamster Chino que expresan hDAT (CHO-DAT) de PerkinElmer y se almacenaron a -80 ° C.

30

Ensayos de unión

35

40 Los ensayos de unión se realizaron en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de 200 µl de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4) con 0,5, 1, y 3 µg de proteína de membrana, para SERT, NET y DAT, respectivamente. Se llevaron a cabo estudios de saturación de unión a radioligandos, para determinar los valores de K_d de ³H-citalopram, ³H nisoxetina, o ³H-WIN35428, respectivamente, utilizando 12 concentraciones de radioligandos diferentes que van desde 0,005 hasta 10 nM (³H-citalopram); 0,01-20 nM (³H-nisoxetina) y 0,2-50 nM (³H-WIN35428). Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de pK_i de los compuestos prueba se llevaron a cabo con ³H-citalopram 1,0 nM de, ³H-nisoxetina 1,0 nM o ³H-WIN35428 3,0 nM, a 11 concentraciones diferentes de compuesto prueba en un rango de 10 pM a 100 µM.

40

45 Se prepararon soluciones de reserva (10 mM en DMSO) del compuesto y se realizaron diluciones seriadas usando tampón de dilución (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4, BSA 0,1%, ácido ascórbico 400 µM). La unión no específica de radioligando se determinó en presencia de duloxetina 1 µM, desipramina 1 µM o GBR12909 10 µM (cada uno en tampón de dilución) para los ensayos hSERT, hNET o hDAT, respectivamente.

45

Después de una incubación de 60 minutos a 22 ° C (o un período de tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio), las membranas se recogieron mediante filtración rápida sobre una placa de 96-pocillos UniFilter GF/B, pretratada con polietilenoimina 0,3%, y se lavó 6 veces con 300 µl de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,9%, pH 7,5 a 4 ° C). Las placas se secaron durante la noche a temperatura ambiente, se añadió ~ 45 µl de MicroScint™-20 (Perkin Elmer) y se cuantificó la radioactividad unida mediante espectroscopia de centelleo líquida. Las curvas de inhibición competitivas y las isotermas de saturación se analizaron utilizando el paquete de programas GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los valores de CI_{50} se generaron a partir de las curvas de respuesta a la concentración utilizando la respuesta a dosis sigmoidal (pendiente variable) en el algoritmo GraphPad Prism. Los valores de K_d y B_{max} para el radioligando se generaron a partir de las isotermas de saturación utilizando el algoritmo de ajuste global de unión de saturación en Prism GraphPad. Se calcularon los valores pK_i (logaritmo negativo decimal de K_i) para los compuestos prueba a partir de los valores CI_{50} que mejor se ajustaban, y el valor K_d del radioligando, usando la ecuación Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22 (23) : 3099-3108): $K_i = CI_{50} / (1 + [L] / K_d)$, en el que $[L]$ = concentración de radioligando.

Todos los compuestos antes mencionados se analizaron en este ensayo y se encontró que presentaban una pK_i de SERT $\geq 7,9$ y una pK_i de NET $\geq 8,0$.

Ensayo 2

Ensayos de recaptación de neurotransmisores hSERT, hNET, y hDAT

Los ensayos de recaptación de neurotransmisores se utilizaron para medir la inhibición competitiva de la recaptación de 3H -serotonina (3H -5-HT), 3H -norepinefrina (3H -NE), y 3H-dopamina (3H -DA) en las células que expresan el correspondiente transportador (hSERT, hNET o hDAT) con el fin de determinar los valores de pCI_{50} de los compuestos prueba en los transportadores.

