

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 250**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/08** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009 E 09790753 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 2318362**

54 Título: **Compuestos de 3-(fenoxifenilmetil)pirrolidina**

30 Prioridad:

**24.07.2008 US 135828 P**

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

**16.12.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STANGELAND, ERIC L.;  
VAN DYKE, PRISCILLA;  
CHURCH, TIMOTHY J.;  
PATTERSON, LORI JEAN y  
SAITO, DAISUKE ROLAND**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 434 250 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).

## DESCRIPCION

Compuestos de 3-(fenoxifenilmetil)pirrolidina

5 ANTECEDENTES Y TRASFONDO DE LA INVENCIONSECTOR DE LA INVENCION

10 La presente invención, se refiere a compuestos de 3-(fenoxifenilmetil)pirrolidina, los cuales tienen actividad como inhibidores de la recaptación de la serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE). La invención, se refiere, también, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procedimientos e intermediarios para la preparación de dichos compuestos, y a procedimientos para la utilización de dichos compuestos, para tratar un trastorno del dolor, tal como el dolor neuropático y otras enfermedades.

15 ESTADO ACTUAL DEL ARTE ESPECIALIZADO DE LA TÉCNICA

El dolor es una sensación sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño real o potencial de los tejidos, o bien, descrito en términos de dicho daño (Internacional Assotiation for the Study of Pain, Pain Terminology, - Asociación internacional para el estudio del dolor, terminología del dolor -). El dolor crónico, persiste más allá del dolor agudo, o más allá del tiempo que en el que se espera que una herida se cure (American Pain Society. "Pain Control in the Primary Care Setting." - Sociedad Americana del dolor. "Configuración de la atención primaria." - 2006:15). El dolor neuropático, se inicia o se provoca, mediante una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. El dolor neuropático periférico, acontece cuando, la lesión o disfunción, afecta al sistema nervioso periférico y, el dolor neuropático central, acontece cuando, la lesión o disfunción, afecta al sistema nervioso central (LASP).

En la actualidad, se utilizan diversos tipo de agentes terapéuticos, para tratar el dolor neuropático, incluyendo, por ejemplo, a los antidepresivos tricíclicos (TCAs), a los inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina (SNRIs), los ligandos de los canales de calcio (como por ejemplo, la gabapentina y la pregabalina, la lidocaína tópica, y los agonistas opioides (como, por ejemplo, la morfina, la oxycodona, la metadona, el levorfanol y el tramadol). No obstante, el dolor neuropático, puede ser muy difícil de tratar, logrando liberarse del dolor, como mucho, parcialmente, un porcentaje de pacientes de no más del 40 – 60% (R.H. Dworkin et al. (2007) Pain, - (Dolor)-, 132:237 en la 247). Adicionalmente, además, la totalidad de los agentes terapéuticos, usualmente utilizados para tratar el dolor neuropático, tienen efectos secundarios (como, por ejemplo, náuseas, sedación, vértigos o mareos, y somnolencia), los cuales pueden limitar su efectividad en algunos pacientes (Dworkin et al., citado anteriormente, arriba, en la 241).

Los SNRIs (inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina), tales como la duloxetina y la venlafaxina, se utilizan, a menudo, como primera línea de terapia, para tratar el dolor neuropático. Estos agentes, inhiben la recaptación de ambas, las serotonina (hidroxitripamina, 5-HT), y la norepinefrina (NE), mediante la unión a los transportadores de la serotonina y de la norepinefrina (SERT y NET, respectivamente). No obstante, ambas, la duloxetina y la venlafaxina, tiene una mayor afinidad para el SERT, con relación al NET (Vaishnavi et al. (2004) Biol. Psychiatry 55 (3) : 320- 322) .

Los estudios preclínicos, sugieren el hecho de que, la inhibición de ambos, el SERT y el NET, pueden ser necesarias, para un tratamiento máximamente efectivo de los estados de dolor neuropático, y otros estados de dolor crónico. (Jones et al. (2006) Neuropharmacology, - Neurofarmacología, - 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, - Psicofarmacología humana -, 19: S15- S19). No obstante en estudios clínicos, la inhibición del SERT, se ha reportado como encontrándose relacionadas con las náuseas, y con otros efectos (Greist et al. (2004) Clin. Ther. 26 (9) : 1446- 1455) . Así, de este modo, se espera el hecho de que, los agentes terapéuticos que tienen una afinidad SERT y NET, o una afinidad NET ligeramente superior, sean particularmente de utilidad para el tratamiento del dolor crónico, al mismo tiempo que produzcan pocos efectos secundarios, tales como las náuseas.

Así, de este modo, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de nuevos compuestos, los cuales sean de utilidad para tratar el dolor crónico, tal como el dolor neuropático. De una forma particular, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de nuevos compuestos, los cuales sean de utilidad para tratar el dolor crónico, y que produzcan pocos efectos secundarios, tales como las náuseas.

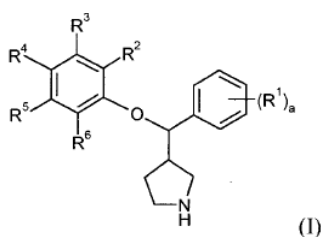
60 Existe una necesidad, en cuanto al hecho de poder disponer de compuestos de actuación dual (de doble actuación), los cuales inhiban ambos, el SERT y el NET. De una forma particular, existe una necesidad en cuanto el hecho de poder disponer de compuestos, de actuación dual (de doble actuación), los cuales tengan una alta afinidad para el NET (como por ejemplo,  $pK_i \geq 8,0$  ó  $K_i \leq 10$  nM). Especialmente, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder

disponer de compuesto de actuación dual, los cuales tengan un alta afinidad al NET (como, por ejemplo, un factor de relación  $K_i$ , de unión a SERT/NET, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0,1 hasta 100), ó los cuales tengan una mayor afinidad, para el NET, con relación al SERT.

5 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención, proporciona nuevos compuestos, los cuales, según se ha encontrado, poseen actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina, y actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina. Correspondientemente en concordancia, se espera que, los compuestos de la invención, sean de utilidad y ventajosos, como agentes terapéuticos, para aquéllas enfermedades y trastornos o desórdenes, los cuales pueden tratarse mediante la inhibición del transportador de las serotonina y / o norepinefrina, tal como el dolor neuropático.

Un aspecto de la invención, se refiere a un compuesto de la fórmula I:



en donde,

a, es un número de 0 a 5;

cada  $R^1$ , se selecciona, de una forma independiente, entre halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquinilo  $C_{2-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilenilo  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo, -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo, -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, -CN, -alquilen  $C_{0-2}$ -COOH, -CHO, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , -CH<sub>2</sub>SH, -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -S-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -alquilen  $C_{0-1}$ -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -NO<sub>2</sub>;

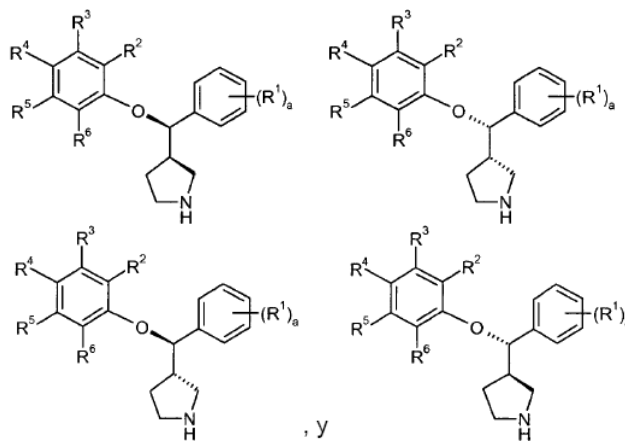
$R^2$  a  $R^6$ , se seleccionan, de una forma independiente, entre H, halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquinilo  $C_{2-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo, -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo, -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, -CN, -alquilen  $C_{0-2}$ -COOH, -CHO, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , -CH<sub>2</sub>SH, -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -S-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ , -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -alquilen  $C_{0-1}$ -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -NO<sub>2</sub>;

$R^a$  y  $R^b$  son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, H ó alquilo  $C_{1-4}$ ;

cada alquilo, en  $R^1$  a  $R^6$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; y cada fenilo, en  $R^1$  a  $R^6$ , se encuentra opcionalmente sustituida con 1 ó 2 grupos independientemente seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y -O-alquilo  $C_{1-6}$ ;

o una sal de éstos, farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención, se refiere a compuestos de la fórmula I, los cuales tienen una configuración seleccionada entre:



o enriquecidos en una forma estereoisomérica, que tenga tal tipo de configuración.

En todavía otro aspecto de la invención, ésta se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador o soporte farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Tales tipos de composiciones, pueden contener, de una forma opcional, otros agentes activos, tales como los consistentes en agentes anti-Alzheimer, agentes anticonvulsivos, agentes antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores duales de la recaptación de serotonina-norepinefrina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agentes opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueantes del canal de sodio, simpatolíticos, y combinaciones de éstos. Correspondientemente en concordancia, en todavía otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica, comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto a la invención, se refiere a una combinación de agentes activos, la cual comprende un compuesto de la invención, y un segundo agente activo. El compuesto de la invención, puede formularse conjuntamente o separadamente del agente o agentes adicionales. Cuando se fórmula separadamente, puede incluirse un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, con el agente o agentes adicionales. Así, de este modo, todavía otro aspecto de la invención, todavía otro aspecto de la invención, se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo, la formulaciones: una primera composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, ó una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, y un primer portador o soporte farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica, la cual comprende un segundo agente activo, y un segundo portador o soporte, farmacéuticamente aceptable. La invención, se refiere, también, a un equipo, a modo de "kit", el cual contiene tales tipos de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, cuando la primera y segunda composiciones farmacéuticas, son composiciones farmacéuticas separadas.

Los compuestos de la presente invención, poseen actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina, y así, por lo tanto, se espera que éstas sean de utilidad como agentes terapéuticos para tratar pacientes que sufran de una enfermedad o desorden o trastorno, la cual se trata mediante la inhibición del transportador de serotonina y o norepinefrina. Así, de este modo, un aspecto de la invención, se refiere a un procedimiento para tratar; un desorden o trastorno del dolor, tal como el dolor neuropático, ó fibromialgia; un desorden o trastorno depresivo, tal como una depresión mayor; un trastorno afectivo, tal como un desorden o trastorno de ansiedad, un trastorno o desorden de hiperactividad con déficit de atención; un desorden o trastorno cognitivo, tal como la demencia; incontinencia urinaria por estrés; síndrome de fatiga crónica; obesidad; o síntomas vasomotores asociados con la menopausia, procedimiento éste, el cual comprende administrar, a un paciente, un cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto de la invención.

Entre los compuestos de la fórmula I, los compuestos de un interés particular, son aquéllos que tienen una constante inhibitoria ( $pK_i$ ), del SERT (transportador de la serotonina), mayor o igual a 7,5, y una constante inhibitoria ( $pK_i$ ), del NET (transportador de serotonina), mayor o igual a 7,0. En otra forma de presentación, los compuestos de interés, tienen una actividad SERT y NET equilibrada, es decir, que tienen el mismo valor de  $pK_i$ , de ambos, el SERT y el NET, de  $\pm 0,5$ . Adicionalmente, además, son compuestos de un interés particular, aquéllos que tienen un valor de  $IC_{50}$ , de la inhibición de recaptación de serotonina, menor o igual a 100 nM, y un valor  $IC_{50}$ , de la inhibición de recaptación de norepinefrina, menor o igual a 100 nM.

Puesto que, los compuestos de la presente invención, poseen actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina, y actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina, tales tipos de compuestos, son también de utilidad como herramientas de investigación. Correspondientemente en concordancia, un aspecto de la invención, se refiere a un procedimiento de utilización de un compuesto de la invención, como una herramienta de investigación, el cual comprende el llevar a cabo un ensayo biológico, utilizando un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención, pueden también utilizarse para evaluar nuevos compuestos químicos. Así, de este modo, otro aspecto de la invención, se refiere a un procedimiento para evaluar un compuesto de ensayo, en un ensayo biológico, el cual comprende: (a) realizar el ensayo biológico, con un compuesto de ensayo, para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) conducir el ensayo biológico, con un compuesto de la invención, para proporcionar un segundo valor de ensayo; en donde, la etapa (a), se lleva a cabo, bien ya se antes, bien ya sea después, o bien ya sea simultáneamente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a), con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos biológicos, incluyen un ensayo de la recaptación de serotonina, y un ensayo de la recaptación de norepinefrina. Todavía otro aspecto de la invención, se refiere a un procedimiento para estudiar un sistema biológico o muestra biológica, que comprende transportadores de serotonina, transportadores de norepinefrina, o ambos, comprendiendo, el procedimiento: (a) poner en contacto el sistema o muestra biológicos, con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos provocados por el compuesto, en el sistema o muestras biológicos.

Todavía otro aspecto de la invención, se refiere al uso de los compuestos de la invención, para la fabricación de medicamentos, especialmente, para la fabricación de medicamentos de utilidad para tratar los desórdenes o trastornos del dolor, desórdenes o trastornos depresivos, trastornos afectivos, trastornos o desórdenes de la hiperactividad con déficit de atención; desórdenes o trastornos cognitivos, incontinencia urinaria por estrés, para inhibir la recaptación de serotonina en un mamífero, o para inhibir la recaptación de norepinefrina en un mamífero. Todavía otro aspecto de la invención, se refiere al uso de los compuestos de la invención, como herramientas de

investigación. Aquí, en este documento, se dan a conocer otros aspectos y formas de presentación de la invención.

#### DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

5 Varios aspectos de la presente invención, se ilustran haciendo referencia a los dibujos de acompañamiento.

La figura 1, muestra un modelo patrón de difracción de los rayos x, en la materia en polvo, (XRPD), de una sal de monoclorhidrato cristalino, del compuesto de Ejemplo 11, (S)- 3- [((R) (2, 6- dicloro-3,5-difluorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina. La figura 2, muestra un gráfico de calorimetría de exploración diferencial (DSC), y, la figura 3, muestra un análisis térmico, gravimétrico (TGA) para esta sal cristalina.

La figura 4, muestra un modelo patrón de difracción de los rayos x, en la materia en polvo, (XRPD), de una sal de monoclorhidrato cristalino, del compuesto de Ejemplo 14, (R)-3-[(S)-(2-cloro-3, 6-difluorofenoxi)fenil-metil]pirrolidina. La figura 5, muestra un gráfico de calorimetría de exploración diferencial (DSC), y, la figura 6, muestra un análisis térmico, gravimétrico (TGA) para esta sal cristalina.

La figura 7, muestra un modelo patrón de difracción de los rayos x, en la materia en polvo, (XRPD), de una sal de monoclorhidrato cristalino, del compuesto de Ejemplo 16, (R)-3-[(S)-(3,5- diclorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina. La figura 8, muestra un gráfico de calorimetría de exploración diferencial (DSC), y un análisis térmico, gravimétrico (TGA) para esta sal cristalina.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

##### DEFINICIONES

25 Cuando se describen los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la presente invención, los términos que se presentan a continuación, tienen los significados que se facilitan a continuación, a menos de que se indique expresamente de otro modo. Adicionalmente, además, el uso, aquí, en este documento, de la formas, “un”, “una” y “el” (o “la”), incluye a las correspondientes formas en plural, a menos de que, el contexto del uso, indique claramente lo contrario. Los términos “comprendiendo” (o “que comprende(n)”), incluyendo (o “que incluye(n)”), y “teniendo” (o “que tiene(n)”), pretenden ser inclusivos, y significan el hecho de que pueden haber elementos adicionales, distintos de los elementos que se encuentran listados. Todos los números que expresan cantidades o ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, las condiciones de reacción, y así, sucesivamente, utilizadas aquí, en este documento, deben entenderse como encontrándose modificadas, en todos los casos, mediante el término “aproximadamente”, a menos de que se indique de otro modo. Correspondientemente en concordancia, los números que se presentan aquí, en este documento, son aproximaciones que pueden variar en dependencia de las propiedades deseadas que se pretenden obtener mediante la presente invención. Como mínimo, y no como una pretensión de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al ámbito de la invención, cada número, debería por lo menos interpretarse a la luz de los dígitos significativos reportados, y mediante la aplicación de técnicas usuales de rutina.

El término “alquilo”, significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquilo, contienen, de una forma típica, de 1 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a alquilo C<sub>1-2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alquilo C<sub>1-8</sub>. Los grupos alquilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, tert.-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, y por el estilo.

Cuando se prevé un número específico de átomos de carbono, para un término particular utilizado aquí, en este documento, el número de átomos de carbono, se muestra después del término. Así, por ejemplo, el término “alquilo C<sub>1-6</sub>”, significa un grupo alquilo, el cual tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el término “alquilenos C<sub>1-5</sub>”, significa un grupo alquilenos, el cual tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en donde, los átomos de carbono, se encuentran en cualquier configuración aceptable.

El término “alquilenos”, significa un grupo hidrocarburo, saturado, divalente, el cual puede ser lineal o ramificado. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquilenos, contienen, típicamente, de 1 a 10 átomos de carbono, e incluyen, a título de ejemplo, a alquilenos C<sub>0-1</sub>, alquilenos C<sub>0-2</sub>, alquilenos C<sub>0-3</sub>, alquilenos C<sub>0-6</sub>, alquilenos C<sub>1-4</sub>, alquilenos C<sub>2-4</sub>, y alquilenos C<sub>1-6</sub>. Los grupos alquilenos representativos, incluyen, a título de ejemplo, a metileno, etano-1,2-diilo (“etileno”), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, y por el estilo. Se entenderá el hecho de que, cuando el término etileno incluye cero carbonos, tal como alquilenos C<sub>0-1</sub>, alquilenos C<sub>0-3</sub>, ó alquilenos C<sub>0-6</sub>, dichos términos, pretenden incluir la ausencia de átomos de carbono, es decir que, el grupo alquilenos, no se encuentra presente excepto para un enlace covalente que une a los grupos separados mediante el término alquilenos.

El término “alquínilo”, significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado, y el cual tiene, por lo menos, y de una forma típica, 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono - carbono. A menos de que se

defina de otro modo, tales tipos de grupos alquínilo, contienen, de una forma típica, de 2 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a alquínilo C<sub>2-4</sub>, alquínilo C<sub>2-6</sub>, y alquínilo C<sub>3-6</sub>. Los grupos alquínilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a etínilo, n-propínilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo, y por el estilo.

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

El término “farmacéuticamente aceptable”, se refiere a un material que no es ni biológicamente ni de otro modo inaceptable, cuando se utiliza en la invención. Así, por ejemplo, el término “portador farmacéuticamente aceptable, se refiere a un material que puede incorporarse en una composición, y administrarse a un paciente, sin provocar efectos biológicos inaceptables, o sin interactuar de una forma inaceptable, con otros componentes de la invención. Tales tipos e materiales farmacológicamente aceptables, han alcanzado los requerimientos estándar de los test de ensayo toxicológicos y de fabricación, e incluyen a tales tipos de materiales identificados como ingredientes inactivos, por parte de la entidad estadounidense “U.S. Food and Drug Administration” (Administración estadounidense de alimentos y fármacos).

15 El término “sal farmacéuticamente aceptable”, significa una sal preparada a partir de una base, o de un ácido, que sea aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (como, por ejemplo, sales que tengan una seguridad aceptable para los mamíferos, para un régimen dado de dosificación). No obstante, se entenderá el hecho de que, las sales cubiertas por la invención, no necesitan el requisito de ser sales farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de compuestos intermediarios, los cuales no están previstos para la administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables, pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, y de ácidos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, además, cuando un compuesto de la fórmula I, contiene ambos, un porción básica, tal como una amina, y una porción ácida, tal como un ácido carboxílico, pueden formarse iones híbridos, y éstos se encuentran incluidos dentro del término “sal”, de la forma que se utiliza aquí, en este documento. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, nanganosas, de potasio, de sodio y de zinc, y por el estilo. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyen a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo a aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural, y por el estilo, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometanina, y por el estilo. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales de los ácidos bórico, carbónico, hidrácidos de halógenos (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico, yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico, y sulfúrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, incluyen a los ácidos hidroxílicos alifáticos (como, por ejemplo, ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico, y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos, (como, por ejemplo, ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico, y trifluoroacético), aminoácidos (tales como, por ejemplo, los ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (como, por ejemplo, ácidos benzóico, p-clorobenzóico, difenilacético, gentísico, hipúrico, y trifenilacético), ácidos hidroxílicos aromáticos (como, por ejemplo, los ácidos o-hidroxibenzóico, p-hidroxibenzóico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (como, por ejemplo, los ácidos fumárico, maléico, y succínico), ácidos glucorónico, mandélico, múcico, nicotínico, erótico, pamóico, pantoténico, sulfónicos (como por ejemplo, ácidos benenosulfónico, alcanforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, nafatalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno—2,6-

20  
25  
30  
35  
40  
45

El término “solvato”, significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de soluto, como por ejemplo, un compuesto de la fórmula I ó una sal de éste farmacéuticamente aceptable, y una o más moléculas de un disolvente. Tales tipos de disolventes, son típicamente sólidos cristalinos, que tienen un factor de relación molar substancialmente fijo, de soluto y disolvente. Los disolventes representativos, incluyen, a título de ejemplo, al agua, al metanol, al etanol, al isopropanol, al ácido acético, y por el estilo. Cuando el disolvente es agua, el solvente formado, es un hidrato.

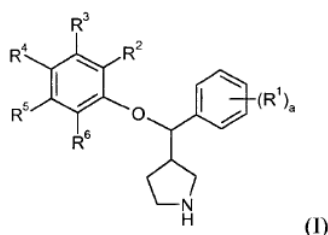
El término “cantidad terapéuticamente efectiva”, significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento, cuando ésta se administra a un paciente en necesidad de éste, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Así, por ejemplo, cantidad terapéuticamente efectiva, para tratar el 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 un resultado deseado, el cual puede no necesariamente ser un resultado terapéutico. Así, 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 norepinefrina.

El término “tratar” o “tratamiento”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa el tratamiento de una enfermedad, o condición médica, en un paciente, tal como un mamífero (de una forma particular, un humano), el

cual incluye: (a) evitar que acontezca la enfermedad, o condición médica, es decir el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o condición médica, tal como eliminando o provocando la regresión de la enfermedad o condición médica, en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o condición médica, tal como enlenteciendo o deteniendo el desarrollo de la enfermedad o condición médica, en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica, en un paciente. Así, por ejemplo, el tratamiento "tratar el dolor neuropático", incluiría la prevención de que acontezca el dolor neuropático, la supresión del dolor neuropático, y a aliviar los síntomas del dolor neuropático. El término "paciente", intenta incluir a aquéllos mamíferos, tales como los humanos, los cuales se encuentran en necesidad de tratamiento o de prevención de la enfermedad, o que se estén tratando, en el momento presente, para la prevención de la enfermedad o tratamiento de una enfermedad específica o condición médica, así como a los sujetos, en los cuales, los compuestos de la invención, se estén evaluando o se estén utilizando, en un ensayo, como por ejemplo, un modelo animal.

La totalidad de los otros términos utilizados aquí, en este documento, pretenden tener su significado ordinario, tal y como éste se entiende, por parte de aquéllas personas usualmente expertas en el arte especializado de la técnica.

En un aspecto, esta invención, se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I



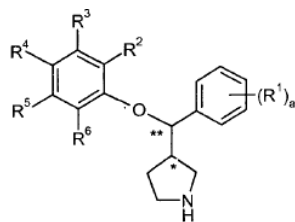
o a sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "compuesto de la invención", incluye a todos los compuestos abarcados por la fórmula I, tales como las especies correspondientes a las formas de presentación que se facilitan en las fórmulas Ia-Ic, II-XXI, II'-XXI', y la totalidad de otras sub-especies de dichas fórmulas. Adicionalmente, además, cuando el compuesto de la invención, contiene un grupo básico o ácido (como, por ejemplo, grupos amino ó carboxílico), el compuesto, puede existir como una base libre, un ácido libre, o en varias formas de sales. La totalidad de tales tipos de formas de sales, se encuentran incluidas en el ámbito de la presente invención. Correspondientemente en concordancia, aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán el hecho de que, la referencia a un compuesto citado aquí, como por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención", o un "compuesto de la fórmula I", incluye a un compuesto de la fórmula I, así, como a sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, a menos de que se indique de otro modo. Adicionalmente, además, los solvatos de los compuestos de la fórmula I, se encuentran incluidos en el ámbito de la presente invención.

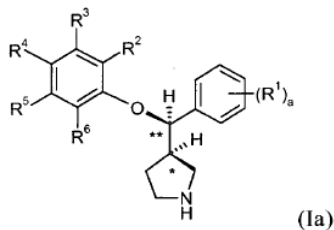
Los compuestos de la fórmula I, contienen por lo menos dos centros quirales y, así, por lo tanto, estos compuestos, pueden prepararse y utilizarse en varias formas estereoisoméricas. Correspondientemente en concordancia, la presente invención, se refiere, también, a mezclas racémica, estereoisómeros puros (como, por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), mezclas enriquecidas con estereoisómeros, y por el estilo, a menos de que se indique de otro modo. Cuando una estructura química se representa aquí, sin ninguna estereoquímica, se entenderá el hecho de que, mediante tal tipo de estructura, se abarcan todos los posibles estereoisómeros. Así, de este modo, se pretende, por ejemplo, que los términos "compuesto de la fórmula I", "compuestos de la fórmula II", y así, sucesivamente, incluyan la totalidad de los posibles estereoisómeros del compuesto. De una forma similar, cuando aquí, en este documento, se muestra o se cita un estereoisómero particular, se entenderá el hecho, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, de que, en las composiciones de la presente invención, pueden encontrarse presentes cantidades menores de otros estereoisómeros, a menos de que se indique de otro modo, con la condición de que, la utilidad de la composición, como un todo, no se elimine, mediante la presencia de tales otros isómeros. Pueden obtenerse enantiómeros individuales, mediante numerosos procedimientos, los cuales se conocen bien, en el arte especializado de la técnica, incluyendo la cromatografía quiral, utilizando una fase o soporte estacionario quiral apropiados, o mediante la conversión química de éstos, en diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros mediante medios convencionales, tales como los consistentes en cromatografía o recristalización y, a continuación, regenerando los enantiómeros originales. Adicionalmente, además, allí en donde sean aplicables, se encuentran incluidas, dentro del ámbito de la invención, todas las formas cis – trans de isómeros E / Z (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la invención, a menos de que se indique de otro modo.

De una forma más específica, los compuestos de la fórmula I, contienen por lo menos dos centros quirales, indicados mediante los símbolos \* y \*\*, en la siguiente fórmula:

I

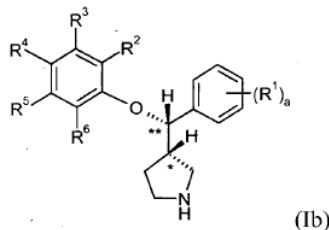


10 En un estereoisómero, ambos átomos de carbono, identificados mediante los símbolos \* y \*\*, tienen la configuración (R). Esta forma de presentación de la invención, se muestra en la fórmula Ia.



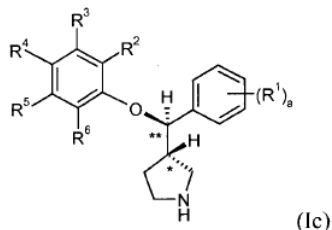
25 En esta forma de presentación, los compuestos, tienen la configuración (R,R), en los átomos de carbono \* y \*\*, o bien se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (R,R), en estos átomos de carbono.

30 En otro estereoisómero, ambos átomos de carbono identificados mediante los símbolos \* y \*\*, tienen la configuración (S). Esta forma de presentación de la invención, se muestra en la fórmula Ib.



45 En esta forma de presentación, los compuestos, tienen la configuración (S,S), en los átomos de carbono \* y \*\*, o bien se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (S,S), en estos átomos de carbono.

50 En todavía otro estereoisómero, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo \*, tiene la configuración (S) y, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo \*\*, tiene la configuración (R). Esta forma de presentación de la invención, se muestra en la fórmula Ic.

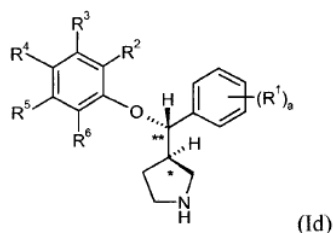


65 En esta forma de presentación, los compuestos, tienen la configuración (S,R), en los átomos de carbono \* y \*\*, o bien se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (S,R), en estos átomos de carbono.

En aún todavía otro estereoisómero, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo \*, tiene la configuración (R) y, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo \*\*, tiene la configuración (S). Esta forma de presentación de la invención, se muestra en la fórmula Id.

65





5

10 En esta forma de presentación, los compuestos, tienen la configuración (R,S), en los átomos de carbono \* y \*\*, o bien se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (R,S), en estos átomos de carbono.

15 Los compuestos de fórmula la y lb, son enantiómeros y, así, por lo tanto, en aspectos separados, la presente invención, se refiere a cada enantiómero individual (a saber, la ó lb), una mezcla racémica de la y lb, ó una mezcla enriquecida de enantiómeros de la y lb, la cual comprende, predominantemente la, ó predominantemente lb. De una forma similar, los compuestos de fórmula la y ld, son enantiómeros, y así, por lo tanto, en aspectos separados, la presente invención, se refiere a cada enantiómero individual (a saber, lc ó ld), una mezcla racémica de lc y ld, ó una mezcla enriquecida de enantiómeros de lc y ld, que comprende predominantemente lc ó predominantemente ld.

20 En una forma de presentación, con objeto de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, como, por ejemplo, para tratar el dolor neuropático, podría ser deseable el hecho de que, los átomos de carbono identificados mediante \* y \*\*, tengan una configuración particular (R,R), (S,S), ó (R,S), o que éstos se encuentren enriquecidos en una forma estereoisomérica, que tenga tal tipo de configuración. Así, por ejemplo, en una forma de presentación, los compuestos de la invención, tienen la configuración (S,R) o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que tenga la configuración (S,R), y en otra forma de presentación, los compuestos de presente invención, tienen la configuración (R,S) de la fórmula ld, ó se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que tenga la configuración (R,S). En otras formas de presentación, los compuestos de la presente invención, se encuentran presentes como mezclas racémicas, como, por ejemplo, como una mezcla de enantiómeros de la fórmula la y lb, o como una mezcla de enantiómeros de la fórmula lc y ld.

25 Los compuestos de la presente invención, así como aquéllos compuestos utilizados en su síntesis, puede también incluir compuestos isotópicamente marcados, a saber, allí en donde, uno o más átomos se han enriquecido con átomos que tienen mas atómicas diferentes de la masa atómica predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , y  $^{18}\text{F}$ . Son de un interés particular, los compuestos de la fórmula I, enriquecidos en titanio o en carbono 14, los cuales puede utilizarse, por ejemplo, en estudios de distribución de tejidos; compuestos de la fórmula I, enriquecidos en deuterio, especialmente, en un sitio de metabolismo resultante, como, por ejemplo, en compuestos que tienen una mayor estabilidad metabólica; y compuestos de la fórmula I, enriquecidos en un isótopo que imite positrones, tales como  $^{11}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ , y  $^{13}\text{N}$ , los cuales pueden utilizarse, por ejemplo, en estudios de topografía de Emisión de positrones (PET).