Ensayos de recaptación de 3H -5-HT, 3H -NE, y 3H -DA

Se cultivaron líneas celulares derivadas de HEK-293 establemente transfectadas con hSERT, hNET, o hDAT, respectivamente, en medio DMEM suplementado con FBS dializado al 10% (para hSERT) o FBS (para hNET y hDAT), 100 µg / ml de penicilina, 100 µg / ml de estreptomina, L-glutamina 2 mM y 250 µg / ml del antibiótico aminoglucósido G418 (para hSERT y hNET) o 800 µg/ml (para hDAT), en una incubadora humidificada con CO_2 al 5% a 37 ° C. Cuando los cultivos alcanzaron una confluencia del 80%, las células se lavaron en PBS generosamente (sin Ca_2^+ ni Mg_2^+) y resuspendidas con EDTA 5 mM en PBS. Las células se recogieron por centrifugación a 1100 rpm durante 5 minutos, se lavaron una vez mediante resuspensión en PBS, después se centrifugaron. El sobrenadante se descartó y el sedimento celular se resuspendió, mediante trituración suave, en tampón de bicarbonato Krebs-Ringer a temperatura ambiente que contenía HEPES (10 mM), $CaCl_2$ (2,2 mM), ácido ascórbico (200 µM) y pargilina (200 µM), pH 7,4. La concentración final de células en suspensión fue de $7,5 \times 10^4$ células / ml, $1,25 \times 10^5$ células / ml, y $5,0 \times 10^4$ células / ml para las líneas celulares SERT, NET, y DAT, respectivamente.

Los ensayos de recaptación de neurotransmisores se realizaron en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de 400 µl de tampón de ensayo (tampón bicarbonato Krebs-Ringer que contiene HEPES (10 mM), $CaCl_2$ (2,2 mM), ácido ascórbico (200 µM) y pargilina (200 µM), pH 7,4) con $1,5 \times 10^4$ y $2,5 \times 10^4$ células, para SERT y NET, respectivamente. Los ensayos de competición para la determinación de los valores pCI_{50} de los compuestos prueba se llevaron a cabo con 11 concentraciones diferentes, que van desde 10 pM a 100 µM. Se prepararon soluciones de reserva (10 mM en DMSO) del compuesto prueba y se prepararon diluciones seriadas usando Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4, BSA 0,1%, ácido ascórbico 400 µM. Los compuestos prueba se incubaron durante 30 minutos a 37 ° C con las correspondientes células, antes de la adición de neurotransmisor radiomarcado, 3H -5-HT (concentración final 20 nM), 3H -NE (concentración final 50 nM), o 3H -DA (concentración final 100 nM). Se determinó la captación de neurotransmisor no específica en presencia de duloxetina 2,5 µM o desipramina 2,5 µM (cada uno en tampón de dilución) para los ensayos hSERT, hNET, o hDAT, respectivamente.

Después de una incubación 10 minutos, a 37 ° C, con radioligando, se recogieron las células mediante filtración rápida en una placa de 96 pocillos UniFilter GF/B, pretratada con BSA 1%, que se lavó 6 veces con 650 µl de tampón de lavado (PBS enfriado en hielo). Las placas se secaron durante la noche a 37 ° C, se añadió ~ 45 µl de MicroScint™-20 (Perkin Elmer) y se cuantificó la radioactividad incorporada mediante espectroscopia de centelleo líquido. Se analizaron las curvas de inhibición competitivas utilizando el paquete de programas GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los valores de CI_{50} se generaron a partir de las curvas de respuesta de concentración utilizando la respuesta a dosis sigmoidal (pendiente variable) en el algoritmo GraphPad Prism.

Ensayo 3

Ensayos de ocupación del transportador SERT y NET ex vivo

Los ensayos de unión a radioligando ex vivo y los ensayos de recaptación de los neurotransmisores se utilizaron para determinar la ocupación in vivo de SERT y NET, en regiones cerebrales concretas, tras la administración in vivo (aguda o crónica) de los compuestos prueba. Después de la administración de los compuestos prueba (mediante ruta intravenosa, intraperitoneal, oral, subcutánea o de otro tipo) en la dosis adecuada (0,0001 a 100 mg / kg), se sacrificaron las ratas ($\geq n = 4$ por grupo) en puntos de tiempo específicos (10 minutos a 48 horas) por decapitación y los cerebros se diseccionaron en hielo. Se diseccionaron las regiones relevantes del cerebro, y congelaron y almacenaron a -80°C hasta su uso.

Ensayos de unión a radioligando SERT y NET ex vivo

Para los ensayos ex vivo de unión de radioligandos, las velocidades iniciales de asociación de los radioligandos selectivos de SERT (^3H -citalopram), y de NET- (^3H -nisoxetina) con homogeneizados brutos de cerebro de rata preparados a partir de animales tratados con vehículo y compuestos prueba, se monitorizaron (véase Hess et al. (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther. 310 (2) :488-497). Los homogeneizados brutos de tejido cerebral se prepararon mediante homogeneización de las piezas de tejido congelados en 0,15 ml (por mg de peso húmedo) de tampón Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4. Los ensayos de asociación de radioligando se realizaron en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de 200 μl de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, KCl 120 mM, NaCl 5 mM, BSA 0,025%, pH 7,4) con 650 μg de tejido de peso en húmedo (equivalente a 25 μg de proteína). Los homogeneizados se incubaron durante 5 minutos con ^3H -citalopram (3 nM) y ^3H -nisoxetina (5 nM), respectivamente, antes de la terminación del ensayo mediante filtración rápida sobre una placa de 96 pocillos UniFilter GF/B pretratada con polietilenimina 0,3%. Los filtros se lavaron entonces 6 veces con 300 μl de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,9%, pH 7,4 a 4°C). La unión no específica de radioligando se determinó en presencia de duloxetina 1 μM , o despiramina 1 μM , para ^3H -citalopram o ^3H -nisoxetina, respectivamente. Las placas se secaron durante la noche a temperatura ambiente, se añadió ~ 45 μl de MicroScinTM-20 (Perkin Elmer) y se cuantificó la radioactividad unida mediante espectroscopia de centelleo líquido. Las tasas iniciales de asociación de ^3H -citalopram y ^3H -nisoxetina se determinaron mediante regresión lineal utilizando el paquete de programas GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se determinó la tasa media de asociación de radioligando a los homogeneizados de tejido cerebral de animales tratados con vehículo. El % de ocupación de los compuestos prueba se determinó después utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ ocupación} = 100 \times (1 - (\text{tasa inicial de asociación para el tejido tratado con compuesto prueba} / \text{tasa de asociación media de tejido tratado con vehículo}))$$

Los valores de DE_{50} se determinaron representando el log 10 de la dosis del compuesto prueba frente al % de ocupación. Los valores de DE_{50} se generados a partir de las curvas de respuesta a la concentración utilizando la respuesta de dosis sigmoidal (pendiente variable) en el algoritmo GraphPad Prism.

Ensayos de recaptación SERT y NET ex vivo

Los ensayos de recaptación de neurotransmisores ex vivo, en los que se utilizó la captación de ^3H -5-HT o ^3H -NE en homogeneizados brutos de cerebro de rata, preparados a partir de animales tratados con vehículos y compuestos prueba, se utilizaron para medir la ocupación de transportador SERT y NET in vivo (véase Wong et al. (1993) Neuropsychopharmacology 8 (1): 23-33). Los homogeneizados brutos de tejido cerebral se prepararon mediante homogeneización de las piezas de tejido congelados en 0,5 ml (por mg de peso húmedo) de tampón HEPES 10 mM pH 7,4, que contenía sacarosa 0,32 M, ácido ascórbico 200 μM y pargilina 200 μM , a 22°C . Los ensayos de captación de neurotransmisores se realizaron en una placa Axygen de 96 pocillos en un volumen total de 350 μl de tampón de ensayo (tampón bicarbonato Krebs-Ringer con HEPES 10 mM, CaCl_2 2,2 mM, ácido ascórbico 200 μM y pargilina 200 μM , pH 7,4) con 50 μg de proteína. Los homogeneizados se incubaron durante 5 minutos a 37°C con ^3H -5-HT (20 nM) y ^3H -NE (50 nM), respectivamente, antes de la terminación del ensayo mediante filtración rápida en una placa de 96-pocillos UniFilter GF/B, pretratado con BSA 1%. Las placas se lavaron 6 veces con 650 μl de tampón de lavado (PBS enfriado con hielo) y se secaron durante la noche a 37°C , antes de la adición de ~ 45 μl de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer). La radioactividad incorporada se cuantificó mediante espectroscopia de centelleo líquido. Se determinó la captación de neurotransmisor no específica en ensayos paralelos en los que los homogeneizados de tejido se incubaron con ^3H -5-HT (20 nM) o ^3H -NE (50 nM) durante 5 minutos a 4°C .