35 Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, poseen actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina, y actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina. Entre otras propiedades, se espera que, tales tipos de compuestos, sean de utilidad como agentes terapéuticos, para tratar el dolor crónico, tal como un dolor neuropático. Procediendo a combinar la actividad dual en un compuesto individual, puede lograrse una doble terapia, a saber, la actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina, y la actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina, mediante la utilización de un componente activo individual. Puesto que, las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo, son típicamente más fáciles de formular que las composiciones que contienen dos componentes activos, tales tipos de composiciones de componentes individuales, proporcionan una ventaja significativa, con respecto a las composiciones que contienen dos componentes activos.

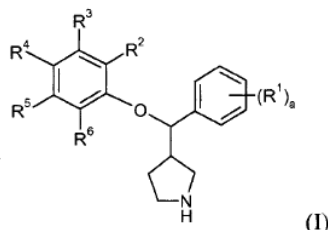
40 Muchos inhibidores de la recaptación combinada de serotonina y norepinefrina (SNRIs), son más selectivos para el SERT que para el NET. Caben citar, por ejemplo, el milnacipran, la duloxetina y la venlafaxina, que exhiben una selectividad 2,5 veces mayor, 10 veces mayor y 100 veces mayor, (medidas como  $\text{PK}_i$ ) para el SERT y el NET, respectivamente. Algunos de ellos, no obstante, son menos selectivos, como la bicifadina, la cual tiene un valor de  $\text{PK}_i$ , al SERT de 7,0, y un valor de  $\text{pK}_i$ , al NET, de 6,7. Puesto que, puede ser deseable evitar los compuestos selectivos, en una forma de presentación de la invención, los compuestos, tienen una actividad SERT y NET más equilibrada, es decir que, tienen el mismo valor de  $\text{pK}_i$ , para ambos, el SERT y el NET, de  $\pm 0,5$ .

45 La nomenclatura utilizada aquí, en este documento, para nombrar los compuestos de la invención, se ilustra en los ejemplos que se presentan aquí. Esta nomenclatura, se ha derivado utilizando el sistema de software informático "AutoNorm software" (MDL, San Leandro, California), el cual se encuentra comercialmente disponible en el mercado. De una forma típica, los compuestos de la fórmula I, se han denominado como 3-(fenoxifenilmetil)pirrolidinas

65

FORMAS REPRESENTATIVAS DE PRESENTACIÓN

En un aspecto de la invención, ésta se refiere a un compuesto de la fórmula I:



5

10

15 El número entero a, puede ser 0, 1, 2, 3, ó 4. En una forma particular de presentación, a es 0, 1 ó 2.

Cada  $R^1$ , se selecciona, de una forma independiente, entre halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquinilo  $C_{2-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilenilo  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo, -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo, -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, -CN, -alquilen  $C_{0-2}$ -COOH, -CHO, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , -CH<sub>2</sub>SH, -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -S-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -alquilen  $C_{0-1}$ -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -NO<sub>2</sub>. Adicionalmente, además, cada grupo alquilo, en  $R^1$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Adicionalmente, además, cada grupo fenilo, en  $R^1$ , puede encontrarse sustituido con 1 ó 2 grupos, independientemente seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-6}$ , y -O-alquilo  $C_{1-6}$ .

25  $R^2$  a  $R^6$ , se seleccionan, de una forma independiente, entre H, halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquinilo  $C_{2-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo, -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo, -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, -CN, -alquilen  $C_{0-2}$ -COOH, -CHO, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , -CH<sub>2</sub>SH, -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -S-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ , -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -alquilen  $C_{0-1}$ -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -NO<sub>2</sub>; Adicionalmente, además, cada grupo alquilo, en  $R^1$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Adicionalmente, además, cada grupo fenilo, en  $R^2$  a  $R^6$ , puede encontrarse sustituido con 1 ó 2 grupos, independientemente seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-6}$ , y -O-alquilo  $C_{1-6}$ .

35  $R^a$  y  $R^b$  son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, H ó alquilo  $C_{1-4}$ . Se entenderá el hecho de que, cuando se hace referencia a "cada grupo alquilo", en  $R^1$  ó  $R^{2-6}$ , el término, incluye, también, a cualesquiera grupos alquilo que puedan encontrarse presentes en las porciones  $R^a$  y  $R^b$ .

En algunas formas de presentación de la presente invención, una o más posiciones en el anillo de arilo, se encuentran sustituidas con una porción no hidrógeno. Así, por ejemplo, una de tales formas de presentación, pueden describirse como haciendo constar el hecho de que " $R^2$ , es una porción no hidrógeno". Se entenderá el hecho de que, esto, significa que,  $R^2$ , puede ser una de las porciones no hidrógeno, definidas en la fórmula I, a saber, halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquinilo  $C_{2-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilenilo  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo, -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo, -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, -CN, -alquilen  $C_{0-2}$ -COOH, -CHO, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , -CH<sub>2</sub>SH, -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -S-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -alquilen  $C_{0-1}$ -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -NO<sub>2</sub>.

Los grupos halo ejemplares, incluyen a flúor (fluoro), cloro bromo y yodo, Los grupos alquilo  $C_{1-6}$  ejemplares, incluyen a -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, así como a grupos alquilo  $C_{1-6}$ , sustituidos por flúoro, tales como -CF<sub>3</sub>. Los grupos alquinilo  $C_{2-6}$  ejemplares, incluyen a -CH=CH<sub>2</sub>. Los grupos -O-alquilo  $C_{1-6}$  ejemplares, incluyen a -OCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, así como a los grupos -O-alquilo  $C_{1-6}$ , fluoro-sustituidos, tales como -OCF<sub>3</sub>. Los grupos -alquilen  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$  ejemplares, incluyen a -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Los grupos -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo ejemplares, incluyen a fenilo y bencilo. Los grupos -O-alquilen  $C_{0-3}$  ejemplares, incluyen a -O-fenilo y -O-bencilo. Tal y como se ha anotado anteriormente, arriba, cada grupo fenilo, en  $R^1$  y  $R^2$  a  $R^6$ , puede encontrarse sustituido con 1 ó 2 grupos, independientemente seleccionados entre halo, -alquilo  $C_{1-6}$  y -O-alquilo  $C_{1-6}$ . Los ejemplos de tales tipos de -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo sustituidos, incluyen a -O-2,4-diclorofenilo, -O-3-clorofenilo, -O-3-etilfenilo, -O-4-etilfenilo, -O-2-etoxifenilo, y -O-4-etoxifenilo. Los grupos alquilen  $C_{0-6}$ -OH ejemplares, incluyen, a -OH y -CH<sub>2</sub>OH. Los grupos alquilen  $C_{0-2}$ -COOH ejemplares, incluyen a -COOH. Los grupos -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$  ejemplares, incluyen a -C(O)CH<sub>3</sub> y C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Los grupos -C(O)-alquilo  $C_{1-4}$  ejemplares, incluyen a -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -C(O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Los grupos ejemplares -S-alquilo  $C_{1-6}$ , incluyen a -SCH<sub>3</sub>. Los grupos ejemplares -alquilen  $C_{1-4}$ -S-alquilo  $C_{1-4}$ , incluyen a -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>. Los grupos -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$  ejemplares, incluyen a -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Los grupos -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> ejemplares, incluyen a SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Los grupos ejemplares -NHSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, incluyen a -NHSO<sub>2</sub>H y -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Los grupos ejemplares -alquilen  $C_{0-1}$ -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, incluyen a -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), y -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Los grupos ejemplares -NHC(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , incluyen a -NHC(O)CH<sub>3</sub> y -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Los grupos ejemplares -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, incluyen a -CONH<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) y -C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

65 En una forma de presentación, a, es 1, y  $R^1$ , es halo, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con a 1 a

5 5 átomos de flúor, -alquilen C<sub>0-6</sub>.OH, -CN, alquilen C<sub>0-2</sub>-CCOOH, -CHO, -C(O)OC-alquilo C<sub>1-4</sub>, ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>. En una forma particular de presentación, el grupo R<sup>1</sup>, se encuentra en la posición 2 ó 3. En otra forma de presentación, a, es 2, y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, ó -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra forma de presentación, a, es 2, un grupo R<sup>1</sup>, es halo, y otro grupo R<sup>1</sup>, es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, ó -alquilo SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>. En una forma particular de presentación, los grupos R<sup>1</sup>, se encuentran en las posiciones 3 y 5.

10 En una forma de presentación, R<sup>2</sup>, es: H; halo; -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halo; -alquilen C<sub>0-1</sub>-fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 átomos de halo; O-alquilen C<sub>0-3</sub>-fenilo; -alquilen C<sub>0-6</sub>.OH; -CN, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>; -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>; -S-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó -NO<sub>2</sub>.

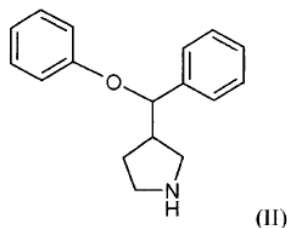
15 En una forma de presentación, R<sup>3</sup>, es H; halo; -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; -O-alquilen -C<sub>0-3</sub>-fenilo, opcionalmente sustituido con 1 grupo halo, -alquilo C<sub>1-6</sub> ó -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó -NO<sub>2</sub>.

20 En una forma de presentación, R<sup>4</sup>, es: H; halo; -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; -alquilen C<sub>0-1</sub>-fenilo; -O-alquilen C<sub>0-3</sub>-fenilo; -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; -C(O)NH<sub>2</sub>; ó -NO<sub>2</sub>.

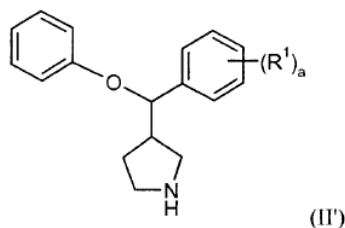
20 En una forma de presentación, R<sup>5</sup> es H, halo, ó -alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una forma de presentación, R<sup>6</sup> es H, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -O-alquilo C<sub>1-6</sub>.

25 En una forma de presentación, R<sup>2</sup> a R<sup>6</sup>, son hidrógeno. En una forma particular de presentación, a, es 0, la cual puede representarse como la fórmula II;

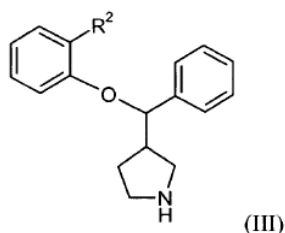


En otra forma particular de presentación, a, es 1 a 5 y, R<sup>1</sup>, es tal y como se define para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula II':



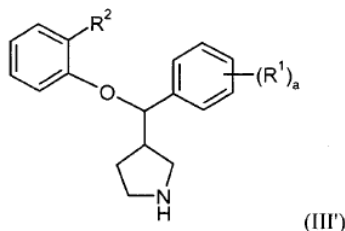
50 En una forma particular de presentación, R<sup>1</sup>, es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>.OH, ó -CHO. En otra forma de presentación, R<sup>1</sup>, es 2-F, 3-Cl, 3-CH, 3-OCH<sub>3</sub>, 3-OCF, 3-CH<sub>2</sub>OH, ó 3-CHO. En todavía otra forma de presentación, R<sup>1</sup>, es 3-CHO.

55 En otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, es una porción no hidrógeno, de la forma que se ha definido para la fórmula I, y R<sup>3</sup> a R<sup>6</sup>, son H. En una forma particular de presentación, a, es 0, la cual puede representarse como la fórmula III.



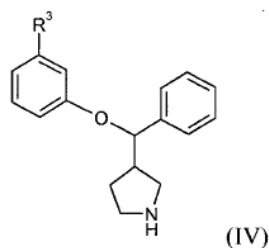
65 En una forma particular de presentación, R<sup>2</sup>, es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-fenilo, -O-alquilen-

C-3. fenilo, -alquilen C<sub>0-6</sub>-OH, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -NO<sub>2</sub>; en donde, cada alquilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, y en donde, cada fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos, independientemente seleccionados entre halo. En todavía otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, es F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -fenilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -O-bencilo, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ó -NO<sub>2</sub>. En todavía otra forma de presentación, R<sup>1</sup>, es F, Cl, Br, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, u -O-bencilo. En otra forma particular de presentación, a, es un número de 1 a 5, y R<sup>1</sup>, es tal y como se define para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula III':

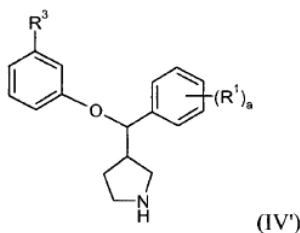


En una forma particular de presentación, a, es 1 ó 2; R<sup>1</sup>, es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -alquilen C<sub>0-6</sub>-OH, -CN, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>2</sup>, es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -alquilen C<sub>0-1</sub>-fenilo. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup>, es halo, a es 1, y R<sup>1</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; ó R<sup>2</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, a es 1, y R<sup>1</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; ó R<sup>2</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, a es 1 ó 2, y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -alquilen C<sub>0-6</sub>-OH, -CN, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; ó R<sup>2</sup> es -alquilen C<sub>0-1</sub>-fenilo, a es 2, y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es halo, a es 1, y R<sup>1</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, a es 1, y R<sup>1</sup> es halo u O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, a es 1 ó 2, y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -alquilen C<sub>0-6</sub>-OH, -CN, ó CONH<sub>2</sub>. En formas adicionales de presentación: R<sup>2</sup> es Cl, a es 1, y R<sup>1</sup> es 2-Cl, 3-Cl, 3-F, 3-CH<sub>3</sub>, ó 3-OCH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, a es 1, y R<sup>1</sup> es 3-Cl, 3-F, ó 3-OCH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>, a es 1, y R<sup>1</sup> es 2-Cl, 3-Cl, 3-F, 4-Cl, 2-OCF<sub>3</sub>, 3-CH<sub>2</sub>OH, 3-CN, 3-CONH<sub>2</sub>, ó 4-CN; ó R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y la otra R<sup>1</sup> es 5-F, 5-Cl, ó 5-CH<sub>3</sub>.

En otra forma de presentación, R<sup>3</sup> es una porción no hidrógeno, de la forma que se define para la fórmula I y, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> a R<sup>6</sup>, son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse mediante la fórmula IV':



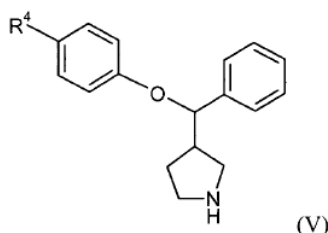
En una forma particular de presentación, R<sup>3</sup> es: halo; -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; -O-alquilen C<sub>0-3</sub>-fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó -NO<sub>2</sub>. En otra forma de presentación, el grupo -O-alquilen C<sub>0-3</sub>-fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 3-Cl, 3-etilo, 4-etilo, 2-etoxi, ó 4-etoxi. En todavía otra forma de presentación, R<sup>3</sup> es: halo; -alquilo C<sub>1-6</sub>; u O-fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo halo. En otra forma de presentación, R<sup>3</sup> es F; Cl; Br; I; -CH<sub>3</sub>; u -O-fenilo, opcionalmente sustituido con 3-Cl, 4-F, ó 4-Cl. En todavía otra forma de presentación, R<sup>3</sup> es F. En otra forma de presentación, a es un número de 1 a 5, y R<sup>1</sup>, se define de la misma forma que se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como fórmula IV':



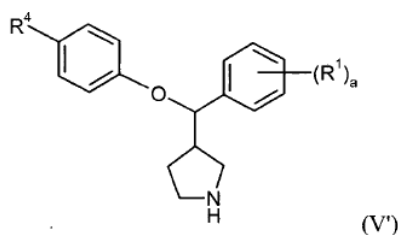
En una forma particular de presentación,  $R^3$  es halo; a es 1 y  $R^1$  es halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , u -O-alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; ó a es 2, y  $R^1$  es, de una forma independiente, halo ó -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ . En otras formas de presentación:  $R^3$  es Cl, a es 1, y  $R^1$  es 3-Cl, 2-F, 3-F, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, ó 3-OCHF<sub>3</sub>; ó  $R^3$  es F, a es 2, una  $R^1$  es 3-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y la otra  $R^1$ , es 5-F. En todavía otra forma de presentación,  $R^3$  es Cl y,  $R^1$  es 3-Cl ó 3-F.

En otra forma de presentación,  $R^4$ , es una porción no hidrógeno, de la forma que se ha definido para la fórmula I, y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , y  $R^6$ , son H.

En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse mediante la fórmula V:

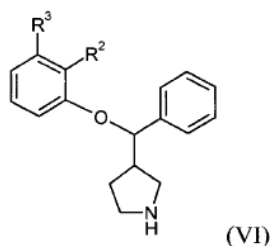


En una forma particular de presentación,  $R^4$  es: halo; -alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; -O- alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; -alquilen- $C_{0-1}$ -fenilo; -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo; -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ; ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>. En todavía otra forma de presentación,  $R^4$  es -Cl, -CH<sub>3</sub>, u -O-bencilo. En otra forma de presentación, a es un número de 1 a 5, y  $R^1$ , es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula V':



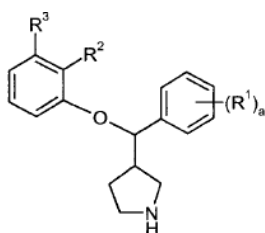
En una forma particular de presentación,  $R^4$  es halo; a es 1; y  $R^1$  es halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , u -O-alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor.

En otra forma de presentación,  $R^2$  y  $R^3$ , son porciones de no hidrógeno, tal y como se ha definido para la fórmula I, y  $R^4$  a  $R^6$ , son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula VI:



En una forma particular de presentación,  $R^2$  es halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -CN, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , ó -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ ; y  $R^3$ , es halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , ó -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo. En otras formas de presentación:  $R^2$  es halo, y  $R^3$  es halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, u -O- alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo; ó  $R^2$  es -alquilo  $C_{1-6}$  y,  $R^3$  es halo ó -alquilo  $C_{1-6}$ ; ó  $R^2$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$  y,  $R^3$  es halo, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , ó -alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; ó  $R^2$  es -CN, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , ó -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^3$  es halo. En todavía otras formas de presentación:  $R^2$  es halo y,  $R^3$  es halo u -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo; ó  $R^2$  es -alquilo  $C_{1-6}$  y  $R^3$  es halo ó -alquilo  $C_{1-6}$ ; ó  $R^2$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$  y,  $R^3$  es halo; ó  $R^2$  es -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$  y,  $R^3$ , es F; ó  $R^2$  es -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^3$  es halo. En otras formas de presentación:  $R^2$  es Cl, y  $R^3$  es F, Cl u -O-fenilo; ó  $R^2$  es F, y  $R^3$  es F, Cl u -O-fenilo; ó  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>, y,  $R^3$  es F, Cl, ó -CH<sub>3</sub>; ó  $R^2$  es -OCH<sub>3</sub> y  $R^3$  es F; ó  $R^2$  es -C(O)CH<sub>3</sub> y,  $R^3$  es F; ó  $R^2$  es -C(O)OCH<sub>3</sub> y  $R^3$  es F. En todavía otra forma de presentación,  $R^2$  es -OCH<sub>3</sub> y  $R^3$  es F. En otra forma de presentación, a es un número de 1 a 5, y  $R^1$  es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula VI':

5



10

(VI)

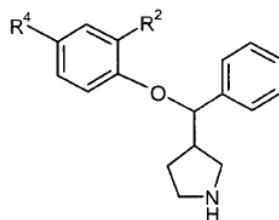
15

En otra forma particular de presentación,  $R^2$  y  $R^3$  son, de una forma independiente, halo;  $a$  es 1 y  $R^1$  es halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , u -O-alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; ó  $a$  es 2, y cada  $R^1$  es, de una forma independiente, halo ó - $SO_2$ -alquilo. En otras formas de presentación:  $R^2$  y  $R^3$ , son Cl,  $a$  es 1, y  $R^1$  es 2-F, 3-F, 3-Cl, 2- $CH_3$ , 3- $CH_3$ , 3- $OCH_3$ , ó 3- $OCF_3$ ; ó  $R^2$  es Cl,  $R^3$  es F,  $a$  es 2, una  $R^1$  es 3- $SO_2CH_3$  y la otra  $R^1$ , es 5-F. En otra forma de presentación,  $R^2$  y  $R^3$  son Cl,  $a$  es 1, y  $R^1$  es 2-F, 3-Cl, ó 3- $OCH_3$ .

20

En otra forma de presentación,  $R^2$  y  $R^4$ , son porciones no hidrógeno, de la forma que se ha definido para la fórmula I, y  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , son H. En una forma particular de presentación,  $a$ , es 0, la cual puede representarse como la fórmula VII:

25



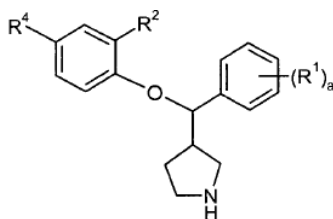
30

(VII)

35

En una forma particular de presentación,  $R^2$  es halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , ó - $NO_2$ ; y  $R_4$  es halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , ó - $NO_2$ . En otras formas de presentación:  $R^2$  y  $R^4$  son, de una forma independiente, halo; ó  $R^2$  es halo y  $R^4$  es halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , ó - $NO_2$ ; ó  $R^2$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor y,  $R^4$  es halo; ó  $R^2$  es -alquilo  $C_{1-6}$  y  $R^4$  es - $NO_2$ ; ó  $R^2$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$  y,  $R^4$  es halo ó - $NO_2$ ; ó  $R^2$  es -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$  y,  $R^4$  es halo; ó  $R^2$  es -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$  y,  $R^4$  es halo; ó  $R^2$  es - $NO_2$  y,  $R^4$ , es -alquilo  $C_{1-6}$ . En todavía otras formas de presentación:  $R^2$  es halo y,  $R^4$ , es halo ó -alquilo  $C_{1-6}$ ; ó  $R^2$  es -alquilo  $C_{1-6}$  u -O-alquilo  $C_{1-6}$  y,  $R^4$ , es halo; ó  $R^2$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido con 1 a 5 átomos de flúor y,  $R^4$  es Cl; ó  $R^2$  es -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$  y,  $R^4$ , es halo; ó  $R^2$  es - $NO_2$  y,  $R^4$ , es -alquilo  $C_{1-6}$ . En todavía otras formas de presentación:  $R^2$  es Cl y,  $R^4$ , es Cl, F, ó - $CH_3$ ; ó  $R^2$  es F y  $R^4$  es F ó Cl; ó  $R^2$  es - $CH_3$  y,  $R^4$ , es F ó Cl;  $R^2$  es - $CH_2CH_3$  y,  $R^4$  es F; ó  $R^2$  es -O- $CH_3$  y,  $R^4$ , es Cl ó F; ó  $R^2$  es - $CF_3$  y,  $R^4$ , es Cl; ó  $R^2$ , es -C(O) $OCH_3$  ó -C(O) $OCH_2CH_3$ , y  $R^4$  es Cl; ó  $R^2$  es - $NO_2$  y  $R^4$  es - $CH_3$ . En formas adicionales de presentación:  $R^2$ , es Cl y,  $R^4$ , es F; ó  $R^2$  es - $CH_2CH_3$  y,  $R^4$  es F. En otra forma de presentación,  $a$  es un número de 1 a 5, y  $R^1$ , es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula VII':

45



50

(VII')

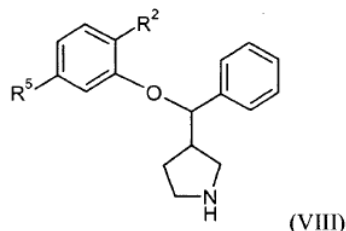
55

En una forma particular de presentación,  $a$  es 1 ó 2; cada  $R^1$  es, de una forma independiente, halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -CN, ó - $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^2$  y  $R^4$  son, de una forma independiente halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , ó - $NO_2$ . En otras formas de presentación:  $R^2$  y  $R^4$  son halo,  $a$  es 1, y  $R^1$  es halo, -CN, ó - $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; ó  $R^2$  y  $R^4$  son halo,  $a$  es 2, y cada  $R^1$  es, de una forma independiente, halo ó -alquilo  $C_{1-6}$ ; ó  $R^2$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $R^4$  es halo,  $a$  es 1, y  $R^1$  es halo; ó  $R^2$  es - $CH_2CH_3$  u - $OCH_3$ ,  $R^4$  es halo,  $a$  es 2, y cada  $R^1$  es, de una forma independiente, halo; ó  $R^2$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $R^4$  es - $NO_2$ ,  $a$  es 1, y  $R^1$  es halo ó -alquilo  $C_{1-6}$ . En otras formas de presentación:  $R^2$  y  $R^4$  son F,  $a$  es 1, y  $R^1$  es 2- $SO_2CH_3$  ó 4- $SO_2CH_3$ ;  $R^2$  es F,  $R^4$  es Cl,  $a$  es 1, y  $R^1$  es 2-Cl, 4-F, 4-Cl, 3-CN, ó 4-CN; ó  $R^2$  es F,  $R^4$  es Cl,  $a$  es 2, una  $R^1$  es 3-F y la otra  $R^1$ , es 5-F, 5-Cl, ó 5- $CH_3$ ; ó  $R^2$  es F,  $R^4$  es Cl,  $a$  es 2, una  $R^1$  es 3- $CH_3$  y, la otra  $R^1$ , es 5- $CH_3$ ; ó  $R^2$  es - $OCH_3$ ,  $R^4$  es F,  $a$  es 1, y  $R^1$  es 2-Cl; ó  $R^2$  es - $CH_2CH_3$ ,  $R^4$  es F,  $a$  es 2, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-F; ó  $R^2$  es - $OCH_3$ ,  $R^4$  es F ó Cl,  $a$  es 2, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-F; ó  $R^2$  es - $OCH_3$ ,  $R^4$  es - $NO_2$ ,  $a$  es 1, y  $R^1$  es 3-Cl ó 3- $CH_3$ . En todavía otras formas de presentación:  $R^2$  y  $R^4$ , son halo,  $a$  es 1, y  $R^1$  es -CN; ó  $R^2$  y  $R^4$ , son halo,

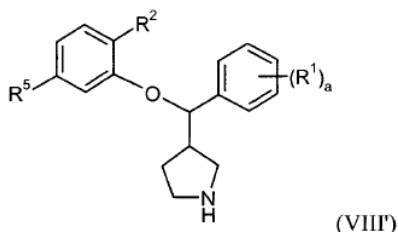
65

a es 2, y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo ó alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>4</sup> es halo, a es 2, cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es F, R<sup>4</sup> es Cl, a es 1, y R<sup>1</sup> es 3-CN; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>4</sup> es Cl, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup>, es 5-F, 5-Cl, ó 5-CH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> es F, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup>, es 5-F; ó R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> es F ó Cl, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup>, es 5-F.

En otra forma de presentación, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son porciones no hidrógeno tal y como se ha definido para la fórmula I, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>, son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula VIII:

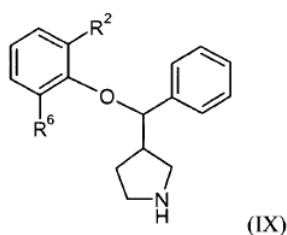


En una forma particular de presentación, R<sup>2</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>; y, R<sup>5</sup>, es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es halo y, R<sup>5</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub> y, R<sup>5</sup>, es halo; ó R<sup>2</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -CN, y R<sup>5</sup> es halo; ó R<sup>2</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y, R<sup>5</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y, R<sup>5</sup>, es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub> y, R<sup>5</sup>, es halo. En todavía otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es halo y R<sup>5</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y, R<sup>5</sup> es halo; ó R<sup>2</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>5</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es F y R<sup>5</sup> es F, Cl, Br, ó -CH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es Cl y R<sup>5</sup> es F ó Cl; ó R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> y R<sup>5</sup> es F ó Cl; ó R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>3</sub> y R<sup>5</sup> es F, Cl, ó -CH<sub>3</sub>. En formas adicionales de presentación: R<sup>2</sup> es F y R<sup>5</sup> es F; R<sup>2</sup> es Cl y R<sup>5</sup> es F ó Cl; ó R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>3</sub> y R<sup>5</sup> es F. En otra forma de presentación, a es un número de 1 a 5, y R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula VIII':



En una forma particular de presentación, a es 1 ó 2; cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; R<sup>2</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>5</sup>, es halo. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es F ó Cl, R<sup>5</sup> es Cl, a es 2 y, cada R<sup>1</sup>, es F; ó R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> es Cl; a es 1, y R<sup>1</sup> es Cl, 2-F, 3-F, 3-CH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, ó 3-OCF<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> es F, a es 2, y cada R<sup>1</sup> es F. En todavía otra forma de presentación, R<sup>2</sup> es F ó Cl, R<sup>5</sup> es Cl, a es 2, y cada R<sup>1</sup> es F; ó R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> es Cl, a es 1, y R<sup>1</sup> es Cl; ó R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> es F, a es 2, y cada R<sup>1</sup> es F. En otra forma de presentación, R<sup>2</sup> es F ó Cl, R<sup>5</sup> es Cl, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F, y una R<sup>1</sup> es 5-F; ó R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> es Cl, a es 1 y, R<sup>1</sup> es 3-Cl; ó R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> es F, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y la otra R<sup>1</sup> es 5-F.

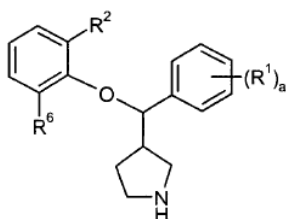
En otra forma de presentación, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son porciones no hidrógeno tal y como se ha definido para la fórmula I, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula IX:



En una forma particular de presentación, R<sup>2</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>6</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es F y, R<sup>6</sup> es F, Cl, ó -CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es Cl y, R<sup>6</sup> es F ó Cl; ó R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> y R<sup>6</sup> es Cl ó -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub> y R<sup>6</sup> es F; ó R<sup>2</sup> es -C(O)OCH<sub>3</sub> y R<sup>6</sup> es Cl. En todavía otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>6</sup> es halo; ó R<sup>2</sup> es halo y R<sup>6</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub> y, R<sup>6</sup>, es halo. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es F ó Cl y R<sup>6</sup> es F ó Cl; ó R<sup>2</sup> es F y R<sup>6</sup> es -

CH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> y R<sup>6</sup> es Cl; ó R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub> y R<sup>6</sup> es F; ó R<sup>2</sup> es -C(O)OCH<sub>3</sub> y, R<sup>6</sup> es Cl. En formas adicionales de presentación: R<sup>2</sup> es F ó Cl y R<sup>6</sup> es F ó Cl. En otra forma de presentación, a es un número de 1 a 5, y cada R<sup>1</sup>, es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula IX':

5



(IX')

10

15

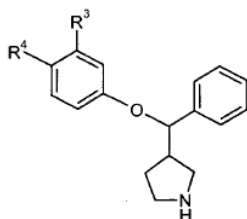
20

25

En una forma particular de presentación, a es 1 ó 2; cada R<sup>1</sup> es de una forma independiente halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -CN, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es halo; y R<sup>6</sup> es halo u -O- C<sub>1-6</sub>alquil. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son halo, a es 1, y R<sup>1</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>alquil opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -CN, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)NH<sub>2</sub>; ó R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son halo, a es 2, una R<sup>1</sup> es halo, y la otra R<sup>1</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es halo y R<sup>6</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, a es 1 ó 2, y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo. En todavía otras formas de presentación: R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son Cl, a es 1 y R<sup>1</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son H; ó R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son Cl, a es 2, una R<sup>1</sup> es halo y la otra R<sup>1</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>6</sup> es Cl, a es 2, y R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo; ó R<sup>2</sup> es F y R<sup>6</sup> es -OCH<sub>3</sub>, a es 1 ó 2, y cada R<sup>1</sup> es de una forma independiente halo. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son Cl, a es 1 y, R<sup>1</sup> es 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-F, 3-CH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 3-CN, 4-CN, 3-C(O)NH<sub>2</sub>, ó 4-C(O)NH<sub>2</sub>; ó R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son Cl, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F, y la otra R<sup>1</sup> es 5-F, 5-Cl, ó 5-CH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>6</sup> es Cl, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup>, es 5-F; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>6</sup> es -OCH<sub>3</sub>, a es 1, y R<sup>1</sup> es 2-Cl; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>6</sup> es -OCH<sub>3</sub>, a es 1, y R<sup>1</sup> es 2-Cl; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>6</sup> es -OCH<sub>3</sub>, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup> es 5-F.