Ensayo 4

Otros ensayos

Otros ensayos que se utilizaron para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos prueba incluyen, pero no se limitan a, ensayos cinéticos de unión a ligando frío (Motulsky y Mahan (1984) Molecular Pharmacol. 25 (1) :1-9) con membranas preparadas a partir de células que expresan hSERT o hNET; ensayos de unión de radioligandos a membranas convencionales utilizando compuestos prueba radiomarcados, por ejemplo, trititados; ensayos de unión de radioligandos utilizando tejido nativo de, por ejemplo, cerebro de roedor o humano, ensayos de recaptación de neurotransmisores utilizando plaquetas humanas o de roedores; ensayos de recaptación de

neurotransmisores utilizando preparaciones de sinaptosomas brutas, o puras, de cerebro de roedores.

Ensayo 5

5 Prueba de la pata en formalina

Los compuestos se analizaron por su capacidad para inhibir la respuesta de comportamiento provocada por una inyección de formalina (5%) de 50 μ l. Una banda de metal se fija a la pata trasera izquierda de ratas macho Sprague-Dawley (200-250 g) y se acondiciona cada rata a la banda durante 60 minutos dentro de un cilindro de plástico (15 cm de diámetro). Los compuestos se preparan en vehículos farmacéuticamente aceptables y se administran por vía sistémica (ip, po) en tiempos predefinidos antes de la exposición a formalina. Los comportamientos espontáneos nociceptivos que consisten en encoger la pata trasera de la inyección (bandas) se cuentan continuamente durante 60 minutos utilizando un analizador automatizado de nocicepción (UCSD Anesthesiology Research, San Diego, CA). Se determinan las propiedades antinociceptivas de los artículos prueba comparando el número de sacudidas en las ratas tratadas con vehículo y compuesto (Yahsh et al., "An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay" (2001) J. Appl. Physiol. 90 (6) :2386-2402).

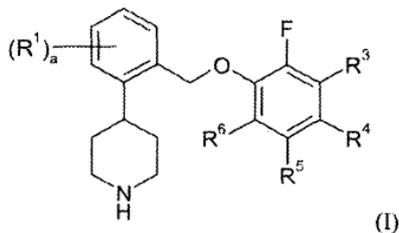
Ensayo 6

20 Modelo de ligación del nervio espinal

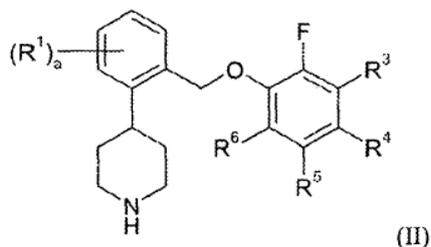
Los compuestos se analizan por su capacidad de revertir la alodinia táctil (aumento de la sensibilidad a un estímulo mecánico inocuo) inducida por la lesión del nervio. Se prepararon quirúrgicamente ratas macho Sprague-Dawley tal como se describe en Kim y Chung "An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat" (1992) Pain 50 (3) :355-363. La sensibilidad mecánica se determina como el 50% de las respuestas de retirada a estímulos mecánicos inocuos (Chaplan et al., "Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw" (1994) J. Neurosci. Methods 53 (1) :55-63) y antes después de la lesión del nervio. Una a cuatro semanas después de la cirugía, los compuestos se prepararon en vehículos farmacéuticamente aceptables y se administraron por vía sistémica (ip, po). El grado de sensibilidad mecánica inducida por lesión del nervio antes y después del tratamiento sirve como un índice de las propiedades antinociceptivas de los compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



- 5
- en el que: a es 0, 1, 2, 3, o 4; cada R¹ es independientemente halo o trifluorometilo; R³ es hidrógeno, halo, o alquilo - C₁₋₆; R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente hidrógeno o halo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno, flúor, cloro, o metilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro, o bromo.
- 15
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es hidrógeno o flúor.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁶ es hidrógeno, flúor, cloro, o bromo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que a es 0.
- 20
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R³ es hidrógeno, flúor, cloro, o metilo; R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro, o bromo; R⁵ es hidrógeno o flúor; y R⁶ es hidrógeno, flúor, cloro, o bromo.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que a es 0, R³ y R⁵ son hidrógeno, y R⁴ y R⁶ son flúor.
- 25
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que a es 1.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R¹ es 3-fluoro, 4-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo, o 6-fluoro.
11. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R³ es hidrógeno o flúor; R⁴ es hidrógeno o flúor; R⁵ es hidrógeno o flúor; y R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro.
- 30
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que a es 2.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R¹ es 4,5-difluoro, 4,6-difluoro, o 5,6-difluoro.
- 35
14. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R³ es hidrógeno o flúor; R⁴ es hidrógeno o flúor; R⁵ es hidrógeno o flúor; y R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro.
15. Un compuesto de fórmula II de acuerdo con la reivindicación 1:

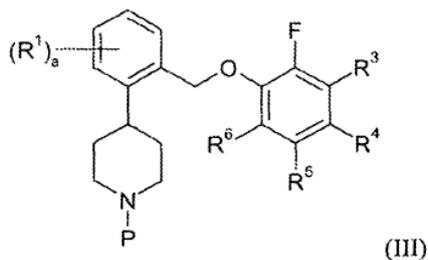


40

En el que:

- 45
- (a) R³ y R⁵ son hidrógeno y:
- (i) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, y a es 0;
- (ii) R⁴ es flúor, R⁵ es flúor, a es 1, y R¹ es 4-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo, o 6-fluoro;
- (iii) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, a es 2, y R¹ es 4,5-difluoro, 4,6-difluoro, o 5,6-difluoro;
- (iv) R⁴ es flúor, R⁶ es cloro, y a es 0;
- (v) R⁴ es cloro, R⁶ es flúor, y a es 0; o