En otra forma de presentación, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, son porciones no hidrógeno tal y como se ha definido para la fórmula I, y R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula X:

30



(X)

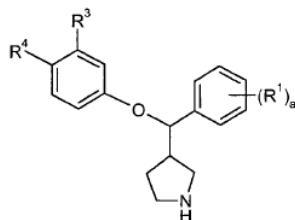
35

40

45

En una forma particular de presentación, R<sup>3</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, u -O- alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>4</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O- alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras formas de presentación: R<sup>3</sup> es halo y R<sup>4</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>3</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor y, R<sup>4</sup> es halo; ó R<sup>3</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y, R<sup>4</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>. En todavía otras formas de presentación, R<sup>3</sup> es halo y, R<sup>4</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras formas de presentación: R<sup>3</sup> es F y, R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>. En otra forma de presentación, a es un número entero de 1 a 5, y cada R<sup>1</sup>, es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula X':

50

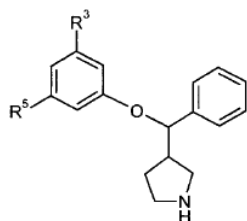


(X')

55

En otra forma de presentación, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, son porciones no hidrógeno, tal y como se ha definido para la fórmula I, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>, son H. En una forma de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XI:

60

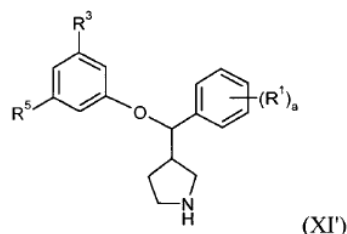


(XI)

65

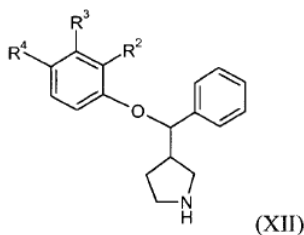


En una forma particular de presentación,  $R^3$  y  $R^5$  son, de una forma independiente, halo ó -alquilo  $C_{1-6}$ . En otras formas de presentación:  $R^3$  es F y  $R^5$  es F, Cl ó -CH<sub>3</sub>; ó  $R^3$  es Cl y  $R^5$  es Cl ó Br; ó  $R^3$  y  $R^5$ , son -CH<sub>3</sub>. En todavía otra forma de presentación,  $R^3$  y  $R^5$  son, de una forma independiente, halo. En otras formas de presentación:  $R^3$  y  $R^5$  son, de una forma independiente, F ó Cl. En otra forma de presentación,  $R^3$  y  $R^5$ , son F. En otra forma de presentación, a es un número de 1 a 5 y, cada  $R^1$ , es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XI':

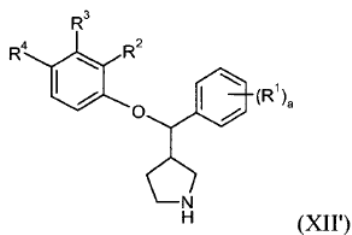


En una forma particular de presentación,  $R^3$  y  $R^5$  son de una forma independiente halo; a es 1 ó 2; cada  $R^1$  es de una forma independiente halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , u -O-alquilo  $C_{1-6}$ . En otras formas de presentación:  $R^3$  y  $R^5$ , son Cl, a es 1 y,  $R^1$  es 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, ó 3-OCH<sub>3</sub>, ó a es 2, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-F, 5-Cl ó 5-CH<sub>3</sub>; ó  $R^3$  y  $R^5$ , son F, a es 1, y  $R^1$  es 2-Cl. En otra forma de presentación,  $R^3$  y  $R^5$ , son Cl, a es 1, y  $R^1$  es 2-Cl, 4-F, ó 4-CH<sub>3</sub>; ó a es 2; una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-F, 5-Cl ó 5-CH<sub>3</sub>.

En otra forma de presentación,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$ , son porciones no hidrógeno, tal y como se ha definido para la fórmula I, y  $R^5$  y  $R^6$ , son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XII:

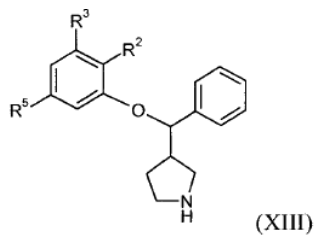


En una forma particular de presentación,  $R^2$  es halo ó -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^3$  es halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , u -O-alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^4$ , es halo ó -alquilo  $C_{1-6}$ . En otras formas de presentación:  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son, de una forma independiente, halo; ó  $R^2$  y  $R^3$  son, de una forma independiente halo, y  $R^4$ , es -alquilo  $C_{1-6}$ ; ó  $R^2$  y  $R^4$  son, de una forma independiente, halo y,  $R^3$  es -alquilo  $C_{1-6}$ . En otra forma de presentación,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , son F; ó  $R^2$  es F,  $R^3$  es F, y  $R^4$  es Cl ó -CH<sub>3</sub>; ó  $R^2$  es F,  $R^3$  es -CH<sub>3</sub>, y  $R^4$  es F; ó  $R^2$  y  $R^4$  son Cl y,  $R^3$ , es F. En otra forma de presentación, a es 1 a 5, y cada  $R^1$ , es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XII':

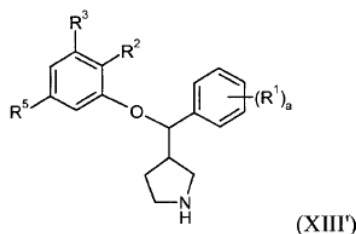


En una forma particular de presentación, a es 1 ó 2; y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son, de una forma independiente, halo. En otras formas de presentación:  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$ , son F, a es 1 y,  $R^1$  es 2-halo, ó a es 2, una  $R^1$  es 3-halo y, la otra  $R^1$ , es 5-halo. En todavía otra forma de presentación,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$ , son F, a es 2, una  $R^1$  es 3-halo y, la otra  $R^1$ , es 5-halo. En otra forma de presentación,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$ , son F, a es 2, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-F.

En otra forma de presentación,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^5$ , son porciones no hidrógeno, tal y como se ha definido para la fórmula I, y  $R^4$  y  $R^6$ , son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XIII:

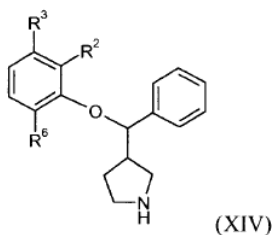


En una forma particular de presentación, R<sup>2</sup> es halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es halo; y R<sup>5</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son, de una forma independiente, halo; ó R<sup>2</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub> ó -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, y, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son, de una forma independiente, halo; ó R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, de una forma independiente, halo, y R<sup>5</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son F; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup>, son Cl; ó R<sup>2</sup> es Cl, R<sup>3</sup> es F, y R<sup>4</sup> es Cl; ó R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es F, y R<sup>4</sup> es F. En otra forma de presentación, a es un número de 1 a 5 y, cada R<sup>1</sup>, es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XIII':

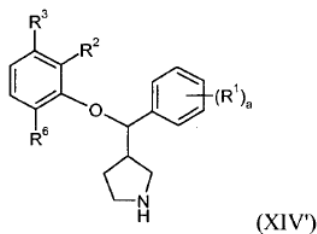


En una forma particular de presentación, a es 1 ó 2; y cada R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son, de una forma independiente, halo. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son F, a es 1, y R<sup>1</sup> es 2-Cl; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son F, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup> es 5-F; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup>, son Cl, a es 1, y R<sup>1</sup> es 2-Cl ó 4-Cl; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup>, son Cl, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup> es 5-F. En todavía otras formas de presentación: R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup>, son F, a es 1, y R<sup>1</sup> es 2-Cl; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son F, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y la otra R<sup>1</sup> es 5-F; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup>, son Cl, a es 1, y R<sup>1</sup> es 2-Cl; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son Cl, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup>, es 5-F.

En otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>6</sup>, son porciones no hidrógeno, tal y como se ha definido para la fórmula I, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XIV:



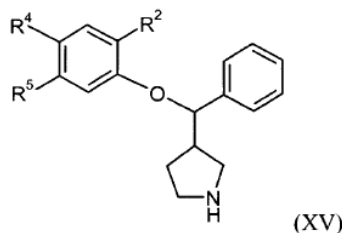
En una forma particular de presentación, R<sup>2</sup> es halo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>alquilo, ó -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>. En todavía otra forma de presentación, R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es halo, y R<sup>6</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>6</sup> es halo; ó R<sup>2</sup> es -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>3</sup> es halo, y R<sup>6</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub> y, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup>, son halo. En todavía otra forma de presentación, R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es halo y, R<sup>6</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub> u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>6</sup> es halo. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es F, R<sup>3</sup> es F, y R<sup>6</sup> es F u -OCH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>3</sup> es Cl u -OCH<sub>3</sub>, y R<sup>6</sup> es F; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>, y R<sup>6</sup> es F ó Cl; ó R<sup>2</sup> es Cl, R<sup>3</sup> es Cl, y R<sup>6</sup> es Cl ó F; ó R<sup>2</sup> es Cl, R<sup>3</sup> es F, y R<sup>6</sup> es F u -OCH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es Cl, R<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>, y R<sup>6</sup> es F ó Cl; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>6</sup> es Cl y, R<sup>3</sup> es Cl u -OCH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es Cl, R<sup>6</sup> es F y R<sup>3</sup> es -OCH<sub>3</sub>. En otra forma de presentación, a es un número de 1 a 5 y, cada R<sup>1</sup>, es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XIV':



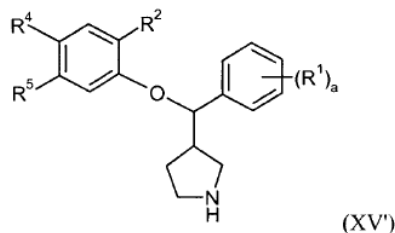
En una forma particular de presentación, a es 1 ó 2; cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-OH, -CN, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es halo; R<sup>3</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es halo, R<sup>6</sup> es halo, a es 1, y R<sup>1</sup> es halo, -CN, ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son H; R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>6</sup> es halo, a es 1, y R<sup>1</sup> es halo, -alquilen C<sub>0-6</sub>-OH, -CN, ó -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es halo, R<sup>6</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, a es 2, y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo; ó R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>6</sup> es halo, a es 2, una R<sup>1</sup> es halo y, la otra R<sup>1</sup>, es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>. En todavía otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es halo, R<sup>6</sup> es halo, a es 1, y R<sup>1</sup>, es halo, -CN, ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, son H; R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>6</sup> es halo, a es 1, y R<sup>1</sup> es halo, -alquilen C<sub>0-6</sub>-OH, ó -CN; ó R<sup>2</sup> es halo, R<sup>3</sup> es halo, R<sup>6</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, a es 2, y cada R<sup>1</sup> es, de una forma

independiente, halo; ó  $R^2$  es halo,  $R^3$  es -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $R^6$  es halo, a es 2, una  $R^1$  es halo y, la otra  $R^1$ , es halo ó -alquilo  $C_{1-6}$ . En otras formas de presentación:  $R^2$  es Cl,  $R^3$  es Cl,  $R^6$  es Cl, a es 1, y  $R^1$  es 2-Cl; ó  $R^2$  es Cl,  $R^3$  es -CH<sub>3</sub>,  $R^6$  es Cl, a es 1, y  $R^1$  es 4-Cl, 3-CN, 4-CN, ó 3-CH<sub>2</sub>OH; ó  $R^2$  es Cl,  $R^3$  es Cl,  $R^6$  es F, a es 1, y  $R^1$  es 3-CN ó 3-C(O)NH<sub>2</sub>; ó  $R^2$  es F,  $R^3$  es F ó Cl,  $R^6$  es F, a es 2, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$  es 5-F; ó  $R^2$  es Cl,  $R^3$  es Cl,  $R^6$  es Cl, a es 2, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-F; ó  $R^2$  es Cl,  $R^3$  es F,  $R^6$  es F, a es 2, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-F; ó  $R^2$  es F,  $R^3$  es F,  $R^6$  es F u -OCH<sub>3</sub>, a es 2, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-F; ó  $R^2$  es F,  $R^3$  es -CH<sub>3</sub>,  $R^6$  es F ó Cl, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-F; ó  $R^2$  es Cl,  $R^3$  es -CH<sub>3</sub>,  $R^6$  es Cl, a es 2, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-Cl, 5-F, ó 5-CH<sub>3</sub>; ó  $R^2$  es Cl,  $R^3$  es -CH<sub>3</sub>,  $R^6$  es F, a es 2, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$ , es 5-F.

En otra forma de presentación,  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son porciones no hidrógeno, tal y como se ha definido para la fórmula I, y  $R^3$  y  $R^6$ , son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XV:

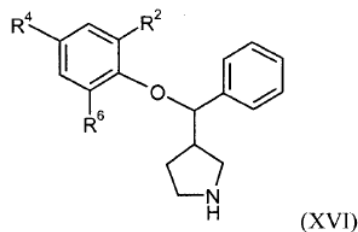


En una forma particular de presentación,  $R^2$  es halo, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , ó -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es halo ó -alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^5$  es halo ó -alquilo  $C_{1-6}$ . En todavía otra forma de presentación,  $R^2$  es halo u -O-alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^4$  y  $R^5$  son, de una forma independiente, halo; ó  $R^2$  es halo y,  $R^4$  y  $R^5$  son, de una forma independiente, -alquilo  $C_{1-6}$ ; ó  $R^2$  es -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $R^4$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , y  $R^5$  es halo; ó  $R^2$  y  $R^5$  son, de una forma independiente, halo, y  $R^4$  es -alquilo  $C_{1-6}$ . En otras formas de presentación:  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son F; ó  $R^2$  es -OCH<sub>3</sub>,  $R^4$  es Cl, y  $R^5$  es F; ó  $R^2$  es Cl,  $R^4$  es -CH<sub>3</sub>, y  $R^5$  es F. En otra forma de presentación, a es 1 a 5 y, cada  $R^1$  es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XV':

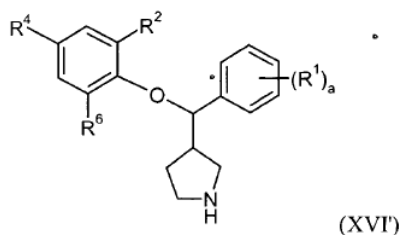


En una forma particular de presentación, a es 2; cada  $R^1$  es de una forma independiente halo; y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son, de una forma independiente, halo u -O-alquilo  $C_{1-6}$ . En todavía otra forma de presentación, a es 2; cada  $R^1$  es, de una forma independiente, halo;  $R^2$  es halo u -O-alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^4$  y  $R^5$  son, de una forma independiente, halo. En otra forma de presentación, una  $R^1$  es 3-F y, la otra  $R^1$  es 5-F;  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son F; ó  $R^2$  es -OCH<sub>3</sub>,  $R^4$  es Cl, y  $R^5$  es F.

En otra forma de presentación,  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^6$ , son porciones no hidrógeno tal y como se ha definido para la fórmula I, y  $R^3$  y  $R^5$  son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XVI:



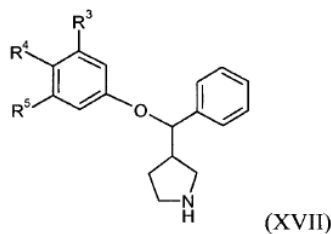
En una forma particular de presentación,  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^6$  son de una forma independiente halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , ó -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ . En otras formas de presentación:  $R^2$  es F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ó -C(O)CH<sub>3</sub>,  $R^4$  es F, y  $R^6$  es F; ó  $R^2$  es F,  $R^4$  es -OCH<sub>3</sub>, y  $R^6$  es F; ó  $R^2$  es F,  $R^4$  es Cl, y  $R^6$  es F, Cl, ó Br; ó  $R^2$  es Cl,  $R^4$  es F ó Cl, y  $R^6$  es Cl; ó  $R^2$  es Cl,  $R^4$  es Cl, y  $R^6$  es -CH<sub>3</sub>; ó  $R^2$  es Cl,  $R^4$  es -CH<sub>3</sub>, y  $R^6$  es Cl; ó  $R^2$  es Br,  $R^4$  es F, y  $R^6$  es Br; ó  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>,  $R^4$  es Cl, y  $R^6$  es Cl; ó  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>,  $R^4$  es -CH<sub>3</sub>, y  $R^6$  es -CH<sub>3</sub>; ó  $R^2$  es -C(O)OCH<sub>3</sub> y  $R^4$  y  $R^6$  son F. En todavía otras formas de presentación:  $R^2$  es F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ó -C(O)CH<sub>3</sub>,  $R^4$  es F, y  $R^6$  es F; ó  $R^2$  es F,  $R^4$  es Cl, y  $R^6$  es F ó Cl; ó  $R^2$  es Cl,  $R^4$  es F, y  $R^6$  es Cl; ó  $R^2$  es -C(O)OCH<sub>3</sub> y  $R^4$  y  $R^6$  son F. En otra forma de presentación,  $R^2$  es F,  $R^4$  es F, y  $R^6$  es F. En otra forma de presentación, a es 1 a 5 y, cada  $R^1$  es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XVI':



10

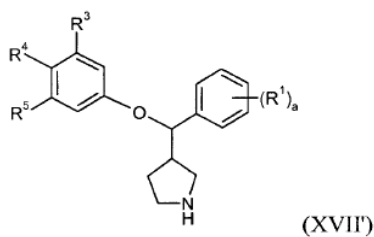
15 En una forma particular de presentación, a es 1 ó 2; cada R<sup>1</sup> es de una forma independiente halo, -CN, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>O, ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde, R<sup>3</sup> y R<sup>b</sup> son H; y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup> son de una forma independiente halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es F, R<sup>4</sup> es Cl, R<sup>6</sup> es F, a es 1, y R<sup>1</sup> es 2-Cl; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>4</sup> es F, R<sup>6</sup> es F, a es 1 y R<sup>1</sup> es 3-CN, 4-CN, 3-C(O)NH<sub>2</sub>, 4-C(O)NH<sub>2</sub>, ó 4-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>4</sup> es F, R<sup>6</sup> es F, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y otra de la R<sup>1</sup> es 5-F; ó R<sup>2</sup> es Cl, R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>; R<sup>6</sup> es Cl, a es 2, y una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup> es 5-F. En todavía otras formas de presentación: R<sup>2</sup> es F, R<sup>4</sup> es F, R<sup>6</sup> es F, a es 1 y R<sup>1</sup> es 3-CN ó 3-C(O)NH<sub>2</sub>; ó R<sup>2</sup> es F, R<sup>4</sup> es F, R<sup>6</sup> es F, a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup>, es 5-F.

20 En otra forma de presentación, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son porciones no hidrógeno, tal y como se ha definido para la fórmula I, y R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup>, son H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XVII:



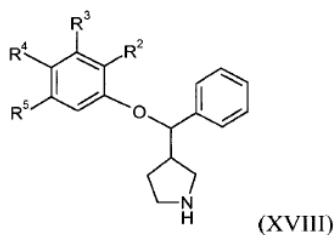
30

35 En otra forma de presentación, R<sup>3</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>4</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras formas de presentación: R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son halo, y R<sup>4</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son C<sub>1-6</sub>alquilo, y R<sup>4</sup> es halo. En otra forma de presentación, a es 1 a 5, cada R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XVII':



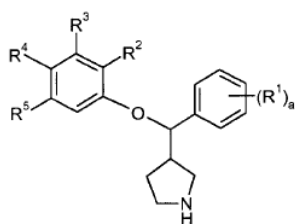
45

50 En otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son porciones no hidrógeno, tal y como se ha definido para la fórmula I, y R<sup>6</sup> es H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XVIII:



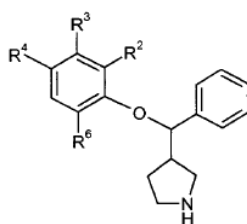
60

65 En otra forma de presentación, a es 1 a 5, cada R<sup>1</sup>, es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XVIII':



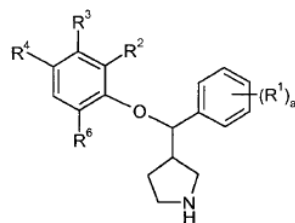
(XVIII')

En otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup> son porciones no hidrógeno tal y como se ha definido para la fórmula I, y R<sup>5</sup> es H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XIX:



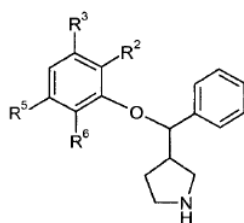
(XIX)

En otra forma de presentación, a es 1 a 5, cada R<sup>1</sup>, es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XIX':



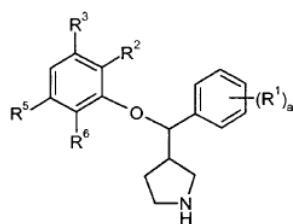
(XIX')

En otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son porciones no hidrógeno tal y como se ha definido para la fórmula I, y R<sup>4</sup> es H. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XX:



(XX)

En una forma particular de presentación, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son, de una forma independiente, halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son F; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son Cl; ó R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son Cl, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son F; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son -CH<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son F, y R<sup>6</sup> es Cl. En todavía otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son, de una forma independiente, halo. En otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son F; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son Cl; ó R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son Cl, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son F; ó R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son F, y R<sup>6</sup> es Cl. En otra forma de presentación, a es 1 a 5 y, cada R<sup>1</sup>, es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XX':

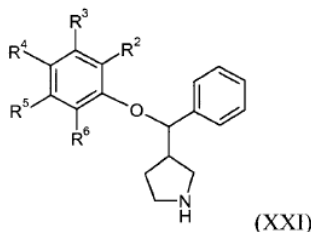


(XX')

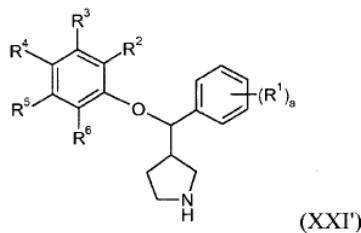
En una forma particular de presentación, R<sup>1</sup> es halo, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -CHO, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son, de una forma independiente, halo. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup>

y R<sup>6</sup> son Cl, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son F; a es 1 y R<sup>1</sup> es 2-Cl, 3-COOH, 3-CHO, 3-C(O)OCH<sub>3</sub>, 3-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-C(O)-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ó 3-C(O)-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; ó a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup>, es F. En todavía otra forma de presentación, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son, de una forma independiente, halo. En otras formas de presentación: R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son Cl, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son F; a es 1 y, R<sup>1</sup> es 2-Cl, ó a es 2, una R<sup>1</sup> es 3-F y, la otra R<sup>1</sup>, es F.

En otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, son porciones no hidrógeno, tal y como se ha definido para la fórmula I. En una forma particular de presentación, a es 0, la cual puede representarse como la fórmula XXI:



En una forma particular de presentación, R<sup>2</sup> es halo, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son, de una forma independiente, halo; y R<sup>4</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. En todavía otras formas de presentación: R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son F, y R<sup>4</sup> es F, Cl, ó -CF<sub>3</sub>; ó R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup> son Cl y, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, son F; ó R<sup>2</sup> es -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> ó -C(O)O- alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son F. En todavía otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son F; ó R<sup>2</sup> es -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son F. En todavía otra forma de presentación, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son F. En otra forma de presentación, a es 1 a 5 y, cada R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido para la fórmula I, la cual puede representarse como la fórmula XXI':



En una forma de presentación, los compuestos de la invención, exhiben una NET pK<sub>i</sub>≥8 (y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub>, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1- 100. Al reportar sobre tales factores de relación, aquí, en este documento, todos los factores, se han redondeado al decimal más próximo. En una forma particular de presentación, dichos compuestos, tienen la fórmula (II)- (XXI) ó (II')- (XXI').

Adicionalmente, además, los compuestos particulares de la fórmula I los cuales son de interés, incluyen a aquéllos compuestos que se presentan en los ejemplos que se facilitan más abajo, a continuación, así como a las sales de éstos farmacéuticamente aceptables.

#### PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la presente invención, pueden sintetizarse a partir de materiales de partida comercialmente disponibles en el mercado, mediante la utilización de los procedimientos generales que se facilitan a continuación, mediante los procedimientos que se presentan en los ejemplos, ó mediante la utilización de otros procedimientos, los cuales son bien conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Si bien los procedimientos que se describen abajo, a continuación, pueden ilustrar una forma particular de presentación de la invención, se entenderá el hecho de que, otras formas de presentación de la invención, pueden prepararse de una forma similar, mediante la utilización de los mismos procedimientos o de procedimientos similares, ó mediante la utilización de otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Se apreciará el hecho de que, allí en donde se proporcionan unas condiciones específicas o preferidas del procedimiento (como, por ejemplo, temperaturas de cristalización, tiempos, factores de relación de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), pueden también utilizarse otras condiciones del proceso, a menos de que se especifique de otro modo. Mientras que, las condiciones óptimas de reacción, variarán, de una forma típica, en dependencia de varios parámetros de reacción, tales como los reactivos, los disolventes, y las cantidades utilizadas, aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden determinar fácilmente las condiciones apropiadas de la reacción, mediante la utilización de procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, además, tal y como resultará evidente para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden ser necesarios o deseables grupos protectores adicionales, para evitar el hecho de que, algunos

grupos funcionales, experimenten reacciones no deseadas. La elección de grupos protectores apropiados, para un grupo funcional particular, así como las condiciones apropiadas para y los reactivos apropiados para la protección y la desprotección de tales tipos de grupos funcionales, son bien conocidos, en el arte especializado de la técnica. En caso deseado, pueden utilizarse grupos protectores distintos de los que se encuentran ilustrados en los procedimientos que se describen aquí, en este procedimiento. Así, por ejemplo, en Greene y Wuts, *Protecting Groups in Organic Syntheses*, Third Edition, - Grupos protectores orgánicos en síntesis orgánicas, Tercera Edición - , Wiley, New York, 1999, y en las referencias citadas en dicha obra, se encuentran descritos numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada o eliminación.

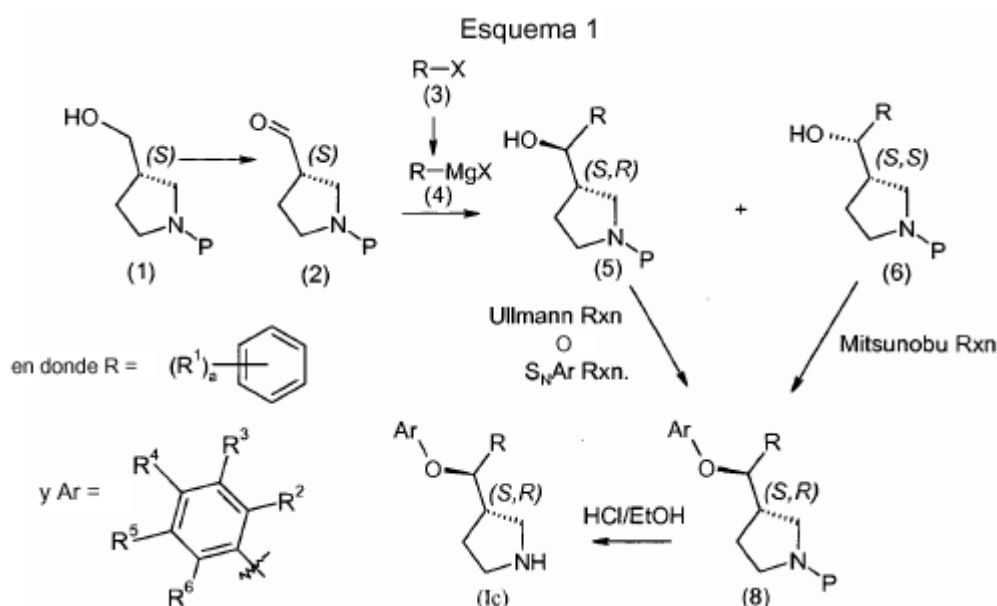
De una forma más particular, en los esquemas que se facilitan abajo, a continuación, P, representa "grupo amino-protector" (o grupo protector de amino), un término utilizado aquí, en este documento, para dar a entender un grupo protector, apropiados para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino. Los ejemplos de grupos amino-protectores, incluyen, aunque no de una forma limitativa, a tert.-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmeioxycarbonilo (Fmoc), formilo, bencilo, y por el estilo. Se utilizan técnicas estándar de desprotección, y reactivos tales como TFA, en DCM ó HCl, en 1,4-dioxano, metanol, ó etanol, para eliminar grupos protectores, cuando éstos se encuentran presentes. Así, por ejemplo, un grupo BOC, puede eliminarse, mediante la utilización de reactivo ácido, tal como el ácido clorhídrico, el ácido trifluoroacético, y por el estilo; mientras que, un grupo Cbz, puede eliminarse, mediante el empleo de condiciones de hidrogenación catalíticas, tales como H<sub>2</sub> (1 atm), Pd/C al 10%, en un disolvente alcohólico.

Los diluyentes o disolvente inertes apropiados, para su uso en estos esquemas, incluyen, a título de ilustración y no limitativo, al tetrahidrofurano (THF), al acetonitrilo, a la *N,N*-dimetilformamida (DMF), al dimetilsulfóxido (DMSO), al tolueno, al diclorometano (DCM), al cloroformo (CHCl<sub>3</sub>), y por el estilo.

Todas las reacciones, se llevan a cabo a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente -78 °C, hasta los 110 °C, por ejemplo, a la temperatura ambiente. Las reacciones, pueden controlarse mediante la utilización de cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y / o LCMS, hasta completarse. Las reacciones, pueden completarse en minutos, éstas pueden durar varias horas, de una forma típica, desde 1 – 2 horas, y hasta 48 horas, ó días, tal como, por ejemplo, hasta 3 – 4 horas. Una vez se ha completado la reacción, el producto resultante de la mezcla o reacción, puede tratarse adicionalmente, con objeto obtener el producto deseado. Así, por ejemplo, el producto resultante de la mezcla o reacción, puede someterse a uno o varios de los siguientes procedimientos: dilución (como, por ejemplo, con NaHCO<sub>3</sub> saturado); secado (como, por ejemplo, sobre MgSO<sub>4</sub> ó Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, o al vacío); filtrado; concentrándose (como, por ejemplo, al vacío); volviéndose a disolver (como, por ejemplo, en solución de ácido acético : H<sub>2</sub>O, en un valor de relación de 1:1); y / o purificación (como, por ejemplo, mediante HPLC preparativa, o mediante HPLC preparativa de fase inversa).

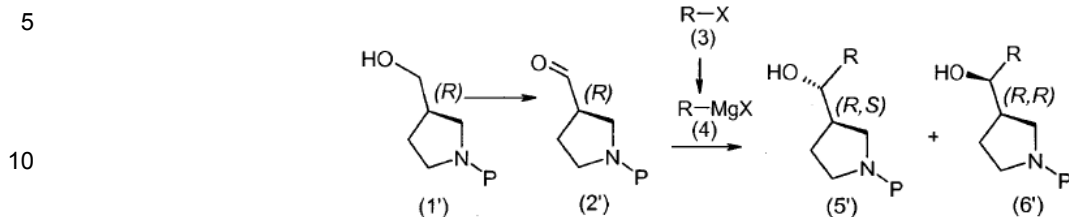
A título de ilustración, los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, pueden prepararse mediante uno o más de los siguientes esquemas.

40

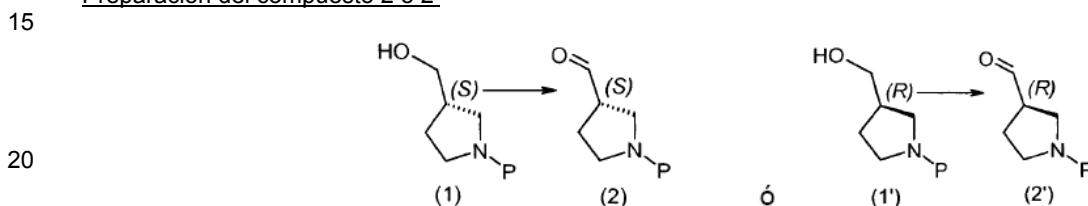


Mientras que, el esquema 1, ilustra la formación del enantiómero (S,R) del compuesto de la fórmula I, el enantiómero

(R,S) del compuesto de la fórmula I, puede realizarse de una forma similar, mediante la utilización del compuesto estereoisómero 1', como material de partida, el cual forma los compuestos de alcohol (R,S) y (R,R), 5' y 6', respectivamente.



#### Preparación del compuesto 2 ó 2'



25

El compuesto 2, puede prepararse mediante 2, 6, 6- tetrametil- 1- piperidiniloxi, oxidación mediatizada por radiales libres (TEMPO) del compuesto 1. El compuesto 1, en donde, P es BOC ó bencilo, se encuentra comercialmente disponible en el mercado. De una forma alternativa, el compuesto 2, puede prepararse mediante la oxidación del compuesto 1, utilizando un agente oxidante, apropiado para convertir un alcohol primario en un aldehído. Los agentes oxidantes representativos, incluyen, por ejemplo, a dimetilsulfóxido, reactivo de Collin, reactivo de Corey, dicromato de piridinio, y por el estilo.

30

El compuesto 2', puede prepararse de una forma similar, mediante la utilización *R*- Boc-3-pirrolidinmetanol, también conocido como éster tert.-butílico del ácido (*R*)-3-hidroxi metilpirrolidin-1-carboxílico, como material de partida compuesto 1'. Así, de este modo, una forma de presentación de la invención, se refiere a la preparación del compuesto 2 ó el compuesto 2', procediendo a hacer reaccionar el compuesto 1 ó el compuesto 1', respectivamente, con hipoclorito sódico, en presencia de TEMPO y bromuro potásico, en agua. Este procedimiento es particularmente de utilidad, mediante la minimización de la cantidad o porcentaje de racemización que pueda acontecer, cuando el alcohol 1 ó 1', se oxida.

#### Preparación del compuesto 4



45

El compuesto 4 es un reactivo de Grignard, y éste sirve para introducir el grupo fenilo insustituido (a=0) o sustituido, en el compuesto 2. El compuesto 4, puede prepararse fácilmente, procediendo a tratar un compuesto 3 (por ejemplo, en donde, X es bromo ó yodo) con metal magnesio. Véase, por ejemplo, Knochel et al. (2003) Angew. Chem., Int. Ed. 42 (36) : 4302- 4320. El compuesto 4, puede también encontrarse comercialmente disponible en el mercado, incluyendo, los ejemplos de éste, al bromuro de fenilmagnesio.

50

De una forma alternativa, pueden utilizarse otros reactivos, para introducir el grupo fenilo, en el compuesto 2 ó 2'. Así, por ejemplo, el compuesto 4, puede reemplazarse con:



60

en el Esquema I. Ambos compuestos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado ó éstos pueden prepararse mediante técnicas que son conocidas en el arte especializado de la técnica.

#### Preparación y Separación se los compuestos 5 y 6

65

La reacción de Grignard entre el compuesto 2 y el compuesto 4, se lleva a cabo, de una forma típica, mediante la

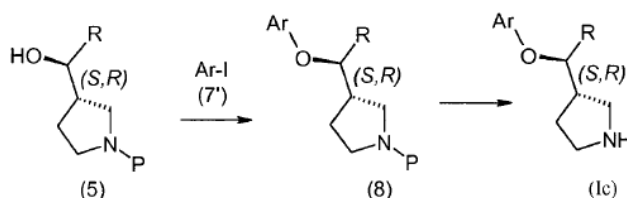


utilización de condiciones de estándar de la reacción de Grignard. Así, por ejemplo, se procede a enfriar el compuesto 2, en un disolvente apropiado, tal como THF, bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$ . El compuesto 4 en un disolvente apropiado, tal como THF, se añade, mediante procedimiento de goteo y se deja que, la solución, se caliente, a la temperatura ambiente, de una forma típica, durante el transcurso de toda la noche. Se procede, a continuación, a interrumpir la reacción, extinguiéndola, por ejemplo, mediante la utilización de  $\text{NH}_4\text{-Cl}$  saturado. La purificación y la separación mediante HPLC de preparación, ó cristalización, proporcionará, a continuación, los compuestos 5 y 6. Los ejemplos de compuestos 5 y 6, incluyen al éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((R)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico y al éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico, respectivamente.

Los compuestos 5 y 6, pueden también prepararse mediante la reducción de la correspondiente cetona (compuesto 11) tal y como se muestra en el Esquema II.

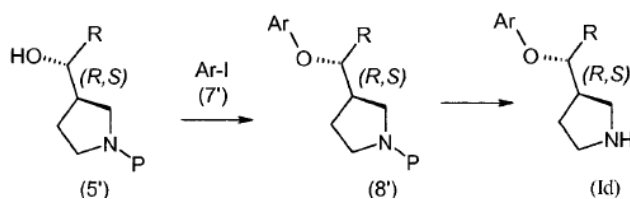
De una forma similar, el compuesto 2' como el material de partida, proporcionará los compuestos 5' y 6'. Los Ejemplos de los compuestos 5' y 6', incluyen al éster tert.-butílico del ácido (R)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico y al éster tert.-butílico del ácido (R)-3-((R)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico, respectivamente.

#### Preparación de Ullmann de compuestos de fórmula I



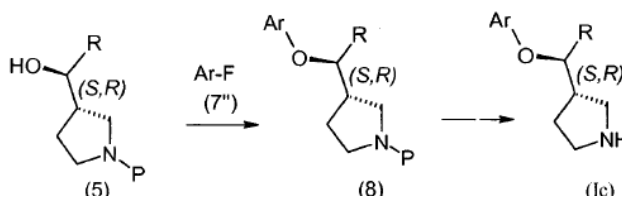
El compuesto de la fórmula 5, puede acoplarse, a continuación, a un yoduro de arilo apropiado (compuesto 7), bajo unas condiciones de reacción de Ullmann, para proporcionar el compuesto 8. La reacción de Ullmann, se lleva a cabo, de una forma típica, en presencia de un catalizador de yoduro de cobre (I) / 10-fenantrolina, y una base, tal como el carbonato de cesio, en un disolvente apropiado, tal como tolueno ó DMF. El recipiente de reacción, se sella y, la mezcla, se calienta, a una temperatura de aproximadamente  $100\text{-}110^{\circ}\text{C}$ , hasta que se haya completado la reacción, de una forma típica, en un transcurso de tiempo de aproximadamente 3 días, proporcionando el compuesto 8, el cual se desprotege a continuación, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I). Esta etapa final, se lleva a cabo bajo condiciones estándar de desprotección, las cuales variarán, en dependencia del grupo protector utilizado. Así, por ejemplo, la eliminación del grupo BOC, puede realizarse mediante la utilización de HCl y etanol.

De una forma similar, el compuesto (R,S) 8', puede formarse, mediante la utilización del compuesto 5':



Los ejemplos del compuesto 5, incluyen al éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((R)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico. Los ejemplos del compuesto 5' incluyen al éster tert.-butílico del ácido (R)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico. Los ejemplos del compuesto 7', incluyen a los 2,4-difluoro-1-yodobenceno, 4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno, y 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

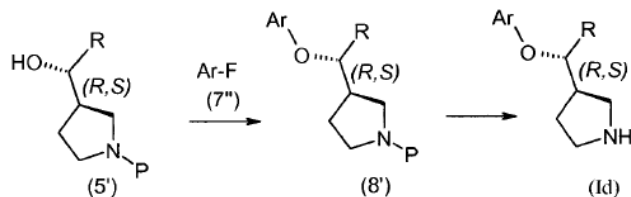
#### Preparación mediante $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , de compuestos de la fórmula I



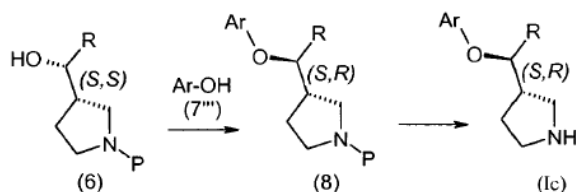
De una forma alternativa, el compuesto 8, puede prepararse procediendo a hacer reaccionar el compuesto 5, con un

fluoruro de arilo apropiado (compuesto 7''), mediante la utilización de una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S<sub>N</sub>Ar)). Así, por ejemplo, se procede a añadir lentamente hidruro sódico, al compuesto 5, el cual se ha disuelto en un disolvente apropiado, tal como DMF. Se procede, a continuación, a añadir un fluoruro de arilo apropiado (compuesto 7'') y, la mezcla, se agita, a una temperatura de 70°C, hasta que se haya completado la reacción, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, proporcionando el compuesto 8, el cual se desprotege, a continuación, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I). Los ejemplos del compuesto 5, incluyen al éster tert.-butilico del ácido (S)-3-((R)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico. Los ejemplos del compuesto 7'' incluyen a los 1-fluoro-2-metanosulfonilbenzono, 1-fluoro-3-nitrobenzono, 1-(2-fluorofenil)etanona, 2-cloro-1,3-difluorobenceno, y éster metílico del ácido 2-fluorobenzóico.

De una forma similar, puede formarse el compuesto (R,S) 8', mediante la utilización de compuesto 5':

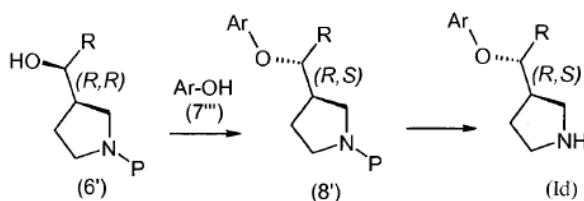


Preparación de Mitsunobu de compuestos de la fórmula I



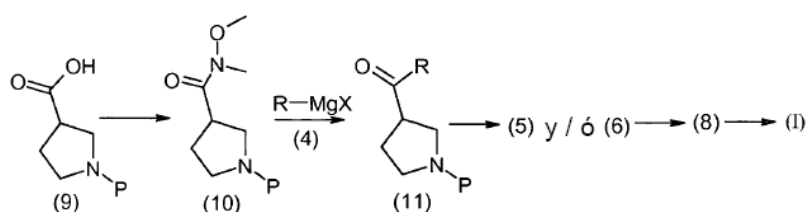
El compuesto 6, puede también convertirse en el compuesto 8, mediante la utilización de la reacción de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu y Yamada (1967) M. Bull. Chem. Soc. JPN. 40: 2380-2382). Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, mediante la utilización de condiciones de acoplamiento estándar de Mitsunobu, utilizando un sistema redox, que contiene un azodicarboxilato, como el azodicarboxilato de dietilo ó el azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y un catalizador de fosfina, tal como la como trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>). Así, por ejemplo, el compuesto 6, se combina con un fenol apropiado (compuesto 7'''), y PPh<sub>3</sub>, en un disolvente apropiado, tal como THF. Mientras que, la mezcla, se sonifica (es decir, se trata con ultrasonidos), se procede a añadir DIAD, proporcionando el compuesto 8, el cual se desprotege, a continuación, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I). De una forma típica, se utilizan cantidades aproximadamente equimolares de PPh<sub>3</sub> y DIAD. Los ejemplos del compuesto 6 incluyen al éster tert.-butilico del ácido (S)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico. Los ejemplos del compuesto 7''', incluyen a los 2-cloro-6-fluoro-3-metilfenol, 2-cloro-3,5-difluorofenol, 2-cloro-3,6-difluorofenol, 2,6-dicloro-3,5-difluorofenol, y 2,4,6-trifluorofenol, los cuales se encuentran comercialmente disponibles en el mercado.

De una forma similar, el compuesto (R,S) 8' puede formarse mediante la utilización del compuesto



Los ejemplos del compuesto 6' incluye al éster tert.-butilico del ácido (R)-3-((R)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico.

Esquema II



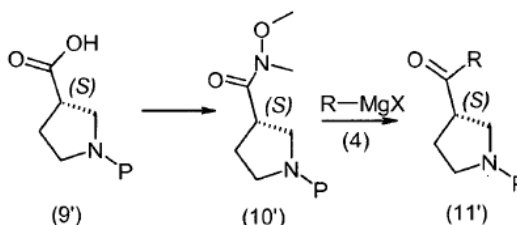
Tal y como se muestra en Esquema II, se procede, en primer lugar, a convertir el compuesto 9, en la correspondiente amida de Weinreb, la cual se hace reaccionar, a continuación, con un reactivo de Grignard, para formar el compuesto 11. La primera reacción, puede llevarse a cabo mediante la utilización de, bien ya sea un material de partida 9, bien ya sea racémico, o bien ya sea quiral, 9. Puesto que, las reacciones subsiguientes, no afectan, de una forma típica, a la estereoquímica de este centro quiral, puede seleccionarse la estereoquímica deseada, en este centro quiral, para intermediarios y productos posteriores, mediante la propia elección del material de partida 9.

#### 10 Preparación del compuesto 11

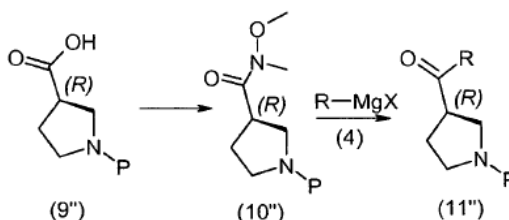
La amida de Weinreb, 10, se sintetiza, de una forma típica, mediante la utilización de condiciones de reacción del tipo estándar, a partir del correspondiente ácido carboxílico, compuesto 9. Así, por ejemplo, el compuesto 9 (mezcla de los enantiómeros (R) y (S)), apropiados reactivos de acoplamiento (como, por ejemplo, HOBt y HCTU), y N,O-dimetilhidroxilamina·HCl, se combinan con un disolvente apropiado, tal como DMF. La mezcla, se enfría, de una forma típica, a una temperatura de 0°C, mediante la utilización de un baño de hielo, seguido de la lenta adición de una base, al como DIPEA. Se deja, a continuación, que la mezcla se caliente a la temperatura ambiente, y se agita, hasta que se haya completado la reacción (de una forma típica, en un transcurso de tiempo de aproximadamente 15 horas), para proporcionar una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto 10.

Se procede, a continuación, a hacer reaccionar el compuesto 10, con un reactivo de Grignard, 4, para proporcionar el compuesto 11. Así, por ejemplo, se procede a enfriar un compuesto 10, en un disolvente apropiado, tal como THF bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de -100°C. Después, el compuesto 4, en un disolvente apropiado tal como THF, se añade, mediante procedimiento de goteo y, la solución, se deja calentar a la temperatura ambiente, de una forma típica, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 2 horas. Después de proceder a enfriar en un baño de hielo, se interrumpe la reacción, extinguiéndola, por ejemplo, mediante la lenta adición de agua. La purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), proporcionará, a continuación, el compuesto 11, el cual es una mezcla de los enantiómeros (R) y (S). Los ejemplos del material de partida consistentes en el compuesto 9, incluyen al éster tert.-butilico del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico.

El compuesto (S) 11', puede prepararse de una forma similar, como la mezcla, pero mediante la utilización de (3S)-Boc-β-prolina-OH, también conocida como éster 1-tert.-butilico del ácido (S)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico, como el material de partida compuesto 9':



El compuesto (R) 11'', puede prepararse de una forma similar, pero mediante la utilización de (R)-N-Boc-β-prolina-OH, también conocida como éster 1-tert.-butilico del ácido (R)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico, como el material de partida compuesto 9'':



#### Preparación del compuesto 5 y del compuesto 6

Puede prepararse una mezcla del compuesto 5 (S,R) y el compuesto 6 (S,S), a partir del compuesto 11'. Se procede a combinar el compuesto 11', en un disolvente apropiado, tal como el metanol (de una forma típica, a una temperatura de 0°C), con un agente reductor, tal como el borohidrato sódico. Se deja que la mezcla se caliente a la temperatura ambiente, y se agita, hasta que la reacción se haya completado (de una forma típica, en un transcurso de tiempo de aproximadamente 1 hora). La mezcla resultante de los compuestos 5 (S,R) y 6 (S,S), puede purificarse mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea). De una forma similar, puede prepararse una mezcla de

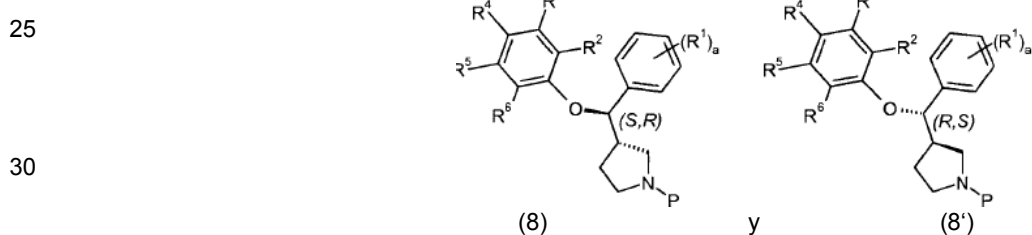
los compuestos enantiómeros 5' (R,S) y 6' (R,R), a partir del compuesto (R), 11".

De una forma alternativa, el compuesto 11, puede reducirse, mediante la utilización de condiciones asimétricas, para preparar una mezcla de los compuestos 5 (S,R) y 6 (R,R), la cual puede separarse mediante cromatografía de fase inversa, en sílice, para proporcionar los compuestos 5 y 6, enantioméricamente puros. La reducción asimétrica de la cetona, puede llevarse a cabo mediante la utilización de reactivos quirales apropiados, tales como el catalizador de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), hidrogenación asimétrica ó hidrogenación de transferencia isométrica, con un ligando quiral apropiado. Véase, por ejemplo, Corey et al. (1988) J. Org. Chem. 53:2861 – 2863.

De una forma similar, el compuesto 5 (S,R) individual, o el compuesto 6 (S,S) individual, pueden sintetizarse, a partir del compuesto (S) 11', y una reducción asimétrica, mediante la utilización de reactivos quirales apropiados. Del mismo modo, el compuesto 5' (R,S) individual, o el compuesto 6' (R,R) individual, puede sintetizarse a partir del compuesto (R) 11" y una reducción asimétrica, mediante la utilización de reactivos quirales apropiados.

En caso deseado, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, procediendo a poner en contacto la forma de ácido libre o de ácido libre, a partir del compuesto de la fórmula I, con una base o ácido farmacéuticamente aceptable.

Se cree que, algunos de los intermediarios descritos aquí, en este documento, son nuevos y, correspondientemente en concordancia, tales tipos de compuestos, se proporcionan como aspectos adicionales de la invención, incluyendo, por ejemplo, a los compuestos 8 y 8':



en donde, P, representa un grupo amino-protector, de una forma particular, el tert.-butoxicarbonilo (BOC). En una forma de presentación de la presente invención, los compuestos de la invención, pueden prepararse procediendo a desproteger un compuesto de la fórmula



en donde, P, representa un grupo amino-protector, para proporcionar un compuesto de la fórmula I, ó una sal de éste. En una forma particular de presentación, tales tipos de compuestos no protegidos, tienen la fórmula de los compuestos 8 ó 8'.

Detalles adicionales a las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención, o intermediarios de éstos, se describen en los ejemplos que se facilitan aquí, en este documento.

#### UTILIDAD

Los compuestos de la invención, poseen actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y norepinefrina y, en una forma de presentación, en potencias nanomolares. Así, de este modo, estos compuestos, tienen una utilidad terapéutica como inhibidores combinados de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRIs). En una forma de presentación, los compuestos de la invención, son equipotenciales en ambas dianas, a saber, éstos poseen actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina, y actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina, las cuales son aproximadamente iguales.

65

La constante de inhibición ( $K_i$ ) de un compuesto, es la concentración de ligando competente, en un ensayo de competencia, el cual ocuparía un porcentaje del 50% de los transportadores, si no se encontraran presentes radioligandos. Los valores de  $K_i$ , pueden determinarse a partir de estudios de unión de competencia de radioligandos, con  $^3\text{H}$ -nisoxetina (para el transportador de norepinefrina, NET), y  $^3\text{H}$ -citalopram (para el transportador de serotonina, SERT), según se describe en el ensayo 1. Estos valores de  $K_i$ , se derivan de los valores de  $\text{IC}_{50}$ , en el ensayo de unión, utilizando la ecuación de Cheng- Prusoff y el valor de  $K_d$  del radioligando (Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22 (23) : 3099- 3108). Los valores funcionales de  $\text{IC}_{50}$ , pueden determinarse en los ensayos funcionales de inhibición de la recaptación, descritos en el ensayo 2. Estos valores de  $\text{IC}_{50}$ , pueden convertirse en los valores de  $K_i$ , mediante la utilización de la ecuación de Cheng-Prusoff, y el valor de  $K_m$  del transmisor, para el transportador. Se tomará no obstante debida nota, en cuanto al hecho de que, las condiciones del ensayo de recaptación que se encuentran descritas en el ensayo 2, son tales que, los valores de  $\text{IC}_{50}$ , se encuentran muy cercanos a los valores de  $K_i$ , y es deseable el recurrir a una conversión matemática, puesto que la concentración de neurotransmisor (5-HT ó NE), utilizada en este ensayo, se encuentra bien por debajo de su valor de  $K_m$ , para el respectivo transportador.

Una medición de la afinidad de un compuesto para el SERT ó el NET, es la constante inhibitoria ( $\text{pK}_i$ ), para unirse al transportador. EL valor  $\text{pK}_i$ , es el logaritmo negativo de base 10, de valor de  $K_i$ . Los compuestos de la invención que son de un interés particular, son aquéllos que tienen un  $\text{pK}_i$  al SERT, mayor o igual a 7,5. Los compuestos de la invención de particular interés, incluyen, también, a aquéllos que tienen una  $\text{pK}_i$  al NET, mayor o igual a 7,0. En otra forma de presentación, los compuestos de interés, tienen una  $\text{pK}_i$  al NET, mayor o igual a 8,0, y en todavía otra forma de presentación, los compuestos de interés, tienen una  $\text{pK}_i$  al NET, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 8,0, a 9,0. En una forma de presentación, los compuestos de interés, tienen una  $\text{pK}_i$  al SERT y al NET, correspondiente a un valor mayor o igual a 7,5. En otra forma de presentación, los compuestos de interés, tienen una  $\text{pK}_i$  al SERT y al NET, mayor o igual a 8,0. Dichos valores, pueden determinarse mediante técnicas que son bien conocidas por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, así, como mediante los ensayos descritos aquí, en este documento.

En una forma de presentación, los compuestos de la invención, inhiben a NET  $\text{pK}_i$  (constante de inhibición al NET)  $\geq 8$  y a un valor de relación de SERT  $K_i$  / NET  $K_i$  comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0,1 hasta 100; y en otras formas de presentación, éstos exhiben a un valor de relación de SERT  $K_i$  / NET  $K_i$ , comprendido dentro de unos márgenes que desde 0,3 hasta 100, desde 0,3 hasta 10, ó desde 0,1 hasta 30. En una forma de presentación, los compuestos de la invención, inhiben a NET  $\text{pK}_i \geq 9$  y a un valor de relación de SERT  $K_i$  / NET  $K_i$  comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0,1 hasta 100; y en otras formas de presentación, éstos exhiben a un valor de relación de SERT  $K_i$  / NET  $K_i$ , comprendido dentro de unos márgenes que desde 0,3 hasta 100, desde 0,3 hasta 10, ó desde 0,1 hasta 30.

Otra medición de la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina, es el valor de  $\text{pIC}_{50}$ . En una forma de presentación, los compuestos de un interés, son aquéllos que tienen un valor de  $\text{pIC}_{50}$  de inhibición de la recaptación de serotonina, mayor o igual a 7,5. Los compuestos de la invención que son de un interés particular, incluyen, también, a aquéllos que tienen un valor de  $\text{pIC}_{50}$  de inhibición de la recaptación de norepinefrina, mayor o igual a 7,0. En otra forma de presentación, los compuestos de la invención, tienen un valor de  $\text{pIC}_{50}$  de inhibición de la recaptación de norepinefrina, mayor o igual a 8,0 y, en todavía otra forma de presentación, los compuestos de la invención, tienen un valor de  $\text{pIC}_{50}$  de inhibición de la recaptación de norepinefrina, comprendido dentro de unos márgenes que van desde 8,0 hasta 9,0. En otra forma de presentación, los compuestos de la invención, tienen un valor de  $\text{pIC}_{50}$  de inhibición de la recaptación de serotonina, y un valor de  $\text{pIC}_{50}$  de inhibición de la recaptación de norepinefrina, mayor o igual a 7,5. En otra forma de presentación, los compuestos de la invención, tienen un valor de  $\text{pIC}_{50}$  de inhibición de la recaptación de serotonina, y un valor de  $\text{pIC}_{50}$  de inhibición de la recaptación de norepinefrina, mayor o igual a 8,0. En una forma particular de presentación, los compuestos de la invención, tienen unos valores de  $\text{pIC}_{50}$ , equilibrados.

En otra forma de presentación, los compuestos de la invención, son selectivos, para la inhibición de SERT y NET, por encima del transportador de dopamina (DAT). Así, por ejemplo, los compuestos de la presente invención que son de un interés particular, son aquéllos que exhiben una afinidad de unión para el SERT y el NET, la cual es por lo menos 5 veces mayor que la afinidad de unión para el DAT, ó el cual es por lo menos 10 veces mayor que para el DAT, o por lo menos 20 ó 30 veces mayor que para el DAT. En otra forma de presentación, los compuestos de la invención, no exhiben una inhibición significativa para el DAT. En todavía otra forma de presentación, los compuestos, exhiben menos de un 50% de inhibición de la actividad DAT, cuando se miden a una concentración de 794 nM. Bajo las condiciones de ensayo utilizadas, un compuesto que exhibe una inhibición  $\geq 50\%$ , tendría un valor estimado de  $\text{pK}_i$ , al DAT, de  $\geq 6,1$ .

En todavía otra forma de presentación, los compuestos de la invención, poseen actividad inhibitoria de la recaptación de dopamina, sí, como actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina. Así, por ejemplo, en esta forma de presentación, los compuestos que son de un interés particular, son aquéllos que exhiben un valor de  $\text{pK}_i$ , al SERT y al NET, mayor o igual a 8,0, y un valor de  $\text{pK}_i$  al DAT, mayor o igual a 7,0.

Se tomará debida nota, en cuanto al hecho de que, en algunos casos, los compuestos de la presente invención, pueden poseer, bien ya sea una débil actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina, o bien ya sea una débil actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina. En estos casos, aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán el hecho de que, tales tipos de compuestos, tienen todavía una utilidad, bien ya sea como inhibidor primario del NET o bien ya sea como inhibidor primario del SERT, respectivamente, o tendrán utilidad como herramientas de investigación.

Los ensayos ejemplares para determinar la actividad inhibitoria de serotonina y / o norepinefrina, de los compuestos de la invención, incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, a ensayos que miden la unión del SERT y del NET, como por ejemplo, según se describe en el ensayo 1. Adicionalmente, además, es de utilidad el entender el nivel de unión y captación del DAT, en un ensayo, tal y como se encuentra descrito en el ensayo 1. Los ensayos secundarios de utilidad, incluyen a los ensayos de captación del neurotransmisor, para medir la inhibición de competición de la captación de serotonina y norepinefrina, en células que expresan el transportador recombinante respectivo, humano o de la rata hSERT, hNET, ó hDAT), según se describe en el ensayo 2, y a los ensayos de unión de radioligandos y captación de neurotransmisores, ex vivo, los cuales se utilizan para determinar la ocupación, in vivo, de SERT, NET y DAT, en tejido, tal y como se describe en el ensayo 3. Otros ensayos que son de utilidad para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de ensayo, incluyen a aquéllos que se encuentran listados en el ensayo 4. los ensayos in vivo ejemplares, incluyen al test de ensayo de la pata, con formalina, descrito en el ensayo 5, el cual facilita una predicción fiable de la eficacia clínica para el tratamiento del dolor neuropático, y el modelo de la ligadura del nervio espinal, descrito en el ensayo 6. Los ensayos mencionados anteriormente, arriba, son de utilidad para determinar la utilidad terapéutica, por ejemplo, la actividad de alivio o liberación del dolor terapéutico, de los compuestos de la invención. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención, pueden demostrarse, mediante la utilización de varios ensayos in vitro y in vivo, los cuales son bien conocidos, en el arte especializado de la técnica.

Se espera que, los compuestos de la presente invención, sean de utilidad para el tratamiento y / o prevención de condiciones médica, en las cuales se encuentra implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, de una forma particular, aquéllas condiciones mediatizadas por la inhibición de la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina, o que sean receptivas a la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Así, de este modo, se espera que, los pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que se esté tratando mediante la inhibición de transportador de serotonina y / norepinefrina, pueden tratarse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina de la invención. Tales tipos de condiciones médicas, incluyen, a título de ejemplo, a los desórdenes o trastornos del dolor, tal como un dolor neuropático o un dolor crónico, desórdenes o trastornos depresivos, tales como una depresión mayor, desórdenes o trastornos afectivos, tales como un trastorno de la ansiedad, un desorden o trastorno de hiperactividad con déficit de atención, desórdenes o trastornos cognitivos, tales como la demencia, e incontinencia urinaria por estrés.