- (vi) R^4 es bromo, R^6 es cloro, y a es 0; o
- (b) R^3 y R^4 son hidrógeno, R^5 es flúor, R^6 es cloro, y:
- 5 (i) a es 0;
(ii) a es 1 y R^1 es 5-fluoro o 6-fluoro; o
(iii) a es 2 y R^1 es 4,6-difluoro; o
- (c) R^4 y R^5 son hidrógeno, R^6 es flúor y:
- 10 (i) R^3 es flúor y a es 0;
(ii) R^3 es flúor, a es 1, y R^1 es 3-fluoro, 5-fluoro, 5- trifluorometilo, o 6-fluoro;
(iii) R^3 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,6-difluoro; o
(iv) R^3 es cloro o metilo, y a es 0; o
- (d) R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno y:
- 15 (i) R^6 es H, y a es 0;
(ii) R^6 es H, a es 1, y R^1 es 5-fluoro o 6-fluoro;
(iii) R^6 es flúor y a es 0;
(iv) R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-fluoro, 5-fluoro, o 6-fluoro;
20 (v) R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-difluoro o 4,6-difluoro;
(vi) R^6 es cloro y a es 0;
(vii) R^6 es cloro, a es 1, y R^1 es 4-fluoro, 6-fluoro, o 5-trifluorometilo;
(viii) R^6 es cloro, a es 2, y R^1 es 4,5-difluoro; o
(ix) R^6 es bromo y a es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^3 y R^5 son hidrógeno, y:
- (i) R^4 es flúor, R^6 es flúor, y a es 0;
(ii) R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo, o 6-fluoro;
30 (iii) R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-difluoro, 4.6-difluoro, o 5,6-difluoro:
(iv) R^4 es flúor, R^6 es cloro, y a es 0;
(v) R^4 es cloro, R^6 es flúor, y a es 0; o
(vi) R^4 es bromo, R^6 es cloro, y a es 0.
- 35 17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R^4 es flúor, R^6 es flúor, y a es 0.
18. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^3 y R^4 son hidrógeno, R^5 es fluoro, R^6 es cloro, y:
- (i) a es 0;
(ii) a es 1 y R^1 es 5-fluoro o 6-fluoro; o
40 (iii) a es 2 y R^1 es 4,6-difluoro.
19. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^4 y R^5 son hidrógeno, R^6 es flúor, y:
- (i) R^3 es flúor y a es 0;
45 (ii) R^3 es flúor, a es 1, y R^1 es 3-fluoro, 5-fluoro, 5- trifluorometil, o 6-fluoro;
(iii) R^3 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,6-difluoro; o
(iv) R^3 es cloro o metilo, y a es 0.
20. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno, y:
- 50 (i) R^6 es H, y a es 0;
(ii) R^6 es H, a es 1, y R^1 es 5-fluoro o 6-fluoro;
(iii) R^6 es flúor y a es 0;
(iv) R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-fluoro, 5-fluoro, o 6-fluoro;
55 (v) R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-difluoro o 4,6-difluoro;
(vi) R^6 es cloro y a es 0;
(vii) R^6 es cloro, a es 1, y R^1 es 4-fluoro, 6-fluoro, o 5-trifluorometilo;
(viii) R^6 es cloro, a es 2, y R^1 es 4,5-difluoro; o
60 (ix) R^6 es bromo y a es 0.
21. Un compuesto de fórmula III, útil en la síntesis de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20:



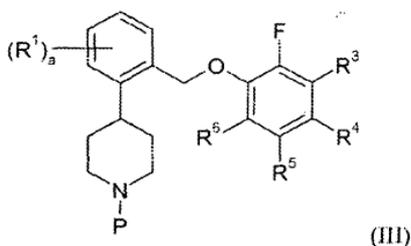
en el que P representa un grupo amino-protector seleccionado entre t-butoxicarbonilo, tritilo, benziloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo y bencilo; o una sal de los mismos

5

22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que a es 0, R³ y R⁵ son hidrógeno, y R⁴ y R⁶ son flúor.

23. Un método para preparar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, el proceso que comprende desproteger un compuesto de fórmula III:

10



o una sal de los mismos, en el que P representa un grupo amino-protector, para proporcionar un compuesto de fórmula II o I.

15

24. El método de la reivindicación 23, en el que a es 0, R³ y R⁵ son hidrógeno, y R⁴ y R⁶ son flúor.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende de forma opcional además un segundo agente terapéutico.

20

26. La composición de la reivindicación 25, en la que un segundo agente terapéutico está presente y se selecciona de entre agentes contra el Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes contra el Parkinson, inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas opioides, antagonistas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueadores de los canales de sodio, simpaticolíticos, y combinaciones de los mismos.

25

27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para utilizar en terapia.

28. El compuesto de la reivindicación 27, para utilizar en el tratamiento de un trastorno doloroso, un trastorno depresivo, un trastorno afectivo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, un trastorno cognitivo, incontinencia urinaria por estrés, síndrome de fatiga crónica, obesidad, y síntomas vasomotores asociados con la menopausia

30

29. El compuesto de la reivindicación 28, en el que el trastorno doloroso es dolor neuropático o fibromialgia.

35

30. El compuesto de la reivindicación 27, para utilizar en el tratamiento crónico del dolor lumbar u osteoartritis.