La cantidad de agente activo administrado por dosis de la cantidad administrada por día, puede predeterminarse, o ésta puede determinarse, en base a un paciente individual, teniendo en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad de la condición del paciente, la edad, el peso, y el estado de salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía o ruta de administración, las consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles de toxicología del agente activo, y cualesquiera de los agentes secundarios que se estén administrando, y por el estilo. El tratamiento de un paciente que esté sufriendo una enfermedad o condición médica (tal como la el dolor neuropático), puede empezar con una dosificación predeterminada o una determinada dosificación, a prescribir por parte del médico que trata al paciente, y éste continuará durante un transcurso de tiempo necesario para prevenir, mejorar suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes que estén experimentando tal tipo de tratamiento, se controlarán, de una forma típica, en una base de rutina, para determinar la efectividad de la terapia. Así, por ejemplo, al tratar el dolor neuropático, una medición de la efectividad del tratamiento, puede involucrar la valoración de la calidad de vida del paciente, como, por ejemplo, mejoras en los modelos patrón del sueño, rendimiento en el trabajo, capacidad para ejercer y ser ambulatorio, etc., en el paciente. Pueden también utilizarse escalas de dolor, operando en una base puntual, con objeto de evaluar el nivel de dolor del paciente. Los indicadores para las otras enfermedades y condiciones descritas aquí, en este documento, se conocen bien, y se encuentran fácilmente disponibles para el médico tratante. El control continuo, por parte del médico, asegurará el hecho de que, la cantidad óptima del agente activo, se administre a cualesquiera tiempos dados, así como también, facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de un valor particular, cuando se estén también administrando agentes secundarios, ya que su selección, su dosificación, y la duración de la terapia, pueden también requerir un ajuste. Así, de este modo, el régimen de tratamiento y el de dosificación, puede ajustarse durante el transcurso de la terapia, de tal forma que se administre la mínima cantidad de agente activo que exhiba la efectividad deseada y, adicionalmente, además, que la administración, se continúe únicamente durante el transcurso de tiempo que sea necesario, para tratar de una forma satisfactoria la enfermedad o condición médica.

Trastornos del dolor

Los SNRIs (inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina), han mostrado tener un efecto beneficioso sobre el dolor, tal como la neuropatía dolorosa de la diabetes (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). Así, de este modo, una forma de presentación de la invención, se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno o desorden del dolor, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. De una forma típica, la cantidad terapéuticamente efectiva, será una cantidad que sea suficiente, para el dolor. Los trastornos o desórdenes del dolor que son ejemplares, incluyen, a título de ilustración, al dolor agudo, el dolor persistente, el dolor crónico, el dolor inflamatorio y el dolor neuropático. De una forma más específica, éstos incluyen al dolor asociado o provocado por: la artritis, el dolor de espalda, incluyendo al dolor crónico de la parte baja de la espalda (lumbago); cáncer , incluyendo el dolor relacionado con los tumores (como por ejemplo, dolor de huesos, jaqueca, dolor facial, o dolor visceral), y el dolor asociado con la terapia del cáncer (como, por ejemplo, el síndrome post-quimioterapia, el dolor post-quirúrgico crónico, y el síndrome post-radiación), el síndrome del túnel carpiano, la fibromialgia; jaquecas, incluyendo las jaquecas de tensión crónicas; la inflamación asociada con la polimialgia, artritis reumatoidea, y osteoartritis; migraña; dolor neuropático, incluyendo al síndrome del dolor regional complejo; dolor general; dolor post-operatorio; dolor de hombros; síndromes del dolor central, incluyendo al dolor post-apoplejía, y dolor asociado con las lesiones en la médula espinal, y esclerosis múltiple; el dolor fantasma de extremidades; dolor asociado con la enfermedad de Parkinson; y dolor visceral (como, por ejemplo, síndrome del intestino irritable). Es de un interés particular, el tratamiento del dolor neuropático, el cual incluye la neuropatía periférica diabética (DPN), neuropatía asociada con el HIV, neuralgia post-hepática (PHN), y neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Cuando se utiliza para tratar los desórdenes o trastornos del dolor, tal como el dolor neuropático, los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo a los anticonvulsivos, los antidepresivos, los relajantes musculares, los NSAIDs, los agonistas opioides, los inhibitorios selectivos de la recaptación de serotonina; bloqueantes del canal de sodio, y simpatolíticos. Los compuestos ejemplares que se encuentran comprendidos dentro de estas clases, se encuentran descritos aquí, en este documento.

#### Trastornos depresivos

Otra forma de presentación de la invención, se refiere a un procedimiento para tratar un desorden o trastorno depresivo, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. De una forma típica, la cantidad terapéuticamente efectiva, será una cantidad que sea suficiente, para aliviar la depresión, y para proporcionar un sentido general de bienestar. Los ejemplos de trastornos o desórdenes depresivos, incluyen, a título de ilustración, y no limitativo: a la depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, maltrato infantil, infertilidad, enfermedad de Parkinson, infección por infarto de miocardio, y psicosis; distimia, síndrome de la persona mayor irritable o gruñona (menopausia masculina); depresión inducida, depresión mayor; depresión pediátrica; depresión post-menopausia; depresión post-parto; depresión recurrente; depresión de episodios individuales, y depresión sintomática subsindromal. Es de un interés particular, el tratamiento de la depresión mayor. Cuando se utilizan para tratar trastornos depresivos, los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo a los antidepresivos y los inhibidores de duales de la recaptación de serotonina – norepinefrina. Los compuestos ejemplares que se encuentran comprendidos dentro de estas clases, se encuentran descritos aquí, en este documento.

#### Trastornos afectivos

Otra forma de presentación de la invención, se refiere a un procedimiento para tratar un desorden o trastorno afectivo, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Los ejemplos de trastornos o desórdenes afectivos, incluyen, a título de ilustración, y no limitativo, a los trastornos de ansiedad, tal como un trastorno general de la ansiedad; trastorno de la personalidad evasiva; trastornos de la alimentación, tales como la anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y obesidad; trastorno compulsivo obsesivo; trastorno del pánico; trastornos de la personalidad, tales como el trastorno de la personalidad evasiva, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD); síndrome de estrés post-traumático; fobias, tales como la agorafobia; así como las fobias simples y otras fobias específicas, y la fobia social; síndrome post-menstrual; trastornos psicóticos, tales como la esquizofrenia y la manía; trastorno afectivo estacional; disfunción sexual, incluyendo a la eyaculación prematura, impotencia masculina, y disfunción sexual femenina, tal como el trastorno en los hombres, el trastorno de la excitación femenina, el trastorno de la ansiedad social; y los trastornos de abuso de sustancias; incluyendo a las dependencias químicas, tales como las adiciones al alcohol, a la benzodiazepinas, a la cocaína, a la heroína, a la nicotina, y el fenobarbital, así como a los síndromes de abstinencia que pueden aparecer a raíz de estas dependencias. Cuando se utilizan para tratar los desórdenes o trastornos afectivos, los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo a los antidepresivos. Los compuestos ejemplares que se encuentran comprendidos dentro de estas clases, se encuentran descritos aquí, en este documento.

La atomoxetina, la cual es 10 veces más selectiva al NET, está aprobada, para la terapia contra el déficit de hiperactividad con déficit de atención (ADHS) y, los estudios clínicos realizados, han mostrado el hecho de que, el inhibidor SNRI (inhibidor combinado de la recaptación de serotonina y norepinefrina), consistente en la venlafaxina, puede también tener un efecto beneficioso en el tratamiento del ADHD (Mukaddes et al. (2002) Eur. Neuropsychopham. 12 (Suplemento 3) : 421). Así, de este modo, se espera, también, el hecho de que, los compuestos de la presente invención, sean de utilidad en los procedimientos para tratar el síndrome de hiperactividad con déficit con atención, procediendo a administrar, a un paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Cuando se utiliza para tratar la depresión, los compuestos de la invención, pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo a los antidepresivos. Los compuestos ejemplares que se encuentran comprendidos dentro de estas clases, se encuentran descritos aquí, en este documento.

#### Trastornos cognitivos

Otra forma de presentación de la invención, se refiere a un procedimiento para tratar un desorden o trastorno cognitivo, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Los desórdenes o trastornos cognitivos ejemplares, incluyen, a título de ilustración pero no limitativo a: la demencia, la cual incluye a la demencia degenerativa (como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la corea de Huntington (enfermedad de Huntington), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y la demencia senil), demencia vascular (como, por ejemplo, la demencia multiinfarto y la demencia asociada con las lesiones que ocupan el espacio intracraneal, el trauma, las infecciones y condiciones relacionadas (incluyendo la infección por VHS), el metabolismo, las toxinas, la anoxia y la deficiencia de vitaminas; y el deterioro cognitivo crónico, asociado con el envejecimiento, tal como el deterioro de la memoria asociado con la edad, el trastorno amnésico y la disminución cognitiva asociada con la edad. Cuando se utilizan para tratar los desórdenes o trastornos cognitivos, los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo a los agentes anti-Alzheimer y los agentes anti-Parkinson. Los compuestos ejemplares que se encuentran comprendidos dentro de estas clases, se encuentran descritos aquí, en este documento.

#### Otros trastornos

Los SNRIs, han mostrado, también, que son efectivos en el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés (Dmochowski (2003) Journal of Urology 170(4): 1259-1263). Así, de este modo, otra forma de presentación de la presente invención, se refiere a un procedimiento para tratar la incontinencia urinaria por estrés, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Cuando se utiliza para tratar la incontinencia urinaria, los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo a los anticonvulsivos. Los compuestos ejemplares que se encuentran dentro de estas clases de compuestos, se encuentran descritos aquí, en este documento.

La duloxetina, un SNRI, está experimentando ensayos clínicos, para evaluar su eficacia para tratar el síndrome de fatiga crónica, y mostrado, recientemente, ser efectivo en el tratamiento de la fibromialgia (Russell et al (2008) Pain 136 (3) : 432- 444). Se espera también que, los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir el SERT y el NET, tengan esta utilidad y, otra forma de presentación de la invención, se refiere a un procedimiento para tratar el síndrome de fatiga crónica, procedimiento éste, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

La sibutramina, un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y la dopamina, ha mostrado ser de utilidad, en el tratamiento de la obesidad (Wirth et al. (2001) JAMA 286 (11) : 1331- 1339). Se espera, también, el hecho de que, los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir el NET, tengan esta utilidad y, otra forma de presentación de la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar la obesidad, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

La desvenlafaxina, un SNRI, ha mostrado aliviar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia (Deecher et al. (2007) Endocrinology 148 (3) : 1376- 1383). Se espera también que, los compuestos de la presente invención, debido su capacidad para inhibir el SERT y el NET, tengan esta utilidad, y otra forma de presentación de la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

#### HERRAMIENTAS DE INVESTIGACIÓN

Puesto que, los compuestos de la invención, poseen ambas actividades, la actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina, y la actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina, dichos compuestos, son también de utilidad como herramientas de investigación, para investigar o estudiar los sistemas biológicos o muestras que



tengan transportadores de serotonina o norepinefrina. Cualquier sistema biológico apropiado, o muestra biológica apropiada, que tengan transportadores de serotonina o norepinefrina, pueden emplearse en dichos estudios, los cuales pueden conducirse bien ya in vitro o bien ya sea in vivo. Los sistemas biológicos representativos o muestras apropiadas para dichos estudios, incluyen, pero no de una forma representativa en cuanto a éstos, a las células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como las ratas, los conejillos de indias, los conejos, los perros, los cerdos, los humanos, y así, sucesivamente), y por el estilo, siendo los mamíferos de un interés particular. En una forma particular de presentación de la presente invención, se inhibe la recaptación de serotonina, en un mamífero, mediante la administración de una cantidad inhibitoria de la recaptación de serotonina, de un compuesto de la invención. En otra forma de presentación de la presente invención, se inhibe la recaptación de norepinefrina, en un mamífero, mediante la administración de una cantidad inhibitoria de la recaptación de de norepinefrina, de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención, pueden también utilizarse como herramientas de investigación, procediendo a realizar ensayos biológicos, mediante la utilización de dichos compuestos.

15 Cuando se utilizan como herramienta de investigación, de una forma típica, se procede a poner en contacto un sistema o muestra biológicos que comprenden un transportador de serotonina y / o un transportador de norepinefrina, con un cantidad inhibitoria de la recaptación de serotonina, o una cantidad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina, con un compuesto de la invención. Después de que el sistema o muestra biológicos se hayan expuesto al compuesto, se determinan los efectos de la inhibición de la recaptación de serotonina y / o de la recaptación de norepinefrina, mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales. La exposición, abarca el proceder a poner en contacto células o tejidos, con el compuesto, administrando el compuesto a un mamífero, como por ejemplo, por vía i.p. ó i.v. etc. Esta etapa de determinación, puede involucrar medir una respuesta, es decir, un análisis cuantitativo, o puede involucrar el llevar a cabo una observación, es decir, un análisis cualitativo. La medición de una respuesta, involucra, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto, en el sistema o muestras biológicos, mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales, tales como los ensayos de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina. Los resultados de los ensayos, pueden utilizarse para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesario para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad o porcentaje de inhibición de recaptación de serotonina y una cantidad o porcentaje de inhibición de la recaptación de norepinefrina.

Adicionalmente, además, el compuesto de la invención, puede utilizarse como herramienta de investigación, para evaluar otros compuestos químicos, y así, de este modo, éstos son también de utilidad en ensayos de rastreo, para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tengan ambas actividades, actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina, y actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina. Así, de este modo, el compuesto de la invención, se utiliza como un patrón estándar, en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con el compuesto de ensayo y con los compuestos de la invención, para identificar aquéllos compuestos de ensayo, que tengan una actividad igual o superior de inhibición de la recaptación, en caso de que haya alguno que la tenga. Así, por ejemplo, los datos de recaptación para un compuesto de ensayo, o para un grupo de compuestos de ensayo, se comparan con los datos de recaptación, para el compuesto de la invención, para identificar aquéllos compuestos de ensayo que tengan las propiedades deseadas, como por ejemplo, los compuestos de ensayo que tengan una actividad inhibitoria de la recaptación, igual o superior a un compuesto de la invención, en caso de que haya alguno. Este aspecto de la invención, incluye, como formas separadas de presentación, a ambos, los datos de generación de comparación (mediante la utilización de ensayos apropiados) y el análisis de los datos de ensayo, para identificar los compuestos de ensayo de interés. Así, de este modo, un compuesto de ensayo, puede evaluarse, en un ensayo biológico, mediante un procedimiento que comprenda (a) realizar el ensayo biológico, con un compuesto de ensayo, para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) conducir el ensayo biológico, con un compuesto de la invención, para proporcionar un segundo valor de ensayo; en donde, la etapa (a), se lleva a cabo, bien ya se antes, bien ya sea después, o bien ya sea simultáneamente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a), con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos biológicos, incluyen a los ensayos de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

#### COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención, de una forma típica, se administran, a un paciente, en forma de una composición o formulación farmacéutica. Tales tipos de composiciones farmacéuticas, pueden administrarse, al paciente, mediante cualquier ruta o vía aceptable de administración, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las formas de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalatoria, tópica (incluyendo la vía transdérmica), ocular y parenteral. Adicionalmente, además, los compuestos de la invención, pueden administrarse, por ejemplo, oralmente, en múltiples dosis por día (como, por ejemplo, dos, tres, o cuatro veces al día), en una dosis diaria individual, en una dosis de dos veces diarias, en una dosis semanal individual y, así, sucesivamente. Se entenderá el hecho, cualquier forma de los compuestos de la invención (a saber, base libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato etc.) que sea apropiada para una forma particular de administración, podrá utilizarse, en las composiciones farmacéuticas que se discuten aquí, en este documento.

Correspondientemente en concordancia, en una forma de presentación, la invención, se refiere a composiciones

farmacéuticas, las cuales comprenden un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas, pueden también contener otros agentes terapéuticos y / o agentes de formulación, en caso deseado. Cuando se discuten composiciones farmacéuticas, al "compuesto de la invención", se le puede también hacer referencia, en este documento, como el "agente activo", con objeto de distinguirlo con respecto a otros componentes de la formulación, tales como el consistente en el portador o soporte. Así, de este modo, se entenderá el hecho de que, el término "agente activo", incluye a los compuestos de la fórmula I, así como a sales y solvatos de este compuesto, que sean farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, contienen, de una forma típica, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán, no obstante, el hecho de que, una composición farmacéutica, puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, composiciones a granel, o menos una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, dosis unitarias individuales, designadas para la administración múltiple, para lograr una cantidad terapéuticamente efectiva. De una forma típica, la composición, contendrá una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,01 hasta aproximadamente un 95%, en peso, del agente activo; incluyendo una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,01% hasta aproximadamente un 30%, en peso, del agente activo, tal como una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 10%, en peso, del agente activo, dependiendo, la cantidad real, de la formulación en sí misma, de la vía o ruta de administración, de la frecuencia de dosificación, y así, sucesivamente. En una forma de presentación, una composición apropiada para una forma de dosificación oral, puede contener, por ejemplo, una cantidad de agente activo, correspondiente a unos porcentajes de aproximadamente un 5 – 70%, en peso, ó a unos porcentajes de aproximadamente el 16 – 60%, en peso.

Puede utilizarse cualquier portador (soporte), o excipiente, del tipo convencional, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. La elección de un portador o soporte, o excipiente particular, o combinaciones de los portadores o soportes, o los excipientes, dependerá de la forma o modo de administración que se esté utilizando para tratar a un paciente particular, o tipo particular de condición médica, o estado de la enfermedad. En este sentido, la preparación de una composición apropiada, para una forma particular de administración, se encuentra efectivamente dentro del ámbito de los conocimientos de aquéllas personas expertas en los artes especializados de la técnica farmacéutica. Adicionalmente, además, los portadores (soportes) o excipientes utilizados en tales tipos de composiciones farmacéuticas de la presente invención, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. Así, a título de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales, se encuentran descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, - La ciencia y la práctica de la farmacia, 20ª Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y en H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, - Formas de dosificación farmacéuticas y sistemas de suministro de fármacos, 7ª Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de los materiales que pueden servir como portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los siguientes: los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; los almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de patata; la celulosa, tales como la celulosa microcristalina y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa, y el acetato de celulosa; la goma de tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; el talco; los excipientes, tales como la manteca de cacao, y las ceras para supositorios; los aceites, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz, y el aceite de semilla de soja; los glicoles, tales como el propilenglicol; los polioles, tales como la glicerina, el sorbitol, el manitol, y el polietilenglicol; los ésteres, tales como el oleato de etilo, y el laurato de etilo; el agar; los agentes tamponizantes, tales como el hidróxido magnésico y el hidróxido de aluminio; el ácido algínico; el agua exenta de pirógenos; el suero salino isotónico; la solución de Ringer; el alcohol etílico; las soluciones tampón fosfato; los gases propelentes comprimidos, tales como los clorofluorocarbonos y los hidrofurocarbonos; y otras sustancias no tóxicas, compatibles, empleadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se preparan, de una forma típica, procediendo a mezclar o batir a fondo e íntimamente, el agente activo, con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla resultante, uniformemente mezclada o batida, puede conformarse, a continuación, o bien cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, latas o depósitos, cartuchos, dispensadores, y por el estilo, utilizando procedimientos y equipos convencionales.

En una forma de presentación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son apropiadas para la administración oral. Un régimen ejemplar de dosificación, podría ser una forma de dosificación oral, administrada uno dos veces al día. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración oral, pueden ser en forma de cápsulas, de tabletas, de píldoras, de pastillas, de comprimidos, de grageas, de materias en polvo, de gránulos (granulados); o en forma de soluciones o suspensiones, en un líquido acuoso o no acuoso; en forma de emulsiones del tipo aceite en agua o del tipo agua en aceite; en forma de elixires o jarabes; y por el estilo; conteniendo, cada

una de ellas, una cantidad predeterminada del agente activo.

5 Cuando las composiciones farmacéuticas de la invención están previstas para la administración oral, en una forma de dosificación sólida (cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo), éstas, comprenderán, de una forma típica, el agente activo y uno o más portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, tales como el citrato sódico o el fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólida, pueden también comprender: cargas o extensores, tales como los almidones, la celulosa microcristalina, la lactosa, la sacarosa, la glucosa, el manitol, y o / el ácido silícico; ligantes, tales como la carboximetilcelulosa, los alginatos, la gelatina, la polivinilpirrolidona, la sacarosa y / o la acacia; humectantes, tales como el glicerina; agentes desintegrantes, tales como el agar – agar, el carbonato cálcico, el almidón de patata o de tapioca, el ácido alginico, ciertos silicatos, y / o el carbonato sódico; agentes retardantes de la solución, tales como la parafina; acelerantes de la absorción, tales como los compuestos de amonio cuaternario; agentes hidratantes, tales como el cetilalcohol y / o el monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como el caolín y / o la arcilla de bentonita; lubricantes, tales como el talco, el estearato cálcico, el estearato magnésico, los polietilenglicoles sólidos, el lauril-sulfato sódico, y / o mezclas de entre éstos; agentes colorantes; y 15 agentes tamponizantes.

Agentes de liberación, agentes humectantes o hidratantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes (condimentos), agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, pueden también encontrarse presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los agentes de recubrimiento ejemplares, para tabletas, 20 cápsulas, píldoras y por el estilo, incluyen a aquéllos que se utilizan para recubrimientos entéricos, tales como el ftalato-acetato de celulosa, el ftalato-acetato de polivinilo, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, los copolímeros del ácido metacrílico – éster del ácido metacrílico, el acetato-trimelitato de celulosa, la carboximetilcelulosa, el acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, y por el estilo. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables, incluyen a: los antioxidantes solubles en agua, tales como el ácido ascórbico, el clorhidrato de cisteína, 25 el bisulfato sódico, el metabisulfito sódico, el sulfito sódico, y por el estilo; los antioxidantes solubles en aceite, tales como el palmitato de ascorbilo, el hidroxianisol butilado, el hidroxitolueno butilado, la lecitina, el galato de propilo, el alfa-tocoferol, y por el estilo; y los agentes quelantes de metales, tales como el ácido cítrico, el ácido etilendiamino-tetraacético, el sorbitol, el ácido tartárico, el ácido fosfórico y por el estilo.

30 Las composiciones de la presente invención, pueden también formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, en proporciones variables, u otras matrices de polímeros, liposomas y / o microesferas. Adicionalmente, además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden contener agentes opacificantes, y éstos pueden formularse de tal forma que, éstos, liberen el agente activo, únicamente, o de una forma preferente, en una determinada porción del tracto 35 gastrointestinal, opcionalmente, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones integradas o embebidas, las cuales pueden utilizarse, incluyen a las sustancias poliméricas y a las ceras. El agente activo, puede también ser en una forma micro-encapsulada, en caso apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos, arriba.

40 Las formas de dosificación líquidas apropiadas, para la administración oral, incluyen, a título de ilustración, a las emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas, comprenden, típicamente, el ingrediente activo, y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes, y emulsionantes, tal como el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol bencílico, el benzoato de bencilo, el propilenglicol, el 45 1,3-butilenglicol, los aceites (tales como, por ejemplo, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cacahuete, el aceite de maíz, el aceite de germen (de trigo), el aceite de oliva, el aceite de ricino y el aceite de sésamo), la glicerina, el tetrahidrofuril-alcohol, los polietilenglicoles, y los ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de entre éstos. Las suspensiones, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, los isoestearil-alcoholes etoxilados, el polioxietilensorbitol y los ésteres de sorbitán, la celulosa microcristalina, el metahidróxido de 50 aluminio, la bentonita, el agar – agar y la goma de tragacanto, y mezclas de entre éstos.

55 Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención, están previstas para la administración oral, éstas pueden entonces envasarse en una forma de dosificación unitaria. El término “forma de dosificación unitaria”, se refiere a una unidad físicamente discreta, apropiada para dosificar, a un paciente, a saber, comprendiendo, cada unidad, una cantidad predeterminada de agente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, bien ya sea sola, o en combinación con uno o más unidades adicionales. Así, por ejemplo, tales tipos de formas de dosificación unitaria, pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo.

60 En otra forma de presentación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son apropiadas para la administración mediante inhalación, y éstas serán, de una forma típica, en forma de un aerosol, o en forma de una materia en polvo. Tales tipos de composiciones, se administran, de una forma general, mediante la utilización de dispositivos de suministro que se conocen bien, en el arte especializado de la técnica, tales como los consistentes en un nebulizador, un inhalador de materia seca en polvo, o un inhalador de dosis medida (dosificada). Los dispositivos nebulizadores, producen una corriente de aire de alta velocidad, la cual provoca el que la composición 65 farmacéutica que comprende el agente terapéutico, se proyecte mediante pulverización (spray), como una neblina,

la cual se transporta al interior del tracto respiratorio del paciente. Una formulación nebulizadora ejemplar, comprende el agente activo, disuelto en un portador o soporte, para formar una solución, o micronizado y combinado con un portador o soporte, para formar una suspensión de partículas micronizadas, de un tamaño respirable. Los dispositivos nebulizadores apropiados, administran el agente activo, como materia en polvo de flujo libre (es decir que fluye libremente), la cual se dispersa en una corriente de aire de un paciente, durante la inspiración. Una formulación en polvo, seca, ejemplar, comprende el agente activo, mezclado en seco con un excipiente, tal como la lactosa, el almidón, el manitol, la dextrosa, el ácido poliacético, el poliláctido co-glicólido, y combinaciones de éstos. Los inhaladores de dosis dosificadas o medidas, descargan una cantidad dosificada (medida) del agente activo, mediante la utilización de un agente o gas propelente comprimido. Una formulación ejemplar de dosis dosificada, comprende una solución o suspensión del agente activo, en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono ó un hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de tales tipos de formulaciones, incluyen a los co-disolventes, tales como el etanol o el pentano, y tensioactivos, tales como trioleato de sorbitán, el ácido oléico, la lecitina, y la glicerina. Tales tipos de composiciones, se preparan, de una forma típica, procediendo a añadir un hidrofluoroalcano enfriado o presurizado, a un recipiente contenedor que contiene el agente activo, etanol, (en el caso en el que se encuentre éste presente) y un tensioactivo (en el caso en el que se encuentre éste presente). Para preparar una suspensión, el agente activo, se microniza y, a continuación, éste se combina con el propelente. De una forma alternativa, una formulación en suspensión, puede prepararse mediante secado por proyección pulverizada (spray), de una capa de recubrimiento de tensioactivo, en partículas micronizadas del agente activo. La formulación, se carga, a continuación, en una lata o bote de aerosol, el cual forma una porción del inhalador.

Los compuestos de la presente invención, pueden también administrarse parenteralmente (como por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para una administración de este tipo, el agente activo, se suministra en una solución, suspensión ó emulsión estériles. Los ejemplos de disolventes para preparar tales tipos de formulaciones, incluyen al agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular, tales como el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites, la gelatina, los ésteres de ácidos grasos, tales como el oleato de etilo, y por el estilo. Una formulación parenteral típica, es una solución acuosa estéril, con un valor pH de 4 – 7, del agente activo. Las formulaciones parenterales, pueden también contener uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizadores, conservantes, agentes humectantes o hidratantes, emulsionantes, y agentes dispersantes. Estas formulaciones, pueden convertirse en estériles, mediante la utilización de un medio estéril inyectable, un agente esterilizante, filtrado, irradiación, o calor.

Los compuestos de la invención, pueden también administrarse transdermalmente, utilizando sistemas de suministro transdermal y excipientes, los cuales son conocidos. Así, por ejemplo, el compuesto, puede mezclarse con mejorantes de permeación, tales como los consistentes en propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas, y por el estilo, e incorporarse en un parche, o un sistema similar de suministro. Pueden utilizarse excipientes adicionales, tales como los consistentes en agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, en tales tipos de composiciones transdérmicas, en caso deseado.

En caso deseado, los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, distintos. Así, de este modo, en una forma de presentación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, contienen otros fármacos, los cuales se co-administran con el compuesto de la invención. Así, por ejemplo, la composición, puede comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos, (a los que se les hace también referencia como “agente(s) secundario(s)”, los cuales se seleccionan de entre el grupo consistente en los agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos (antiepilépticos), inhibidores duales de la recaptación de serotonina – norepinefrina (SNRIs), agentes antiinflamatorios no esteroideos, (NSAIDs), inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas de opioides (opioides analgésicos), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueantes del canal de sodio, simpatolíticos, y combinaciones de entre éstos. Se conocen, en el arte especializado de la técnica, numerosos ejemplos de tales tipos de agentes terapéuticos, y aquí, en este documento, se facilitan ejemplos de éstos. Procediendo a combinar un compuesto de la presente invención, con un agente secundario, puede lograrse una terapia triple, a saber, actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina, actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina, y actividad asociada con el agente secundario (es decir, actividad antidepresiva), mediante la utilización de únicamente dos compuestos activos. Puesto que, las composiciones que contienen dos componentes activos, son típicamente más fáciles de formular, que las composiciones que contienen tres componentes activos, tales tipos de composiciones de dos componentes, proporcionan una ventaja significativa, sobre las composiciones que contienen tres agentes activos. Correspondientemente en concordancia, en todavía otra forma de presentación de la presente invención, una composición farmacéutica, comprende un compuesto de la presente invención, un segundo agente activo, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. En la composición, pueden también encontrarse incluido un tercer, un cuarto, etc. agentes activos. En una terapia de combinación, la cantidad de compuesto de la invención que se administrará, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser inferior a la cantidad típicamente administrada en monoterapia.

Un compuesto de la invención, o bien puede mezclarse físicamente con el segundo agente activo, para formar una composición que contenga ambos agentes; o cada agente, puede encontrarse presente en composiciones separadas y distintas, las cuales se administran al paciente, de una forma simultánea o en tiempos separados. Así,

por ejemplo, el compuesto de la invención, puede combinarse con un segundo agente activo, mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales, para formar una combinación de agente activos, la cual comprende un compuesto de la invención, y un segundo agente activo. Adicionalmente, además, los agentes activos, pueden combinarse con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, para formar una composición terapéutica, la cual comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, u un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. En esta forma de presentación, los componentes de la composición, se encuentran típicamente mezclados o batidos, para crear una mezcla física. La mezcla física, se administra, a continuación, en una cantidad terapéuticamente efectiva, mediante la utilización de cualesquiera vías o ruta de administración que se describen aquí, en este documento.

De una forma alternativa, los agentes activos, pueden permanecer separados y distintos, antes de la administración a un paciente. En esta forma de presentación, los agentes, no se encuentran físicamente mezclados, conjuntamente, antes de la administración, sino que, éstos, se administran simultáneamente, o en tiempo separados, como composiciones separadas. Tales tipos de composiciones, pueden envasarse separadamente, o éstas pueden envasarse conjuntamente, en un equipo a modo de "kit". Cuando se administran en tiempos separados, el agente secundario, de una forma típica, se administrará en un transcurso de tiempo inferior a las 24 horas, a partir de la administración del compuesto de la invención, siendo, el momento de la administración, cualquier momento que se encuentre comprendido dentro de unos márgenes que van desde la simultaneidad con la administración del compuesto de la invención, hasta las 24 horas post-dosis. A esta forma de administración, se le hace también referencia como administración secuencial. Así, de este modo, el compuesto de la invención, puede administrarse oralmente, de una forma simultánea o de una forma secuencial, con otro agente activo, utilizando dos tabletas, con una tableta para cada el agente activo, en donde, el término secuencial, puede significar el administrarse inmediatamente, después de la administración del compuesto de la invención, o en algún momento posterior predeterminado (como por ejemplo, una hora después, o tres horas después). De una forma alternativa, la combinación, puede administrarse mediante unas vías o rutas de administración diferentes, a saber, una oralmente, y otra mediante inhalación.

En una forma de presentación de la presente invención, el equipo a modo de "kit", comprende una primera forma de dosificación, la cual comprende el compuesto de la invención, y por lo menos una forma de dosificación adicional, la cual comprende uno o más de los agentes secundarios, los cuales se presentan aquí, en este documento, en unas cantidades suficientes, como para llevar a cabo los procedimientos de la invención. La primera forma de dosificación y la segunda (o tercera, etc.) forma de presentación, comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de los agentes activos, para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición médica, en un paciente.

El agente o agentes secundario(s), cuando se encuentre(n) incluido(s), éste (éstos) se encuentran presente(s) en una cantidad terapéuticamente efectiva, a saber, de tal forma que, éste (éstos) se administre(n) en una cantidad que produzca un efecto terapéuticamente beneficioso, cuando se co-administra(n) con un compuesto de la invención. El agente secundario, puede ser en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero óptimamente puro, y así, sucesivamente. Así, de este modo, los agentes secundarios listados abajo, a continuación, pretenden incluir a la totalidad de dichas formas, y éstos se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden prepararse mediante la utilización de procedimientos y reactivos convencionales.

Los agentes anti-Alzheimer representativos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina, selegilina, tacrina, y combinaciones de entre éstos.

Los agentes anticonvulsivos representativos (antiepilépticos), incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: acetazolamida, albutoína, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, beclamida, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, diazepam, dimetadiona, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, lorazepam, bromuro magnésico, sulfato magnésico, mefenitoína, mefobarbital, metsuximida, midazolam, nitrazepam, oxazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, feneturida, fenobarbital, fensuximida, fenitoína, bromuro potásico, pregabalina, primidona, progabida, bromuro sódico, valproato sódico, sultiame, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valpróico, valpromida, vigabatrin, zonisamida, y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el anticonvulsivo, se selecciona entre carbamazepina, gabapentina, pregabalina, y combinaciones de entre éstos.

Los ejemplos antidepresivos representativos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: adinazolam, amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepin (como, por ejemplo, clorhidrato de dotiepin), doxepina, imipramina, lofepramina, mirtazapina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, venlafaxina, zimelidina, y combinaciones de entre éstos.

Los agentes anti-Parkinson representativos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: amantadina, apomorfin, benzotropina, bromocriptina, carbidopa, difenildramina, entacapon, levodopa, pergolida, pramipexol, ropinirol, selegilina, tolcapona, trihexifenidilo, y combinaciones de entre éstos.

Los agentes representativos de inhibidores de la recaptación de serotonina – norepinefrina (SNRIs), incluyen,

aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: bicifadina, desvenlafaxina, duloxetine, milnacipran, nefazodona, venlafaxina, y combinaciones de éstos.

5 Los agents antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, amoxiciprina, anilolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufen, fenclofenac, ácido fenclicólico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, cetoprofeno, cetorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac, y combinaciones de éstos. En una forma particular de presentación, el NSAID, se selecciona entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el NSAID, se selecciona entre ibuprofeno, indometacina, nabumetona, naproxeno (por ejemplo, naproxeno sódico), y combinaciones de entre éstos.

20 Los relajantes musculares, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, y combinaciones de entre éstos.

25 Los ejemplos representativos de inhibidores de la recaptación de norepinefrina, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: atomoxetina, bupropiona y al metabolito de bupropiona hidroxibupropiona, maprotilina, reboxetina (como, por ejemplo, (S,S)-reboxetina), viloxazina, y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el inhibidor de la recaptación de norepinefrina, se selecciona entre atomoxetina, reboxetina, y combinaciones de éstos.

30 Los ejemplos representativos de agonistas opioides (analgésicos opiodes), incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, 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 éstos. En ciertas formas de presentación, el agonista opiode, se selecciona entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, y combinaciones de éstos.

35 Los ejemplos representativos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: citalopram y al metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (como, por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y al metabolito de desmetil fluoxetina norfluoxetina, fluvoxamina (como, por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y al metabolito de sertralina demetilsertralina, y combinaciones de éstos. En ciertas formas de presentación, el SSRI, se selecciona entre citalopram, paroxetina, sertralina, y combinaciones de éstos.

45 Los ejemplos representativos de los bloqueantes de los canales de sodio, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína, y combinaciones de éstos.

50 Los ejemplos representativos de simpatolíticos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: atenolol, clonidina, doxazosina, guanetidina, guanfacina, modafinilo, fentolamina, prazosina, reserpina, tolazolina (como, por ejemplo, clorhidrato de tolazolina), tamsulosina, y combinaciones de entre éstos.

Las formulaciones que se facilitan a continuación, ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

#### 55 Cápsulas de gelatina dura ejemplares, para la administración oral

Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada mediante proyección pulverizada (spray) (440 g) y estearato magnésico (10 g). La composición resultante, se carga, a continuación, en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula).

60 De una forma alternativa, un compuesto de la invención (20 mg), se mezcla íntimamente con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato magnésico (2 mg). Se procede, a continuación, a hacer pasar la mezcla, a través de una tamiz, con una malla correspondiente al tamaño n° 45, según clasificación estadounidense (N° 45 mesh U.S.) y ésta se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

#### 65 Formulación ejemplar de cápsulas de gelatina dura, para la administración oral

Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (100 mg), con monooleto de polioxietilensorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La mezcla, se carga, a continuación, en cápsulas de gelatina dura (400 mg de composición por cápsula).

5 De una forma alternativa, un compuesto de la invención (40 mg), se mezcla íntimamente con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato magnésico (0,8 mg). Se procede, a continuación, a cargar la mezcla, al interior de una cápsula de gelatina dura (Tamaño #1, blanca, opaca)(30 mg de composición por cápsula).

10 Formulación ejemplar de tabletas, para la administración oral

Se procede a hacer pasar un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg), a través de una tamiz, con una malla correspondiente al tamaño nº 20, según clasificación estadounidense (Nº 20 mesh U.S.) y se procede a mezclar, de una forma íntima. Los gránulos de este modo producidos, se secan, a una temperatura de 50 – 60°C, y se hacen pasar a través de una tamiz, con una malla correspondiente al tamaño nº 16, según clasificación estadounidense (Nº 16 mesh U.S.). Se procede a mezclar una solución de polivinilpirrolidona (4 mg, con una solución al 10% en agua estéril), con carboximetilalmidón sódico (4,5 mg) estearato magnésico (0,5 mg) y talco (1 mg), y esta mezcla, se pasa, a continuación, a través de una tamiz, con una malla correspondiente al tamaño nº 16, según clasificación estadounidense (Nº 16 mesh U.S.). A continuación, se procede a añadir, a los gránulos, el carboximetilalmidón sódico, el estearato magnésico y el talco. Después de haber procedido al mezclado, la mezcla, se comprime en una máquina de producción de tabletas, para proporcionar una tableta, que pese 100 mg.

25 De una forma alternativa, un compuesto de la invención (250 mg), se mezcla íntimamente con la celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). A continuación, la mezcla, se comprime para formar tabletas (665 mg de composición por tableta).

30 De una forma alternativa, un compuesto de la invención (400 mg) se mezcla íntimamente con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato magnésico (5 mg). Se procede, a continuación, a comprimir la mezcla, para formar una tableta provista de una muesca (entalladura) individual (600 mg de composición por tableta).

Formulación en suspensión ejemplar, para la administración oral

35 Se procede a mezclar, de una forma íntima, los siguientes ingredientes, para formar una suspensión, la cual contiene 100 mg de agente activo por 10 ml de suspensión:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
40 Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
45 Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
VEEGUM® K (silicato aluminico magnésico)	1,0 g
Agente saborizante (condimento)	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
50 Agua destilada	q.s. hasta 100 ml

Formulación inyectable ejemplar, para la administración mediante inyección

55 Se procede a mezclar el compuesto de la invención (0,2 g) con una solución tampón 0,4 M de acetato sódico (2,0 ml). El valor pH de la solución resultante, se ajusta a un valor pH 4, utilizando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, ó hidróxido sódico acuoso 0,5 N, en la cantidad que sea necesaria y, a continuación, se añade una cantidad suficiente de agua, para la inyección, para proporcionar un volumen total de 20 ml. Se procede, a continuación, a filtrar la mezcla, a través de un filtro estéril (0,22 micrómetros), para proporcionar una solución estéril, apropiada para la administración mediante inyección

60 Composiciones ejemplares para la administración mediante inhalación

65 Se procede a micronizar el compuesto de la invención (0,2 mg) y, a continuación, éste se mezcla con lactosa (25 mg). Esta mezcla mezclada, se carga, a continuación, en un cartucho de inhalación, de gelatina. El contenido del cartucho, se administra, por ejemplo, mediante la utilización de un inhalador de materias en polvo.

De una forma alternativa, el compuesto micronizado (10 g), se dispersa en una solución preparada procediendo a disolver lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante, se seca mediante proyección pulverizada (spray) y, a continuación, ésta se microniza, para formar una composición micronizada, la cual comprende partículas que tienen un tamaño medio inferior a aproximadamente 1,5 µm. La composición micronizada, se carga, a continuación, en cartuchos inhaladores de dosis dosificada, que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado, en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención, por dosis, cuando se administra mediante el inhalador.

De una forma alternativa, un compuesto de la invención (25 mg), se disuelve en una solución salina tamponada de citrato (pH 5)(125 ml). Se procede, a continuación, a mezclar y a sonificar (tratamiento mediante ultrasonidos) la mezcla, hasta que el compuesto se haya disuelto. Se procede a controlar el valor pH de la solución, y éste se ajusta, en caso necesario, a un valor pH 5, mediante la lenta adición de hidróxido sódico acuoso, 1N. La solución, se administra mediante la utilización de un dispositivo nebulizador, el cual proporciona una cantidad de agente activo correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 10 µg hasta los aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención, por dosis.

### EJEMPLOS

Las preparaciones y los ejemplos que facilitan a continuación, se proporcionan con objeto de ilustrar formas específicas de presentación de la presente invención. Estas formas específicas de presentación, no obstante, no pretenden, en modo alguno, limitar el alcance de la presente invención, a menos de que se indique de una forma específica.

Las siguientes abreviaciones, tienen los significados que se facilitan a continuación, a menos de que se indique de otro modo, y cualesquiera otras abreviaciones utilizadas aquí, en este documento, y que no se hayan definido, tienen su significado estándar generalmente aceptado,

AcOH	ácido acético
BH <sub>3</sub> -Me <sub>2</sub> S	complejo de dimetilsulfuro de borano
BOC	tert.-butoxicarbonilo
BSA	albúmina de suero bovino
DCM	diclorometano (como, por ejemplo, cloruro de metileno)
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMEM	Medio de Eagle modificado Dulbecco
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulóxido
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FBS	suero bovino fetal
HCTU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 5-cloro-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazolio
hDAT	transportador de dopamina humano
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfónico
hNET	transportador de norepinefrina humano
HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidratado
hSERT	transportador de serotonina humano
5-HT	5-hidroxitriptamina
IPA	isopropanol
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
MeOH	metanol
NA	noradrenalina
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Cualesquiera otras abreviaciones utilizadas aquí, en este documento, pero no definidas, tienen su significado estándar, generalmente aceptado. A menos de que se indique de otro modo, todos los materiales, tales como los reactivos, los materiales de partida, y los disolventes, se adquirieron de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, Strem Chemicals, Inc., y por el estilo) y éstos se utilizaron sin ninguna purificación adicional.



Ensayo 15 Ensayos de unión de los hSERT, hNET, y hDAT

Se procedió a utilizar ensayos de unión de radioligandos, para medir la inhibición competitiva de competición de la unión de ligando marcado ( $^3\text{H}$ - citalopram ó  $^3\text{H}$ -nisoxetina ó  $^3\text{H}$ -WIN35428), a membranas preparadas partir de células que expresaban el transportador recombinante humano (hSERT ó hNET ó hDAT), con objeto de determinar los valores  $\text{pK}_i$  de los compuestos de ensayo, a los transportadores.

Preparación de membranas, a partir de células que expresan los hSERT, hNET, ó hDAT

Se procedió a cultivar líneas celulares derivadas de riñón embrionario recombinante humano (HEK-293), establemente transfectadas con hSERT ó hNET, respectivamente, en medio DMEM, suplementado con FBS dializado a un 10% (para el hSERT) ó FBS (para hNET), 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de penicilina, 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de estreptomycin, 2 nM de L-glutamina y 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de antibiótico de aminoglicosamida G418, en un incubador humidificado con  $\text{CO}_2$  al 5%, a una temperatura de  $37^\circ\text{C}$ . Cuando los cultivos alcanzaron una confluencia del 80%, las células, se lavaron cuidadosamente, a fondo, en PBS (sin  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ ), y se recogieron, con 5 mM EDTA en PBS. Las células se convirtieron en gránulos, mediante centrifugación, y se resuspendieron en un tampón de lisis (10 mM Tris-HCl, pH 7,5, que contenía 1 mM EDTA), se homogenizaron, se convirtieron en gránulos mediante centrifugación y, a continuación, se resuspendieron en 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, y 10% sacarosa, a una temperatura de  $4^\circ\text{C}$ . La concentración de proteínas de la suspensión de membranas, se determinó mediante la utilización de un equipo de ensayo de proteínas, a modo de "kit", del tipo "Bio-Rad Bradford Protein Assay kit". Se procedió, a continuación, a congelar las membranas, mediante congelación instantánea, y éstas se almacenaron, a una temperatura de  $-80^\circ\text{C}$ . Se procedió a comprar membranas de ovario de hamster, que expresaban hDAT (CHO-DAT), de procedencia de la firma PerkinElmer, y éstas se almacenaron a una temperatura de  $-80^\circ\text{C}$ .

Ensayos de unión

Se procedió a realizar ensayos de unión o enlace, en un placa de ensayo de 96 pozos, en un volumen total de 200  $\mu\text{l}$  de tampón de ensayo (50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, pH 7,4), con 0,5, 1 y 3 mg de proteína membranaria, para SERT, NET y DAT, respectivamente. Se procedió a realizar estudios de unión de saturación, para determinar los valores de los radioligandos, para  $^3\text{H}$ - citalopram,  $^3\text{H}$ - nisoxetina, ó  $^3\text{H}$ - WIN35428, respectivamente, mediante la utilización de 12 diferentes concentraciones de radioligandos, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,005 - 10 nM ( $^3\text{H}$ -citalopram); ; 0,01- 20 nM ( $^3\text{H}$ -nisoxetina) y 0,2-50 nM ( $^3\text{H}$ -WIN35428). Se procedió a llevar a cabo ensayos de desplazamiento, para la determinación de los valores de  $\text{pK}_i$  de los compuestos de ensayo, con 1,0 nM  $^3\text{H}$ -citalopram, 1,0 nM  $^3\text{H}$ -nisoxetina ó 3,0 nM  $^3\text{H}$ - WIN35428, a 11 diferentes concentraciones del compuesto de ensayo correspondientes a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes que van desde 10 pM hasta 100 mM.

Se procedió a preparar soluciones stock (soluciones madre) (10 mM en DMSO) del compuesto de ensayo y se realizaron diluciones en serie, mediante la utilización de un tampón de dilución (50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, pH 7,4, 0,1% BSA, 400 mM ácido ascórbico). Se procedió a determinar la unión de radioligandos, no específica, en presencia de 1 mM duloxetina, 1 mM desipramina ó 10 mM GBR12909 (cada uno, en tampón de dilución), para los ensayos de hSERT, hNET ó hDAT, respectivamente.

Después de un transcurso de tiempo de 60 minutos de incubación, a una temperatura de  $22^\circ\text{C}$  (o después de un transcurso de tiempo suficiente como para alcanzar el equilibrio), se procedió a recolectar las membranas, mediante un rápido filtrado, sobre una placa de filtro de 96 pozos, del "96- well UniFilter GF/B plate", tratadas previamente con 0,3% polietilenimina, y se lavaron 6 veces con 300  $\mu\text{l}$  de tampón de lavado (50 mM Tris- HCl, 0,9% NaCl, pH 7,5 a una temperatura de  $4^\circ\text{C}$ ). Las placas, se secaron, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. Se añadieron  $\sim 0,45$  ml de MicroScint $^{\text{®}}$ -20 (Perkin Elmer), y se procedió a cuantificar la radioactividad, vía espectroscopia de centelleo. Se procedió a analizar las curvas de inhibición competitiva y las isotermas de saturación, mediante la utilización de un paquete de software informático, del tipo "GraphPad Prism Software package" (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los valores de  $\text{IC}_{50}$ , se generaron a partir de isotermas de saturación, mediante la utilización del algoritmo de respuesta sigmoidal a la dosis (de pendiente variable) en un paquete de software informático Prism Graph/ Pad. Los valores de  $K_d$  y  $B_{\text{máx}}$ , para los radioligandos, se generaron a partir de isotermas de saturación, mediante la utilización del algoritmo de ajuste global de enlace de saturación, en el paquete de software informático Prism GraphPad. Se procedió a calcular los valores de  $\text{pK}_i$  (algoritmo decimal negativo de  $K_i$ ), para los compuestos de ensayo, a partir de los mejores valores de ajuste de  $\text{IC}_{50}$ , y el valor de  $K_d$ , del radioligando, mediante la utilización de la ecuación Cheng- Prusoff (Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22 (23) : 3099-3108):  $\text{Ki} = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{L}] / K_d)$ , en donde,  $[\text{L}]$  = concentración de radioligando.

65 Todos los compuestos anteriormente mencionados, arriba, se ensayaron, en este test de ensayo, y se encontró que,

éstos, exhibían un SERT  $pK_i \geq 5,0$  y un NET  $pK_i \geq 5,0$ , exhibiendo, numerosos compuestos, un SERT  $pK_i \geq 7,0$  y/ó un NET  $pK_i \geq 7,0$  y exhibiendo, algunos de ellos, un SERT  $pK_i \geq 8,0$  y/ó un NET  $pK_i \geq 8,0$ .

## Ensayo 2

5

### Ensayos de recaptación de neurotransmisores hSERT, hNET, y hDAT

Se procedió a utilizar ensayos de recaptación de neurotransmisores, con objeto de medir la inhibición competitiva de la recaptación de  $^3\text{H}$ -serotonina ( $^3\text{H}$ -5-HT),  $^3\text{H}$ -norepinefrina ( $^3\text{H}$ -NE), y  $^3\text{H}$ -dopamina ( $^3\text{H}$ -DA), células que expresan el respectivo (hSERT, hNET ó hDAT), con objeto de determinar los valores de  $pIC_{50}$ , de los compuestos de ensayo, a los transportadores.

10

### Ensayos de la recaptación de $^3\text{H}$ -5-HT, $^3\text{H}$ -NE, y $^3\text{H}$ -DA

Se procedió a cultivar líneas celulares derivadas de HEK-293, con hSERT, hNET, ó hDAT, respectivamente, en medio DMEM, suplementado con FBS dializado el 10% (para hSERT) ó FBS (para hNET y hDAT), 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  penicilina, 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  estreptomina, 2 mM L-glutamina y 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  del antibiótico aminoglicósido G418 (para hSERT y hNET) ó 800  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (para hDAT), en un incubador humidificado, con  $\text{CO}_2$  al 5%, a una temperatura de 37  $^\circ\text{C}$ . Cuando los cultivos alcanzaron una confluencia del 80%, las células, se lavaron cuidadosamente, a fondo, en PBS (sin  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ ), y se recogieron, con 5 mM EDTA en PBS. Las células se convirtieron en gránulos, mediante centrifugación, a 1100 revoluciones por minuto, se lavaron una vez mediante resuspensión en PBS, y a continuación, se centrifugaron. Se procedió a descartar el sobrenadante, y se resuspendió en gránulo de células, mediante una discreta trituración, a la temperatura ambiente, en un tampón de bicarbonato del tipo Krebs-Ringer, que contenía HEPES (10 mM),  $\text{CaCl}_2$  (2,2 mM), ácido ascórbico (200  $\mu\text{M}$ ) y pargilina (200  $\mu\text{M}$ ), pH 7,4. La concentración final de las células, en la suspensión celular, era de  $7,5 \times 10^4$  células/ml,  $1,5 \times 10^5$  células/ml, y  $5,0 \times 10^4$  células/ml, para las líneas celulares de SERT, NET, y DAT, respectivamente.

15

20

25

Los ensayos de recaptación de neurotransmisores, se realizaron en placas de ensayo de 96 pozos, en un volumen total de 400  $\mu\text{l}$  de tampón de ensayo de bicarbonato del tipo Krebs-Ringer, que contenía HEPES (10 mM),  $\text{CaCl}_2$  (2,2 mM), ácido ascórbico (200  $\mu\text{M}$ ) y pargilina (200  $\mu\text{M}$ ), pH 7,4, con  $1,5 \times 10^4$  células/ml, y  $2,5 \times 10^4$  células/ml, para SERT y NET, respectivamente. Se procedió a llevar a cabo ensayos de competición, para la determinación de los valores de  $IC_{50}$ , de los compuestos de ensayo, con 11 diferentes concentraciones, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que iban desde los 10 pM hasta los 100  $\mu\text{M}$ . Se prepararon soluciones stock (soluciones madre) (10 nM en DMSO), del compuesto de ensayo, y se prepararon diluciones, mediante la utilización de 50 mM Tris- HCl, 120 mM NaCl, 5mM KCl, pH 7,4, 0,1% BSA, 400 mM ácido ascórbico. Los compuestos de ensayo, se incubaron, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 37  $^\circ\text{C}$ , con las respectivas células, previamente a la adición de neurotransmisor radiomarcado,  $^3\text{H}$ -5-HT (20 nM de concentración final),  $^3\text{H}$ -NE (50 nM de concentración final), ó  $^3\text{H}$ -DA (100 nM e concentración final). Se procedió a determinar la recaptación no específica de neurotransmisores, en presencia de 2,5  $\mu\text{M}$  duloxetina ó 2,5  $\mu\text{M}$  desipramina (cada una, en tampón de dilución), para los ensayos de hSERT, hNET, ó hDAT, respectivamente.

30

35

40

Después de una incubación de un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de 37  $^\circ\text{C}$ , con radioligando, se procedió a recolectar las células, mediante filtrado rápido, sobre una placa de 96 pozos, del tipo "96-well UniFilter GF/B plate", se pre-trataron con 1% BSA, y se lavaron, 6 veces, con tampón de lavado (PBS enfriado con hielo). Las placas, se secaron, durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 37  $^\circ\text{C}$ , se añadieron  $\sim 0,45$  ml de MicroScint@-20 (Perkin Elmer), y se cuantificó la radioactividad incorporada, mediante espectrografía líquida de centello. Las curvas de inhibición competitiva, se analizaron mediante la utilización de un paquete de software informático, del tipo "GraphPad Prism Software package" (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se generaron los valores de  $IC_{50}$ , a partir de las curvas de respuesta de concentración, mediante la utilización del algoritmo de respuesta sigmoidal a la dosis (de pendiente variable) en un paquete de software informático Prism Graph/ Pad.

45

50

## Ensayo 3

### Estudios de ocupación de los transportadores SERT y NET, ex vivo

Se procedió a utilizar ensayos de unión de radioligandos de recaptación de radioligandos, ex vivo, para determinar la ocupación in vivo de SERT y NET, en regiones seleccionadas del cerebro, a continuación de la administración, in vivo (aguda o crónica), de los compuestos de ensayo. A continuación de la administración del compuesto de ensayo (vía intravenosa, intraperitoneal, oral subcutánea, o mediante cualquier otro vía), a las ratas, ( $\geq n=4$  por grupo), éstas se eutanizaron, a puntos de tiempo específicos (desde 10 minutos hasta 48 horas), mediante decapitación, y se procedió a la disección del cerebro, en hielo. Se procedió a la disección de las regiones relevantes del cerebro, éstas se congelaron y se almacenaron, a una temperatura de  $-80^\circ\text{C}$ , hasta su uso.

60

### Ensayos de unión de radioligandos en SERT y NET, ex vivo

65

Para los ensayos de unión de radioligandos, ex vivo, se controlaron las tasas iniciales de asociación de radioligandos selectivos de SERT ( $^3\text{H}$ -citalopram), y NET- ( $^3\text{H}$ -nisoxetina), con homogeneizados crudos de cerebros de rata, preparados a partir de un vehículo animales tratados con compuestos (véase, a dicho efecto, Hess et al. (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther. 310 (2) : 488- 497). Los homogeneizados crudos de tejido de cerebro, se prepararon procediendo a homogeneizar piezas de tejido congelado, en 0,15 ml (por mg de peso en húmedo), de un tampón de 50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, pH 7,4. Los ensayos de asociación de radioligandos, se llevaron a cabo en una placa de ensayo de 96 pozos, en un volumen total de 200  $\mu\text{l}$  de tampón de ensayo (50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 0,025% BSA, pH 7,4) con 650 mg de peso, en húmedo, de tejido (equivalente a 25  $\mu\text{g}$  de proteína). Los homogeneizados, se incubaron durante un transcurso de tiempo de hasta 5 minutos, con  $^3\text{H}$ -citalopram (3 nM) y  $^3\text{H}$ -nisoxetina (5 nM), respectivamente, previamente a la terminación del ensayo, mediante un rápido filtrado, sobre una placa de 96 pozos, del tipo "96- well UniFilter GF/B plate", pretratada con 0,3% polietilenimina. Se procedió, a continuación, a lavar los filtros, 6 veces, con 300  $\mu\text{l}$  de tampón de lavado (50 mM Tris-HCl, 0,9% NaCl, pH 7,4, a una temperatura de 4°C). El ensayo de unión no específica de radioligandos, se determinó en presencia de 1  $\mu\text{M}$  de duloxetina, ó 1 mM de despiramina, para el  $^3\text{H}$ -citalopram o la  $^3\text{H}$ -nisoxetina, respectivamente. Las placas, se secaron, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, se añadieron ~0,45 ml de MicroScint®-20 (Perkin Elmer), y se procedió a cuantificar la radioactividad, vía espectroscopia de centelleo. La tasas de asociación de  $^3\text{H}$ -citalopram y  $^3\text{H}$ -nisoxetina, se determinaron mediante regresión lineal, mediante la utilización de un paquete de software informático, del tipo "GraphPad Prism Software package" (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se procedió a determinar la tasa media de asociación de radioligandos a los homogeneizados de tejido cerebral, a partir de animales tratados con vehículo. Se determinó el % de ocupación de los compuestos de ensayo, mediante la utilización de la siguiente ecuación:

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

Los valores de  $\text{ED}_{50}$ , se determinaron mediante la realización de un trazado gráfico, del logaritmo decimal de la dosis de compuesto de ensayo, con respecto al 10% de ocupación. Los valores de  $\text{ED}_{50}$ , se generaron a partir de las curvas de respuesta de concentración, mediante la utilización del algoritmo de respuesta sigmoideal a la dosis (de pendiente variable) en un paquete de software informático Graph/ Pad Prism.

#### Ensayos de la recaptación de SERT y NET ex vivo

Se procedió a realizar ensayos de la recaptación de neurotransmisores, ex vivo, en los cuales, se utilizó la recaptación de  $^3\text{H}$ -5-HT ó  $^3\text{H}$ -NE, en los homogeneizados crudos de cerebro de rata, para medir la ocupación de los transportadores SERT y NET, in vivo (véase, dicho efecto, Wong et al. (1993) Neuropsychopharmacology 8 (1) : 23-33). Los homogeneizados crudos de tejido cerebral, se prepararon procediendo a homogeneizar piezas de tejido congelado, en 0,5 ml (por mg de peso en húmedo) de tampón 10 mM HEPES, pH 7,4, el cual contenía 0,32 M sacarosa, 200  $\mu\text{M}$  ácido ascórbico y 200  $\mu\text{M}$  pargilina, a una temperatura de 22 °C. Se realizaron ensayos de captación de neurotransmisores, en una placa de 96 pozos del tipo "96-well Axygen plate" en un volumen de 350  $\mu\text{l}$  de tampón de ensayo (tampón de bicarbonato del tipo Krebs-Ringer, que contenía 10 mM HEPES, 2,2 mM  $\text{CaCl}_2$  200  $\mu\text{M}$  ácido ascórbico y 200  $\mu\text{M}$  pargilina, pH 7,4. Lps homogeneizados, se incubaron, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, a una temperatura de 37°C, con  $^3\text{H}$ -5-HT (20 nM) y  $^3\text{H}$ -NE (50 nM), respectivamente, previamente a la terminación de ensayo, mediante filtrado rápido, sobre una placa de filtro de 96 pozos, del tipo "96-well UniFilter GF/B plate", pretratado con 1% BSA. Las placas, se lavaron 6 veces con 650  $\mu\text{l}$  de tampón de lavado (PBS enfriado en hielo), y se secaron, durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de -37°C, previamente a la adición de ~0,45 ml de MicroScint®-20 (Perkin Elmer). Se procedió a cuantificar la radioactividad incorporada, mediante espectroscopia de centelleo. Se determinó la captación no específica de neurotransmisores, en ensayos paralelos, en los cuales, los homogeneizados de tejido, se incubaron  $^3\text{H}$ -5-HT (20 nM) ó  $^3\text{H}$ -NE (50 nM), durante un transcurso de tiempo de 5 minutos a una temperatura de 4°C.

#### Ensayo 4

##### Otros ensayos

Con objeto de evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de ensayo, se utilizaron otros ensayos, incluyendo, a aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los ensayos cinéticos de unión de ligandos en frío (Motulsky y Mahan (1984) Molecular Pharmacol. 25(1):1-9), con membranas preparadas a partir de células que expresaban hSERT ó hNET; ensayos de unión de radioligandos de membranas, convencionales, mediante la utilización de compuestos de ensayo radiomarcados, por ejemplo, tritizados; ensayos de unión de radioligandos, mediante la utilización de tejidos nativos, como, por ejemplo, de cerebros de roedores o de cerebros de humanos; ensayos de la recaptación de neurotransmisores, mediante la utilización de plaquetas humanas o de roedores; ensayos de captación de neurotransmisores, mediante la utilización preparaciones sinaptosomales, crudas, o puras, procedentes de cerebro del roedor.

Ensayo 55 Test de ensayo de la formalina en la pata

Se procedió a valorar los compuestos, en cuanto a lo referente a capacidad para inhibir la respuesta del comportamiento, evocada mediante la inyección de 50 µl de formalina (5%). Se procede a fijar una banda metálica, en la pata trasera izquierda de ratas macho de la raza Sprague-Dawley (200- 250 g) y, cada rata, se acondiciona, a la banda, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos, en un cilindro de plástico (15 cm de diámetro). Los compuestos, se prepararon en vehículos farmacéuticamente aceptables, y se administraron sistemáticamente (*i.p.*, *p.o.*) en tiempos predesignados, antes del reto de la formalina. Se procedió a contar, de una forma continua, los comportamientos nociceptivos consistentes en el estremecimiento de la pata trasera (provista de banda) inyectada, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos, mediante la utilización de un analizador automatizado de nocicepción (UCSD Anesthesiology Research, San Diego, CA). Las propiedades antinociceptivas de los artículos de ensayo, se determinaron mediante el número de estremecimientos en las ratas tratadas con vehículo y compuesto (Yaksh TL, et al., "An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay", - Un sistema automatizado de detección del estremecimiento, para su uso en el bioensayo nociceptivo de la formalina -, (2001) J. Appl. Physiol. 90 (6) : 2386- 2402).

Ensayo 6Modelo de ligadura del nervio espinal

Se procede a valorar los compuestos, en cuanto a su capacidad para invertir la alodinia táctil (sensibilidad incrementada a un estímulo mecánico inocuo), inducida mediante lesión en el nervio. Se preparan quirúrgicamente ratas de la raza Sprague-Dawley, de la forma que se describe en Kim y Chung "An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat", - Un modelo experimental para la neuropatía periférica, segmental, producida mediante la ligación del nervio espinal -, (1992) Pain 50 (3) : 355-363. Se procede a determinar la sensibilidad mecánica como la respuesta de la eliminación al 50% a los estímulos mecánicos inocuos (Chaplan et al., "Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw", - Valoración cuantitativa de la alodinia táctil en la pata de la rata -, (1994) J. Neurosci. Methods 53 (1) : 55-63), antes y después de la lesión. Después de un transcurso de tiempo de una a cuatro semanas post-cirugía, es decir, a partir de del momento de la cirugía, los compuestos, se preparan, sistemáticamente, en vehículos farmacéuticamente aceptables (*i.p.*, *p.o.*). El grado de lesión de sensibilidad mecánica inducida mediante la lesión, antes y después del tratamiento, sirve como un índice de las propiedades de los compuestos antinociceptivos.

Difracción de los rayos x, en la materia en polvo (XRPD)

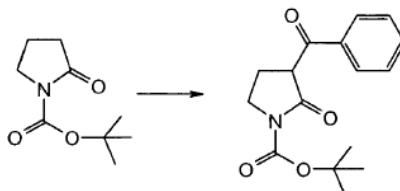
Los modelos patrón de difracción de rayos X en la materia en polvo, se obtuvieron con un difractómetro del tipo "Rigaku Miniflex PXRD diffractometer", mediante la utilización de radiación Cu K $\alpha$  (30,0 kV, 15,0 mA). El análisis, se realizó mediante un goniómetro, que funcionaba en un modo de exploración continua de 2° (2 $\theta$ ) por minuto, con un tamaño de paso de 0,03°, sobre un rango de 2 a 40°, en un ángulo de dos theta. Las muestras, se prepararon en soportes de especímenes, de cuarzo, como una capa fina de material en polvo. Un ejemplo representativo del modelo patrón de PXRD, para una muestra de la forma cristalina del Ejemplo 2, es el que se muestra en la figura 1.

Análisis térmico

La calorimetría de exploración diferencial (DSC), se realizó mediante la utilización de un módulo del tipo "TA Instruments Model Q-100 module" con un controlador del análisis térmico. Se procedió a recolectar los datos y éstos se analizaron mediante la utilización de un sistema de software informático del tipo "TA Instruments Thermal Solutions software". Se procedió a ponderar una muestra cristalina de 1,64 mg de la forma cristalina del Ejemplo 2, pesándola de una forma precisa, e introduciéndola en una cazoleta de aluminio. Después de un período de equilibrado isotérmico de un transcurso de tiempo de 5 minutos, a una temperatura de 22°C, se procedió a calentar la muestra, mediante la aplicación de un gradiente de calentamiento lineal de 10°C/minuto, desde una temperatura de 22°C, hasta una temperatura de 250°C.

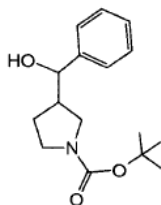
Se realizó un análisis termogravimétrico (TGA), mediante la utilización de un módulo del tipo "TA Instruments Model Q-50 module", equipado con sistema de capacidad de alta resolución. Los datos obtenidos, se recolectaron y se analizaron mediante la utilización de sistema de software informático, del tipo "TA Instruments Thermal Solutions software". Se procedió a emplazar un muestra que pesaba aproximadamente 2 mg, en la cazoleta de platino, y ésta se escaneó, mediante una exploración correspondiente a una tasa de calentamiento de alta resolución, que iba desde la temperatura ambiente, hasta los 300°C. Las cámaras de la balanza y del horno, se purgaron con flujo de nitrógeno, durante el uso.

65

Preparación 1Ester tert.-butílico del ácido 3-benzoil-2-oxopirrolidin-1-carboxílico

a una solución agitada de 1- (*tert.*-butoxicarbonil)-2- pirrolidinona (11,9 g, 64,3 mmol) en THF seco (190 ml) a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añadió una solución de LiHMDS (1,0 M en tolueno, 135 ml, 135 mmol). Después de haber procedido a agitar, a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , durante un transcurso de tiempo de 2 horas, se añadió cloruro de benzoilo (7,5 ml, 64,3 mmol), mediante procedimiento de goteo durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, al mismo tiempo que se mantenía la temperatura, a un valor por debajo de los  $-50^{\circ}\text{C}$ . La mezcla, se agitó, a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  durante un transcurso de tiempo de 4 horas, y la reacción, se interrumpió, a continuación, extinguiéndola con una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , saturada (200 ml). La mezcla, se diluyó con EtOAc (300 ml) y, la capa orgánica, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (200 ml x 2) y  $\text{NaCl}$  acuoso, saturado (200 ml). La capa orgánica, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró, y el producto crudo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (20-60% EtOAc in hexano), para proporcionar el compuesto del epígrafe (14,5 g), como un aceite de tonalidad oscura.

MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ , 290,13.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ (ppm) = 8,09-8,07 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 4,86 (oscuro, 1H, solapado con disolvente acuoso), 3,89-3,78 (m, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

Preparación 2Éster tert.-butílico del ácido 3-(hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico

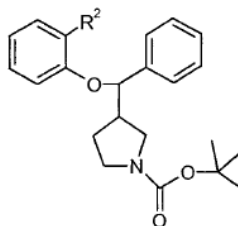
Se procedió a añadir,  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  (13,1 ml, 138 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno, y mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una mezcla de éster tert.-butílico del ácido 3-benzoil-2-oxopirrolidin-1-carboxílico (8,0 g, 28 mmol), disuelto en THF seco (90 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 1 hora, se calentó a una temperatura de  $65^{\circ}\text{C}$ , durante un transcurso de tiempo de 1 hora y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla se interrumpió, lentamente, extinguiéndola con MeOH pre-enfriado (25 ml). Después de haberse completado la adición, la mezcla, se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con solución acuosa, saturada, de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 ml). La capa orgánica, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró, bajo la acción del vacío, para obtener una mezcla cruda, la cual contenía una mezcla de estereoisómeros *RS/SR*: *SS/RR*, en un valor de relación de 3:1. El producto crudo, se purificó, mediante HPLC de preparación de fase inversa, para obtener la mezcla de enantiómeros *RS/SR* (sólido de tonalidad blanca, 2,4 g) y la mezcla de enantiómeros *SS/RR* (aceite claro, 1,0 g) del compuesto del epígrafe.

Mezcla de enantiómeros *RS/SR*: MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ , 278,36; encontrado 278,3.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ (ppm) = 7,32 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,40 (d,  $J = 7,2$ , 1H), 3,32 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

Mezcla de enantiómeros *SS/RR*: MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ , 278,36; encontrado 278,3.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ (ppm) = 7,33 (m, 4H), 7,25-7,23 (m, 1H), 4,36 (t,  $J = 6,8$ , 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Preparación 3

Éster tert.-butílico del ácido 3-(fenil-*o*-toliloximetil)pirrolidin-1-carboxílico (3a;  $\text{R}^2 = -\text{CH}_3$ ), Éster tert.-butílico del ácido 3-(fenoxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (3b;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ), y Éster tert.-butílico del ácido 3-[(2-metoxifenoxi)fenilmetil]pirrolidin-1-carboxílico (3c;  $\text{R}^2 = -\text{OCH}_3$ )



Éster tert.-butílico del ácido 3-(fenil-*o*-toliloximetil)pirrolidin-1-carboxílico (3a) : Se procedió a combinar, bajo la acción del aire, la mezcla *RS/SR* de enantiómeros del éster tert.-butílico del ácido 3-(hidroxifenilmetil) pirrolidin-1-carboxílico (156 mg, 0,56 mmol), 2- iodotolueno (144 ml, 1,1 mmol), Cul (22 mg, 112 mmol), 1, 10- fenantrolina (41 mg, 224 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (365 mg, 1,1 mmol) en tolueno seco (0,5 ml), en un tubo estanco, y se calentó a una temperatura de 120 °C durante un transcurso de tiempo de 48 horas. La mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente y se diluyó con DCM, se hizo pasar a través de un tampón de Celite. el filtrado, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice (hexano/ EtOAc: 10/1) para proporcionar el compuesto del epígrafe 3a (149 mg), como un aceite de tonalidad oscura. <sup>1</sup>H- NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ(ppm) = 7,41-7,32 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,29 (d, *J*= 7,2, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,37 (m, 9H).

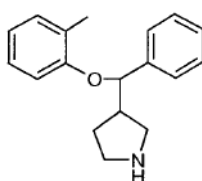
El compuesto del epígrafe, 3b, se sintetizó de una forma similar, mediante la utilización de yodobenceno como el haluro de arilo (47% de rendimiento productivo).

En atmósfera de aire, se procedió a disolver la mezcla *RS/SR* de enantiómeros, del éster tert.-butílico del ácido 3-(hidroxifenilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico (382 mg, 1,4 mmol), en tolueno seco (2,2 ml). A continuación, se procedió a añadir, a ésta, 2-yodoanisol (360 ml, 2,8 mmol), Cul (80 mg, 0,4 mmol), 1, 10-fenantrolina (100 mg, 0,8 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (897 mg, 2,8 mmol). Se procedió a hacer burbujear aire a través de la mezcla de reacción, se estanco firmemente, y se calentó, a una temperatura de 105 °C durante un transcurso de tiempo de 48 horas. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, se lavó con DCM, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe, 3c, como un residuo de aspecto aceitoso, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

Los compuestos 3a, 3b, y 3c, se obtuvieron como mezclas *RS/SR* de enantiómeros.

#### EJEMPLO 1

##### 3-(Fenil-*o*-toliloximetil)pirrolidina

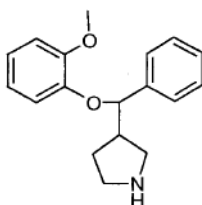


Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido 3-(fenil-*o*-toliloximetil) pirrolidin-1-carboxílico (149 mg, 405 mmol) en una solución de HCl en EtOH (1,25M, 3 ml) y se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y a continuación, se evaporó hasta secado. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH: 9/1) para proporcionar la mezcla *RS/SR* de enantiómeros de la sal de clorhidrato del compuesto del epígrafe, como una espuma de tonalidad amarilla (112 mg, 98% de pureza).

MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO, 268,16; encontrado 267,36. Encontrado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO·HCl, 303,84. <sup>1</sup>H- NMR (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) : MS-APCI: 268 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HPLC analítica (gradiente: 5 minutos, 5%→100% acetonitrilo) : *R*<sup>t</sup> en minutos (integración): 5,05 (98%) . δ(ppm)=9,18 (bs, 2H), 7,44-7,32 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,77-6,66 (m, 2H), 5,45 (d, *J* = 6,8, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,12-1,97 (m, 2H) .

#### EJEMPLO 2

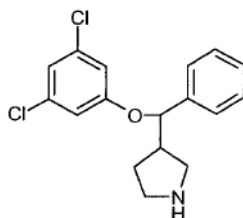
##### 3-[(2-Metoxifenoxi)fenilmetil]pirrolidina



5  
10 Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido 3- [(2- metoxifenoxi)fenilmetil]pirrolidin-1-carboxílico, en una solución de HCl en EtOH (1,25M, 8 ml) y se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y a continuación, se evaporó hasta secado. El residuo, se purificó mediante HPLC de preparación de fase inversa, para proporcionar la sal de TFA, de la mezcla RS/SR de enantiómeros del compuesto del epígrafe, como una sal de TFA (90 mg, 95% de pureza). MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{18}H_{21}NO_2$ , 284,16; encontrado 284,4.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm) : 7,40-7,35 (m, 4H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 2H), 5,32 (d,  $J = 5,2$ , 1H), 3,90 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,36-3,30 (oscuro, 3H, sobrepuesto con disolvente), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H).

### 20 EJEMPLO 3

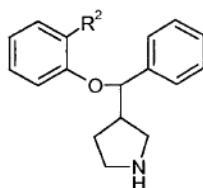
#### 3-[(3,5-Diclorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina



25  
30 Mediante la utilización de un procedimiento similar al del Ejemplo 2, y, en la Preparación 3, sustituyendo el 2-yodoanisol, por 1,3-dicloro-5-yodobenceno, se preparó la sal de TFA de la mezcla de enantiómeros RS/SR, del compuesto del epígrafe (437 mg, 99% de pureza). MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{17}Cl_2NO$ , 322,07; encontrado, 322,2.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm): 7,41-7,39 (m, 4H), 7,35-7,33 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,40 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,31-3,25 (oscuro, 2H, sobrepuesto con disolvente), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 2H).

### 40 EJEMPLO 4

#### 3-(Fenil-o-toliloximetil)pirrolidina (4-1; $R^2 = -CH_3$ ) y 3-[(2-metoxifenoxi)fenilmetil]pirrolidina (4-2; $R^2 = -OCH_3$ )



45  
50 Los compuestos del epígrafe se prepararon como sales de TFA, mediante la utilización de un procedimiento similar al del Ejemplo 2, y, en la Preparación 3, sustituyendo la mezcla de enantiómeros RS/SR, por la mezcla de enantiómeros SS/RR del éster tert.-butílico del ácido 3-(hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (47,5 mg, 0,2 mmol), y sustituyendo el 2-yodoanisol, mediante el apropiado yoduro de arilo.

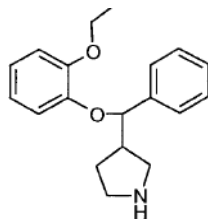
55 Mezcla de enantiómeros SS/RR del compuesto del epígrafe 4-1 (13,8 mg): MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{18}H_{21}NO$ , 268,16; encontrado 268,2.

60 Mezcla de enantiómeros SS/RR del compuesto del epígrafe 4-2 (11,2 mg): MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{18}H_{21}NO_2$ , 284,16; encontrado, 284,4.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm): 7,41-7,30 (m, 5H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,70-6,63 (m, 2H), 5,20 (d,  $J = 6,8$ , 1H), 3,89 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 3H), 3,31-3,30 (oscuro, 1H, sobrepuesto con disolvente), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 2H).

### 65 EJEMPLO 5

#### 3-[(2-Etoxfenoxi)fenilmetil]pirrolidina

5



10 Se procedió a sonificar (tratar con ultrasonidos) una mezcla de mezcla de enantiómeros *SS/RR* del éster tert-butílico del ácido 3- hidroxifenilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico (30 mg, 0,11 mmol), 2- etoxifenol (16 ml, 0,13 mmol), y PPh<sub>3</sub> (29,8 mg, 114 mmol) en THF (0,09 ml), durante un transcurso de tiempo de varios minutos. Mientras se procedía a la sonificación, se añadió DIAD (22,4 ml, 114 mmol), a la mezcla reacción, mediante procedimiento de goteo, durante un par de minutos, y se procedió a sonificar adicionalmente, durante un transcurso de tiempo adicional de 15 minutos. La reacción, se concentró, para proporcionar la forma protegida con BOC del compuesto del epígrafe, como un residuo de aspecto aceitoso, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

20 El compuesto protegido con BOC, se disolvió, en una solución de HCl en EtOH (1,25M, 0,7 ml) y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y a continuación, se evaporó hasta secado. El residuo, se purificó mediante HPLC de preparación de fase inversa, para proporcionar la sal de TFA de la mezcla de enantiómeros *RS/SR* del compuesto del epígrafe (23,2 mg, 97% de pureza). MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>, 298,17; encontrado, 298,6.

#### EJEMPLO 6

25 Separación de la mezcla de enantiómeros *RS/SR* de la -(2-metoxifenoxi)fenilmetil]pirrolidina, en los enantiómeros *RS* (6-1) y *SR* (6-2)

30 La mezcla de enantiómeros *RS/SR* de la 3-[(2-metoxifenoxi) fenilmetil]-pirrolidina, se preparó de la forma que se describe en el Ejemplo 2 y subsiguientemente, ésta se realizó en una solución de 40 mg/ml en MeOH. Los enantiómeros *RS* y *SR*, se separaron mediante una columna quiral. La columna, se trataba de una columna quiral del tipo "Chiralpak AD- H- SFC" (10 mm x 250 mm, 5 micrómetros de tamaño de partícula), que contenía tris-(3, 5-dimetilfenilcarbamato) de amilsa. El disolvente A, era CO<sub>2</sub> y, el disolvente B, era MeOH con 0,1 % trietilamina. 8% de disolvente B, se hizo avanzar, a un caudal de 10 ml/minuto, con una presión de retroceso de 200 bar. Se utilizó una inyección de 20 ml, de la solución de 40 mg/ml.

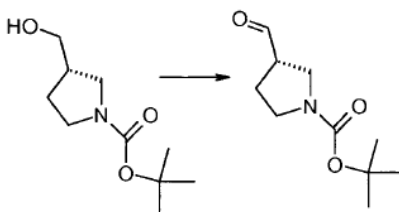
35 Enantiómero *RS* del compuesto 6-1: MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>, 284,16; encontrado 284,4; SFC: 10,3 minutos.

40 Enantiómero *SR* del compuesto 6-2: MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>, 284,16; encontrado 284,4; SFC: 12,4 minutos.

#### Preparación 4

45 Éster tert.-butílico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico

50

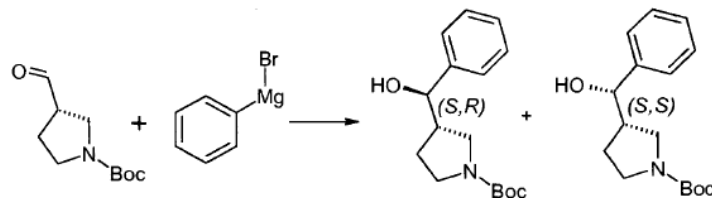


55

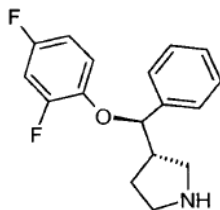
60 A una solución del éster tert.-butílico del ácido (S)-3-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico (7,4 g, 37 mmol) en DCM (74 ml, 1,2 mol), se le añadió TEMPO (100 mg, 0,7 mmol) y bromuro potásico (200 mg, 2 mmol). Esta mezcla, se enfrió a 0°C, y se agitó vigorosamente como una mezcla 1:1, pre-enfriada (a una temperatura de 0°C) de 0,7 M de NaOCl en agua (78 ml, 55 mmol), y se añadió una solución acuosa, saturada, de NaHCO<sub>3</sub> (75 ml), añadió mediante procedimiento de goteo en un transcurso de tiempo de 10 minutos. La mezcla resultante, se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (2 x 100 ml) y, a continuación, con NaCl acuoso, saturado (1x100 ml). La capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional (5,8 g).

65

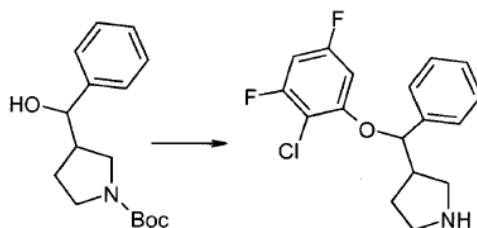


Preparación 5Éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((R)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico y Éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico

Se procedió a emplazar el éster tert.-butílico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (5,8 g, 29,1 mmol) en THF (140 ml, 1,7 mol), en un matraz, bajo atmósfera de nitrógeno, y la solución, se enfrió a una temperatura de -78°C. Se procedió, a continuación, a añadir 1,0 M de bromuro de fenilmagnesio en THF (43,7 ml, 43,7 mmol), mediante procedimiento de goteo en un transcurso de tiempo de 20 minutos. Se dejó que la solución, se calentara a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se procedió a añadir 250 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturado, mediante procedimiento de goteo, con objeto de interrumpir la reacción, procediendo a su extinción. La mezcla resultante, se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), y las capas orgánicas combinadas, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado (1 x 100 ml) y NaCl acuoso, saturado (1 x 100 ml), y a continuación, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción del vacío. El producto, se combinó con un lote separado de material, se purificó, y se separó mediante HPLC de preparación, para proporcionar 3,2 g del enantiómero (S,R) y 3,1 g del enantiómero (S,S) de los compuestos del epígrafe, como sales de. La estereoquímica absoluta de los productos, se determinó mediante comparación con una estructura de cristales del éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico, previamente sintetizado

EJEMPLO 7(S)-3-[(R)-(2,4-Difluorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina

Se procedió a combinar el éster tert.-butílico del ácido (S)-3-(R)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (250 mg, 0,9 mmol), yoduro de cobre (I) (51 mg, 270 mmol), 1, 10-fenantrolina (97 mg, 540 mmol) y 2, 4- difluoro-1- yodobenceno (216 ml, 1,8 mmol). Se añadió tolueno (1,4 ml, 14 mmol), seguido de la adición de carbonato de cesio (587 mg, 1,8 mmol). Después, se hizo burbujear aire a través de la mezcla, se hermetizó el recipiente y, la mezcla, se calentó a una temperatura de 105 °C, durante un transcurso de tiempo de 48 horas. La mezcla, se filtró, se lavó con DCM, y se concentró. El material restante, se trató con 1,25 M de HCl en EtOH (5,8 ml, 7,2 mmol) y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla se concentró, y se volvió a disolver en una solución de AcOH:H<sub>2</sub>O, en un valor de relación de 1:1, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar 76 mg (97% de pureza) del compuesto del epígrafe como la sal de TFA. MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO, 290,13; encontrado 290,2.

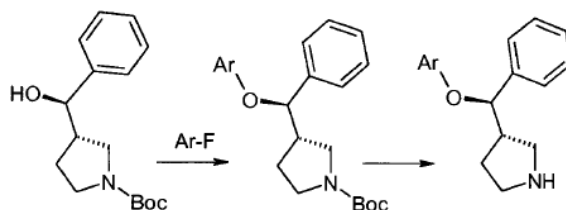
EJEMPLO 8(S)-3-[(R)-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina (8-1) y (R)-3-[(S)-(2-Cloro-3,5-difluorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina (8-2)

Se procedió a combinar el éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (250 mg, 0,9 mmol), PPh<sub>3</sub> (248 mg, 946 mmol) y 2-cloro-3,5-difluorofenol (222 mg, 1,4 mmol), en THF (512 ml, 6,3 mmol). La mezcla, se sonificó (se trató con ultrasonidos), durante un transcurso de tiempo de algunos minutos. Mientras se procedía a la sonificación, se añadió DIAD (186 ml, 946 mmol), mediante procedimiento de goteo, en un transcurso

de tiempo de varios minutos y, la mezcla, se sonificó durante un transcurso de tiempo adicional de 15 minutos. A continuación, la mezcla, se concentró, se redisolvió en 1,25 M de HCl en EtOH (5 ml, 6 mmol) y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla se concentró, y se volvió a disolver en una solución de 6 ml de una solución de AcOH: H<sub>2</sub>O, de un valor de relación de 1:1, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto (8-1) como la sal de TFA. MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>NO, 324,09; encontrado 324,4.

La sal de TFA del compuesto (8-2) se preparó de una forma similar y mediante la utilización del éster tert.-butílico del ácido (*R*)-3-((*R*)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (250 mg, 0,9 mmol) como el material de partida. MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>NO, 324,09; encontrado 324,6.

#### EJEMPLO 9

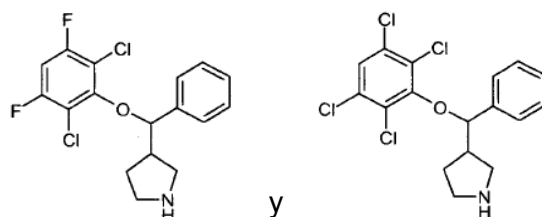


Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido (*S*)-3-((*R*)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (50 mg, 0,2 mmol), en DMF (660 ml, 8,5 mmol). A continuación, se añadió, lentamente, hidruro sódico (5,19 mg, 216 mmol), lavado y secado. La mezcla se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. El material, se decantó, y se añadió directamente en cada uno de los 5 viales que contenían el fluoruro de arilo deseado. Las mezclas, se agitaron, a una temperatura de 70 °C durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Las mezclas crudas, se concentraron, se disolvieron en 1,20 M de HCl en EtOH (880 ml, 1,0 mmol), y se agitaron, durante el transcurso de toda la noche. Las mezclas se concentraron y se purificaron mediante HPLC de preparación, para proporcionar los siguientes compuestos, como sus sales de TFA:

Ejemplo	Ar-F (amt)	Producto
9-1	1-fluoro-2-metanosulfonil-benceno (120 mg)	9-1 ( <i>S</i> )-3-[( <i>R</i> )-(2-metanosulfonilfenoxi)-fenilmetil]pirrolidina. MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup> calculado para C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S, 332,12; encontrado 332,0. (61,1 mg, 99% de pureza)
9-2	1-fluoro-3-nitrobenceno (100 mg)	( <i>S</i> )-3-[( <i>R</i> )-(3-nitrofenoxi)fenilmetil] pirro-lidina. MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup> calculado para C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 299,13; encontrado 299,2. (45,4 mg, 99% de pureza)
9-3	1-(2-fluorofenil)etanona (100 mg)	1-[2-(( <i>R</i> )-fenil-( <i>S</i> )-pirrolidin-3-il-metoxi)-fenil]etanona MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup> calculado para C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> , 296,16; encontrado 296,2. (9,3 mg, 97% de pureza)
9-4	2-cloro-1,3-difluorobenceno (110 mg)	( <i>S</i> )-3-[( <i>R</i> )-(2-cloro-3-fluorofenoxi)fenil-metil]pirrolidina MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup> calculado para C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO, 306,10; encontrado 306,0. (41,7 mg, 98% de pureza)
9-5	Éster metílico del ácido 2-fluorobenzóico (110 mg)	Éster metílico del ácido 2-(( <i>R</i> )-fenil-( <i>S</i> )-pirrolidin-3-il-metoxi) benzóico MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup> calculado para C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> , 312,15; encontrado 312,2. (37,8 mg, 90% de pureza)

#### EJEMPLO 10

Mezcla de enantiómeros *RS/SR* de la 3-[(2,6-dicloro-3,5-difluorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina (10-1) y mezcla de enantiómeros *RS/SR* de la 3-[(fenil-(2,3,5,6-tetraclorofenoxi)metil]pirrolidina (10-2)



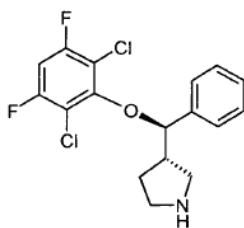
Se procedió a sonificar la mezcla de enantiómeros *SS/RR* del éster tert.-butílico del ácido 3-(hidroxifenilmetil)-

pirrolidin-1-carboxílico (250 mg, 0,90 mmol), 2, 6-dicloro-3, 5-difluorofenol (359 mg, 1,8 mmol), y PPh<sub>3</sub> (248 mg, 946 mmol) en THF (0,7 ml, 9 mmol), durante un transcurso de tiempo de algunos minutos. Mientras se realizaba la sonificación, se procedió a añadir DIAD (186 ml, 946 mmol), mediante procedimiento de goteo y, en un transcurso de tiempo de correspondiente a un par de minutos, y, a continuación, se sonificó adicionalmente, durante un transcurso de tiempo adicional de 15 minutos. La reacción, se concentró, se volvió a disolver en 1,25 M HCl en EtOH (6 ml), y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se concentró y se redisolvió en una solución de AcOH: H<sub>2</sub>O, de un valor de relación de 1:1 y, ésta, se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA de la mezcla de enantiómeros RS/SR del compuesto (10-1) (86 mg, 97% de pureza). MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO, 358,05; encontrado 358,0.

La sal de TFA de la mezcla de enantiómeros RS/SR del compuesto (10-2) se preparó de una forma similar, mediante la utilización de 2,, 5,6-tetraclorofenol (9,5 g, 100% de pureza). MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>4</sub>NO, 389,99; encontrado 390,0.

#### EJEMPLO 11

##### (S)-3-[(R)-(2,6-dicloro-3,5-difluorofenoxy)fenilmetil]pirrolidina



Se procedió a sonificar una mezcla del éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (600 mg, 2 mmol), 2,6-dicloro-3,5-difluorofenol (516 mg, 2,6 mmol), y PPh<sub>3</sub> (596 mg, 2,3 mmol) en THF (1,2 ml, 15,1 mmol), durante un transcurso de tiempo de varios minutos. Mientras se estaba procediendo a la sonificación, se añadió DIAD (447 ml, 2,3 mmol), mediante procedimiento de goteo a la mezcla, durante un transcurso de tiempo correspondiente a un par de minutos y se sonificó adicionalmente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La mezcla, se concentró, para proporcionar la forma protegida con BOC del compuesto del epígrafe, como un aceite de tonalidad oscura, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

El compuesto protegido con BOC, se disolvió en 1,25 M HCl en EtOH (10 ml, 20 mmol) y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y a continuación, se evaporó hasta secado. El residuo, se purificó mediante HPLC de preparación de fase inversa, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como una sal de TFA (449 mg, 96% de pureza). MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO, 358,05; encontrado, 358,2. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ(ppm) : 7,45-7,42 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 3H), 7,09-7,04 (m, 1H), 5,75 (d, *J* = 8,8, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H).

##### Sal cristalina de monoclóhidrato

Se procedió a sonificar una mezcla del éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (7,9 g, 28,5 mmol), 2,6-dicloro-3,5-difluorofenol (6,8 g, 34,2 mmol) y PPh<sub>3</sub> (7,8 g, 29,9 mmol) en THF (16,2 ml, 199 mmol), durante un transcurso de tiempo de varios minutos. Mientras se estaba procediendo a la sonificación, se procedió a añadir DIAD (5,9 ml, 29,9 mmol), lentamente, a la mezcla, mediante procedimiento de goteo, durante un transcurso de tiempo de varios minutos, y se sonificó adicionalmente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Se procedió a sonificar una segunda mezcla del éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (2,0 g, 7,21 mmol), 2, 6-dicloro-3, 5-difluorofenol (1,7 g, 8,7 mmol) y PPh<sub>3</sub> (2,0 g, 7,6 mmol) en THF (4,1 ml, 50,5 mmol), durante un transcurso de tiempo de varios minutos. Mientras se estaba procediendo a la sonificación, se añadió DIAD (1,5 ml, 7,6 mmol), lentamente, a la mezcla de reacción, mediante procedimiento de goteo, durante un transcurso de tiempo de varios minutos, y se procedió a sonificar adicionalmente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Las mezclas se combinaron, y se concentraron,. El material crudo, se trituró en hexano, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Se procedió a filtrar el precipitado de PPh<sub>3</sub>, éste se filtró y, la capa orgánica, se concentró, para proporcionar 20 g de un aceite de tonalidad oscura. La mezcla cruda, se diluyó en EtOAc (300 ml), y se lavó con 1 N NaOH (2x200 ml) para eliminar el exceso de fenol. La capa orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, ésta se filtró, y se concentró, para proporcionar 18,7 g del éster tert.-butílico del ácido (S)-3-[(R)-(2, 6-dicloro-3, 5-difluorofenoxy)fenil-metil]pirrolidin-1-carboxílico, como un como un aceite pegajoso, de tonalidad oscura, el cual se utilizó en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional.

Se procedió a disolver el residuo aceitoso procedente de la etapa anterior, en 1,25 M HCl en EtOH (200 ml, 0,2 mol) y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y a continuación, se evaporó

hasta secado. Se añadió EtOAc (200 ml), y la suspensión resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. el material sólido, se lavó con EtOAc y éter, y éste se secó, mediante liofilización, para proporcionar 7,9 de una sal de HCl, impura. El material, se disolvió en una mezcla 1:1 de alcohol isopropílico : DCM, con un mínimo de MeOH. El producto crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (40-70% IPA en DCM, columna de 330 g. El material aislado, se diluyó en EtOAc (200 ml) y se basificó con base libre, mediante NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x 200 ml), y se lavó con NaCl acuoso, saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar 4,6 g de un sólido de color claro blanquecino. El material tratado con base libre, se volvió a tratar, a continuación, con 1,0 equivalentes de 1,25 M HCl en EtOH (10,3 ml) y se calentó, con objeto de disolver todos los sólidos. La solución, se concentró, a continuación, para proporcionar (S)-3-[(R)-(2,6-dicloro-3, 5-difluorofenoxi) fenilmetil] pirrolidina como una sal cristalina de monoclóhidrato (4,2g, 30% de rendimiento productivo, 98,4% de pureza) . MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO, 358,05; encontrado, 358,2. <sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>, 400 MHz) δ(ppm) : 7,56-7,50 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 5H), 5,70 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 3,38-3,29 (oscuro, 1H, sobrepuesto con disolvente), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 1H).

#### 15 Difracción de los rayos x, en la materia en polvo

El modelo patrón de PXRD (difracción de los rayos x, en la materia en polvo) para la sal de monoclóhidrato, mostraba que el material era cristalino. Un modelo patrón de PXRD, para una muestra de esta sal cristalina, es el que se muestra en la figura 1, y las posiciones pico, se encuentran recopiladas en la tabla que se facilita abajo, a continuación

Ángulo 2-Theta	Distancia- miento d ( Å )	Intensidad (Cuentas)	Intensidad Relativa, %
5.84	15.126	882	5.7
12.53	7.058	5073	33.1
15.23	5.812	1500	9.8
17.00	5.213	4617	30.1
19.39	4.573	2846	18.6
22.79	3.899	15332	100.0
24.50	3.630	6810	44.4
27.35	3.258	6102	39.8
31.64	2.826	4582	29.9
34.04	2.632	2991	19.5

Así, de este modo, la sal cristalina, puede caracterizarse mediante un modelo patrón de PXRD, el cual tiene dos o más picos de difracción, en los valores 2θ, seleccionados entre 5,8±0,2, 12,5±0,2, 15,2±0,2, 17,0±0,2, 19,4±0,2, 22,8±0,2, 24,5±0,2, 27,4±0,2, 31,6±0,2, y 34,0±0,2. De una forma particular, la sal cristalina, puede caracterizarse mediante un modelo patrón de difracción de rayos x, el cual tiene picos de difracción en los valores 2θ, de 12,5±0,2, 22,8±0,2, 24,5±0,2, y 27,4±0,2.

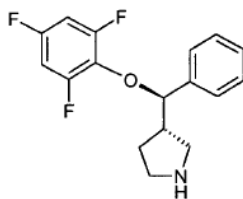
#### 45 Análisis térmico

Un trazo representativo de DSC (calorimetría de exploración diferencial), para una muestra de esta monosal cristalina del ácido clorhídrico (Figura 2), mostró el hecho de que, la sal cristalina, tiene una buena estabilidad térmica, con el punto de fusión a aproximadamente 194,1°C, y que no presentaba ninguna descomposición térmica, a una temperatura inferior a 190,7°C.

Un trazo de TGA (análisis térmico gravimétrico), representativo, para esta muestra de monosal del ácido clorhídrico, mostraba una pérdida de disolvente y / o agua (<0,5%) a temperaturas por debajo de los 150°C, tal y como puede verse en la Figura 3. Este trazo de TGA, indica el hecho de que, la sal cristalina, tenía una pérdida de pequeñas cantidades, en peso, en unos márgenes de temperatura que van desde la temperatura ambiente hasta temperaturas moderadamente elevadas, la cual es consistente con la pérdida del humedad residual o disolvente.

#### 60 EJEMPLO 12

(S)-3-[(R)-fenil-(2,4,6-trifluorofenoxi)metil]pirrolidina

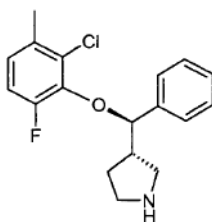


5  
 10 Se procedió a sonificar una mezcla del éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (250 mg, 0,9 mmol), 2,4,6-trifluorofenol (200 mg, 1,4 mmol) y PPh<sub>3</sub> (248 mg, 946 mmol) en THF (512 ml, 6,31 mmol), durante un transcurso de tiempo de varios minutos. Mientras se estaba procediendo a la sonicación, se añadió DIAD (186 ml, 946 mmol), mediante procedimiento de goteo, a la mezcla de reacción, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La mezcla, se concentró, para proporcionar la forma protegida con BOC del compuesto del epígrafe, como un aceite de tonalidad oscura, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

20 El compuesto protegido con BOC, se disolvió en 1,25 M HCl en EtOH (5 ml, 6 mmol) y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y a continuación, se evaporó hasta secado. El residuo, se purificó mediante HPLC de preparación de fase inversa, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como una sal de TFA (276 mg, 94% de pureza). MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO, 308,12; encontrado, 308,8. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm) : 7,37-7,34 (m, 5H), 7,14 (t, *J*= 8,8, 2H), 5,14 (d, *J*= 8,4, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H).

### 25 EJEMPLO 13

#### (S)-3-[(R)-(2-cloro-6-fluoro-3-etilfenoxi)fenilmetil]pirrolidina

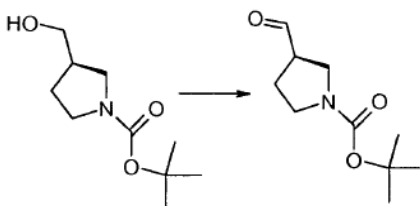


30  
 35 Se procedió a sonificar una mezcla de éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (600 mg, 2 mmol), 2-cloro-6-fluoro-3-etilfenol (521 mg, 3,2 mmol), y PPh<sub>3</sub> (596 mg, 2,3 mmol) en THF (1,2 ml, 15,1 mmol), durante un transcurso de tiempo de varios minutos. Mientras se estaba procediendo a la sonicación, se añadió DIAD (447 ml, 2,3 mmol), mediante procedimiento de goteo, a la mezcla, durante un transcurso de tiempo de un par de minutos, y se sonicó adicionalmente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La mezcla, se concentró, para proporcionar la forma protegida con BOC del compuesto del epígrafe, como un aceite de tonalidad oscura, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

45 El compuesto protegido con BOC, se disolvió en 1,25 M HCl en EtOH (5 ml, 6 mmol) y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y a continuación, se evaporó hasta secado. El residuo, se purificó mediante HPLC de preparación de fase inversa, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como una sal de TFA (350 mg, 94% de pureza). MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClFNO, 320,11; encontrado, 320,3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm) : 7,39-7,30 (m, 5H), 7,05-6,96 (m, 2H), 5,41 (d, *J*= 8,0, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17-2,14-2,10 (m, 1H).

### Preparación 6

#### 55 Éster tert.-butílico del ácido (R)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico

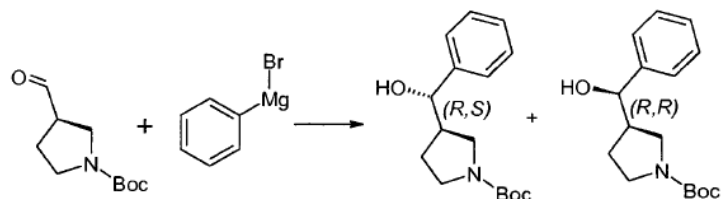


65 A una solución de (R)- Boc-3-pirrolidinmetanol (5,0 g, 24,8 mmol) en DCM, se le añadió TEMPO (80 mg, 0,5 mmol) y

bromuro potásico (150 mg, 1,3 mmol) . Esta mezcla, se enfrió a una temperatura de 5 °C y se agitó vigorosamente, como una mezcla 1:1 pre-enfriada (a una temperatura de 0°C) NaOCl en agua (53 ml) y se añadió una solución acuosa, saturada, de NaHCO<sub>3</sub> (53 ml), mediante procedimiento de goteo. La mezcla resultante, se extrajo con DCM (3 x 50 ml) . Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (50 ml) y NaCl acuoso, saturado (50 ml). La capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, para proporcionar 4,3 g del compuesto del epígrafe, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

#### Preparación 7

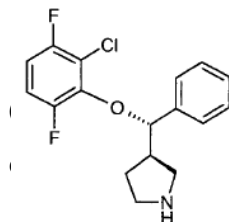
Éster tert.-butílico del ácido (R)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico y Éster tert.-butílico del ácido (R)-3-((R)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico



Se procedió a emplazar el éster tert.-butílico del ácido (R)-3- Formilpirrolidin-1-carboxílico (4,3 g, 22 mmol) en THF (100 ml), en un matraz, bajo atmósfera de nitrógeno, y la solución, se enfrió a una temperatura de -78 °C. Se añadió 1,0 M bromuro de fenilmagnesio en THF (30 ml, 30 mmol), mediante una jeringa, en un transcurso de tiempo de 10 minutos. La solución, se agitó, a una temperatura de -78 °C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, a continuación, ésta se emplazó den un baño de hielo, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, se procedió a añadir NH<sub>4</sub>Cl saturado (25 ml). La mezcla resultante, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado (50 ml) y NaCl acuoso, saturado (50 ml), y a continuación, éstas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron, para proporcionar 6,1 g de producto. La mezcla de productos, se purificó y se separó mediante HPLC de preparación, para proporcionar los compuesto del epígrafe.

#### EJEMPLO 14

(R)-3-[(S)-(2-cloro-3,6-difluorofenoxi)fenil-metil]pirrolidina



Se procedió a sonificar una mezcla de éster tert.-butílico del ácido (R)-3-((R)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (10 g, 36,1 mmol), 2-cloro-3,6-difluorofenol (8,9 g, 54,1 mmol) y PPh<sub>3</sub> (9,93 g, 37,8 mmol) en THF (20,5 ml, 252 mmol), durante un transcurso de tiempo de varios minutos. Mientras se estaba procediendo a la sonicación, se procedió a añadir DIAD (7,5 ml, 37,8 mmol), lentamente, mediante procedimiento de goteo, a la mezcla, en un transcurso de tiempo de varios minutos, y se sonicó adicionalmente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La mezcla, se concentró y a continuación, se trituró en exceso de hexano, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El óxido de PPh<sub>3</sub> precipitado, se filtró y, la capa orgánica, se concentró, para proporcionar un aceite de tonalidad oscura. La mezcla cruda, se diluyó en EtOAc (300 ml), se lavó con IN NaOH (2x200 ml) y NaCl acuoso, saturado (100 ml). La capa orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró. El material orgánico, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de 330 g, 20-50% EtOAc en hexano), para proporcionar 14 g de éster tert.-butílico del ácido (R)-3-[(S)-(2-cloro-3,6-difluorofenoxi)fenilmetil]pirrolidin-1-carboxílico, como un aceite de tonalidad oscura, el cual se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional

El residuo aceitoso procedente de la etapa anterior, se disolvió en HCl en EtOH 1,25 M (200 ml, 0,2 mol) y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y a continuación, se evaporó hasta secado, para proporcionar un sólido de tonalidad rosada. El material, se trituró con exceso de éter, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, después de cuyo transcurso de tiempo todavía permanecían impurezas. El material, se trituró de nuevo, en exceso de EtOAc, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, y se filtró, para proporcionar 8,43 g del compuesto del epígrafe, como una sal cristalina de monoclóhidrato (8,43 g, 65% de rendimiento productivo, 98,6% de pureza). MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>NO, 324,09; encontrado,

324,2.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm) : 7,40-7,32 (m, 5H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 5,49 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 3,38-3,34 (oscuro, 1H, sobrepuesto con disolvente), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H).

#### 5 Difracción de los rayos x, en la materia en polvo

Un modelo patrón de PXRD (difracción de los rayos x, en la materia en polvo) representativo para una muestra de esta sal cristalina, es el que se muestra en la Figura 4, y, las posiciones pico, se encuentran recopiladas en la tabla que se facilita abajo, a continuación:

10

Ángulo 2-Theta	Distanciamiento d (Å)	Intensidad (Cuentas)	Intensidad Relativa, %
7.28	12.135	1867	15.7
10.70	8.262	512	4.3
14.03	6.309	5213	43.9
16.10	5.501	8464	71.2
17.99	4.928	4705	39.6
18.80	4.716	9500	79.9
22.67	3.920	9784	82.3
25.07	3.549	9699	81.6
26.33	3.382	11884	100.0
28.55	3.124	10098	85.0

15

20

25

Así, de este modo, esta sal cristalina, puede caracterizarse mediante un modelo patrón de PXRD, el cual tiene dos o más picos de difracción, en los valores  $2\theta$ , seleccionados entre  $7,3\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $18,0\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$ ,  $22,7\pm 0,2$ ,  $25,1\pm 0,2$ ,  $26,3\pm 0,2$ , y  $28,6\pm 0,2$ . De una forma particular, la sal cristalina, puede caracterizarse por un modelo patrón de difracción de rayos x, en la materia en polvo, el cual comprende picos de difracción, en los valores de  $2\theta$ , seleccionados entre  $7,3\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$ , y  $26,3\pm 0,2$ .

30

#### Análisis térmico

35 Un trazo representativo de DSC (calorimetría de exploración diferencial), para una muestra de esta monosal cristalina del ácido clorhídrico (Figura 5), mostró el hecho de que, la sal cristalina, tiene una buena estabilidad térmica, con el punto de fusión a aproximadamente  $163,5^\circ\text{C}$ , y que no presentaba ninguna descomposición térmica, a una temperatura inferior a  $160^\circ\text{C}$ .

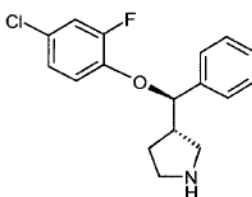
40 Un trazo de TGA (análisis térmico gravimétrico), representativo para esta muestra de monosal del ácido clorhídrico, mostraba una pérdida de disolvente y / o agua ( $<0,2\%$ ) a temperaturas por debajo de los  $150^\circ\text{C}$ , tal y como puede verse en la Figura 6. Este trazo de TGA, indica el hecho de que, la sal cristalina, tenía un pérdida de pequeñas cantidades, en peso, en unos márgenes de temperatura que van desde la temperatura ambiente hasta temperaturas moderadamente elevadas, la cual es consistente con la pérdida de la humedad residual o disolvente.

45

#### EJEMPLO 15

##### (S)-3-[(R)-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina

50



55

Se procedió a disolver, bajo atmósfera de aire, el éster tert.-butílico del ácido (S)-3-((R)-hidroxifenilmetil) pirrolidin-1-carboxílico (400 mg, 1,4 mmol) y 4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno (374 mg, 2,88 mmol), en tolueno seco (2,3 ml, 22 mmol). A esta disolución, se le añadió yoduro de cobre (I) (82 mg, 430  $\mu\text{mol}$ ), 1,10-fenantrolina (160 mg, 860  $\mu\text{mol}$ ), y carbonato de cesio (940 mg, 2,9 mmol). Se procedió a hacer burbujear aire, a través de la mezcla, se selló (se

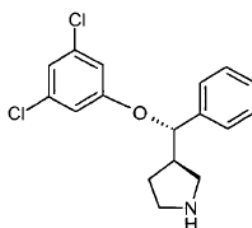
60

estaqueizó) el recipiente y, la mezcla se calentó a una temperatura de 105 °C, durante un transcurso de tiempo de 48 horas. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, se lavó con DCM, se filtró, y se concentró, para proporcionar la forma protegida con BOC del compuesto del epígrafe, como un residuo de aspecto aceitoso, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

El compuesto protegido con BOC, se disolvió en HCl en EtOH 1,25 M (9,2 ml, 11,5 mmol) y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y a continuación, se evaporó hasta secado. El residuo, se purificó mediante HPLC de preparación de fase inversa, para proporcionar el compuesto del epígrafe como una sal de TFA (214 mg, 97% de pureza). MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{17}ClFNO$ , 306,10; encontrado, 306,4.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 7,43-7,39 (m, 5H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 5,46 (d,  $J=6,8$ , 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H).

#### EJEMPLO 16

##### (R)-3-[(S)-(3,5-Diclorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina



Bajo atmósfera de aire, se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido (R)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (400 mg, 1 mmol) y 1,3-dicloro-5-yodobenceno (787 mg, 2,88 mmol) (2,3 ml, 22 mmol). A esta disolución, se le añadió yoduro de cobre (I) (82 mg, 430  $\mu$ mol), 1,10-fenantrolina (160 mg, 0,86 mmol), y carbonato de cesio (940 mg, 2,9 mmol). Se procedió a hacer burbujear aire a través de la mezcla, se selló y reciente y, la mezcla, se calentó a una temperatura de 105°C, durante un transcurso de tiempo de 48 horas. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, se lavó con DCM, se filtró, y se concentró, para proporcionar la forma protegida con BOC del compuesto del epígrafe (éster tert.-butílico del ácido ((R)-3-[(S)-(3,5-diclorofenoxi)fenilmetil]pirrolidin-1-carboxílico), como un residuo de aspecto aceitoso, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

El compuesto protegido con BOC, se disolvió en HCl en EtOH 1,25 M (9,2 ml, 11,5 mmol) y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y a continuación, se evaporó hasta secado. El residuo, se purificó mediante HPLC de preparación de fase inversa, para proporcionar el compuesto del epígrafe como una sal de TFA (258 mg, 91% de pureza). MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{17}Cl_2NO$ , 322,07; encontrado, 322,0.

##### Procedimiento alternativo

Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido (R)-3-((S)-hidroxifenilmetil)pirrolidin-1-carboxílico (10,0 g, 36,0 mmol), en DMF anhidro (65 ml, 840 mmol). Se añadió hidruro sódico lavado y secado (1,0 g, 43 mmol) y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. A continuación, se añadió 3,5-diclorofluorobenceno (10 ml, 80 mmol) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (200 ml) y 1M HCl (200 ml), se procedió a mezclar y, las fases, se separaron. La capa orgánica, se lavó con 2x200 ml de NaCl acuoso, diluido, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentró, hasta secado, para proporcionar 19 g de producto crudo. El producto crudo, se purificó en una columna de de SiG, de 300 g, para proporcionar el éster tert.-butílico del ácido (R)-3-[(S)-(3,5-diclorofenoxi)fenilmetil]pirrolidin-1-carboxílico, como una espuma pegajosa, de tonalidad blanca (14,1 g, 91,67% de pureza).

##### Sal cristalina de Monoclorhidrato

Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido (R)-3-[(S)-(3,5-diclorofenoxi)fenilmetil]pirrolidin-1-carboxílico (14,0 g, 33,1 mmol) en EtOH (100 ml, 2 mol). A continuación, se añadió, a la mezcla, una solución de HCl, preparada mediante una lenta adición de cloruro de acetilo (23,6 ml, 331 mmol) en EtOH (50 ml, 860 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó mediante evaporación rotativa, y se añadió EtOAc (200 ml), seguido de la eliminación de la mayor parte del disolvente. A continuación, se añadió EtOAc (50 ml), la solución, se calentó a una temperatura de 75 °C durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró, y se secó, para proporcionar la (R)-3-[(S)-(3,5-diclorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina, como una sal de HCl (10,5 g, >99% de pureza).



Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido (*R*)-3-[(*S*)-(3,5-diclorofenoxi)fenilmetil]pirrolidin-1-carboxílico (14,0 g, 33,1 mmol) en EtOH (100 ml, 2 mol). A la mezcla, se le añadió una solución de HCl, preparada mediante la lenta adición de cloruro de acetilo (23,6 ml, 331 mmol) en EtOH (50 ml, 860 mmol), a una temperatura de 0 °C. La mezcla se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó mediante evaporación rotativa, se añadió EtOAc (200 ml), seguido de la eliminación de la mayor parte del disolvente. Se añadió EtOAc (100 ml) y, la solución, se calentó, a una temperatura de 75 °C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, se enfrió a la temperatura ambiente (sembrada a 35 °C) y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió a filtrar los sólidos, y se secaron, para proporcionar 5 g del producto. El producto, se suspendió dos veces, a en EtOAc(5 vol), a una temperatura de 65 °C, para proporcionar la (*R*)-3[(*S*)-(3,5-diclorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina, como una sal de HCl (4,1 g, >99% de pureza).

Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido (*R*)-3-(*S*)-hidroxifenilmetil]pirrolidin-1-carboxílico (2,0 g, 7,2 mmol), en DMF anhidro (10 ml, 100 mmol). Se añadió hidruro de litio (86 mg, 11 mmol) en porciones separadas. La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. A la mezcla, se le añadió 3,5-diclorofluorobenceno (1,7 ml, 14 mmol), y la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Se procedió, a continuación, a agitar la mezcla, a una temperatura de 70 °C, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron EtOAc (80 ml) y HCl 1M (50 ml). Después de haber procedido al mezclado, las fases, se separaron y, la capa orgánica, se lavó con NaCl acuoso, diluido (1x50 ml), se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró, hasta secado, para proporcionar 3,5 g de producto crudo. En el producto crudo, se añadieron 25 ml de una solución de HCl frío, en una solución de EtOH/EtOAc, y se procedió a agitar, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mayor parte del disolvente, se eliminó, mediante evaporación rotativa, se añadió EtOAc (50 ml) y, la mayor parte del disolvente, se eliminó otra vez. Recristalización y la resuspensión en EtOAc (20 ml), proporcionó la (*R*)-3-(*S*)-(3,5-diclorofenoxi)fenilmetil] pirrolidina, como una sal de HCl (2 g, ~99% de pureza).

Los tres lotes de (*R*)-3[(*S*)-(3,5-diclorofenoxi)fenilmetil] pirrolidina-HCl (16,5 g, 46,0 mmol), se volvieron a suspender en EtOAc (100 ml, 1 mol) y, a continuación, se agitaron a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, se filtraron, y se secaron, bajo la acción del vacío, durante un transcurso de tiempo de 48 horas, para proporcionar la (*R*)-3-[(*S*)-(3,5-diclorofenoxi)fenilmetil]pirrolidina, como una sal cristalina de monohidrato (16,2 g).

#### Difracción de los rayos x, en la materia en polvo

El modelo patrón de PXRD (difracción de los rayos x, en la materia en polvo) para la sal de monohidrato, mostraba que el material era cristalino. Un modelo patrón de PXRD, para una muestra de esta sal cristalina, es el que se muestra en la figura 7, y las posiciones pico, se encuentran recopiladas en la tabla que se facilita abajo, a continuación

Ángulo 2-Theta	Distancia- miento d ( Å)	Intensidad (Cuentas)	Intensidad Relativa, %
5.99	14.740	331	2.2
12.92	6.847	2631	17.3
16.04	5.522	1030	6.8
18.97	4.673	2168	14.2
19.73	4.496	15244	100.0
21.20	4.188	4561	29.9
22.97	3.869	6526	42.8
23.39	3.799	7382	48.4
23.87	3.725	7756	50.9
33.68	2.659	6007	39.4

Así, de este modo, la sal cristalina, puede caracterizarse mediante un modelo patrón de PXRD, el cual tiene dos o más picos de difracción, en los valores 2 $\theta$ , seleccionados entre 6,0 $\pm$ 0,2, 12,9 $\pm$ 0,2, 16,0 $\pm$ 0,2, 19,0 $\pm$ 0,2, 19,7 $\pm$ 0,2, 21,2 $\pm$ 0,2, 23,0 $\pm$ 0,2, 23,4 $\pm$ 0,2, 23,9 $\pm$ 0,2, y 33,7 $\pm$ 0,2. De una forma particular, la sal cristalina, puede caracterizarse mediante un modelo patrón de difracción de rayos x, el cual tiene picos de difracción en los valores 2 $\theta$ , de 12,9 $\pm$ 0,2, 19,7 $\pm$ 0,2, 23,4 $\pm$ 0,2, y 23,9 $\pm$ 0,2.

#### Análisis térmico

Un trazo representativo de DSC (calorimetría de exploración diferencial), para una muestra de esta monosal

cristalina del ácido clorhídrico (Figura 8), mostró el hecho de que, la sal cristalina, tiene una buena estabilidad térmica, con el punto de fusión a aproximadamente 223,0°C, y que no presentaba ninguna descomposición térmica, a una temperatura inferior a 220°C.

- 5 Un trazo de TGA (análisis térmico gravimétrico), representativo, para esta muestra de monosal del ácido clorhídrico, mostraba una pérdida de disolventes y / o agua (<0,1%) a temperaturas por debajo de los 150°C, tal y como puede verse en la Figura 8. Este trazo de TGA, indica el hecho de que, la sal cristalina, tenía una pérdida de pequeñas cantidades, en peso, en unos márgenes de temperatura que van desde la temperatura ambiente hasta temperaturas moderadamente elevadas, la cual es consistente con la pérdida del humedad residual o disolvente.

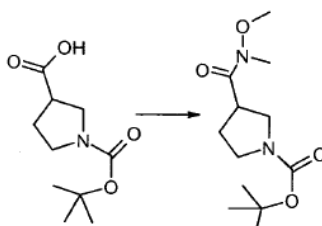
10

#### Preparación 8

##### Éster tert.-butílico del ácido 3-(metoximetilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxílico

15

20



- 25 Se procedió a combinar el éster 1-tert.-butílico del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico (0,7 g, 3,3 mmol), HCTU (2,0 g, 4,9 mmol), y HOBt (747 mg, 4,9 mmol), *N,O*-dimetilhidroxilamina HCl (1,6 g, 16,3 mmol) y DMF (10,0 ml, 129 mmol), y se enfriaron a una temperatura de 0°C, mediante la utilización de un baño de hielo. A continuación, se procedió a añadir DIPEA (5,7 ml, 32,5 mmol), de una forma lenta, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se dejó que, la mezcla, se calentara a la temperatura ambiente y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 horas.
- 30 Después, la mezcla, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (75 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron NaCl con saturado (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo la acción de alto vacío, para proporcionar 2,9 g del compuesto crudo del epígrafe, como una mezcla de los enantiómeros (R) y (S).

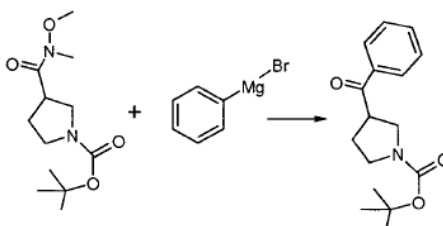
35

#### Preparación 9

##### Éster tert.-butílico del ácido 3-benzoilpirrolidin-1-carboxílico

40

45



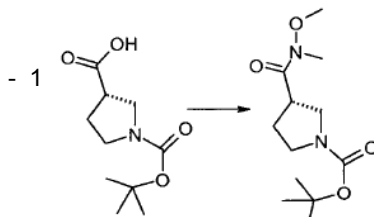
- 50 Se procedió a combinar el éster tert.-butílico del ácido 3- (metoximetilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxílico (400 mg, 1,6 mmol) y THF (10 ml, 0,1 mol), bajo atmósfera de nitrógeno. La solución, se enfrió a una temperatura de 0°C, mediante la utilización de un baño de hielo. A continuación, se añadió 1,0 M de bromuro de fenilmagnesio en THF (2,0 ml, 2,0 mol), mediante procedimiento de goteo, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. La mezcla se calentó lentamente, a la temperatura ambiente, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, en cuyo momento, se añadió una cantidad adicional de 1,0 M de bromuro de fenilmagnesio en THF (5,0 ml, 5,0 mol), en un transcurso de tiempo de 10 minutos. Después de un transcurso de tiempo de 5 minutos, la mezcla, se enfrió, en un baño de hielo y, la reacción, se extinguió, interrumpiéndola mediante una lenta adición de agua (15ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (1 x 100ml), y la capa orgánica, se lavó con NaCl acuoso, saturado (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar 850 mg de producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (12 g columna, 20-100% EtOAc en hexano, en un transcurso de tiempo de 17 minutos), para proporcionar una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del epígrafe, como un aceite claro (412 mg).

#### Preparación 10

##### Éster tert.-butílico del ácido (S)-3-(metoximetilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxílico

65

5



10

15

20

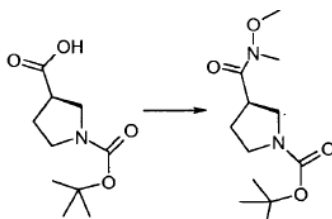
Se procedió a combinar el 1- éster tert.-butílico del ácido (3S)-Boc-β-prolin-OH (700 mg, 3,3 mmol; (S)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico ácido), HCTU (1,7 g, 4,1 mmol), HOBT (622 mg, 4,1 mmol), *N*, *O*- dimetilhidroxilamina HCl (1,6 g, 16,3 mmol), y DMF (10,0 ml, 129 mmol), y se enfriaron a una temperatura de 0°C, mediante la utilización de un baño de hielo. Se añadió, DIPEA (5,7 ml, 32,5 mmol), lentamente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se dejó que la mezcla se calentara, a la temperatura ambiente, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. Se procedió, a continuación, a diluir la mezcla, con NaHCO<sub>3</sub> saturado (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl acuoso, saturado (50 ml) y agua (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y éstas se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar 1,6 g del compuesto crudo del epígrafe.

#### Preparación 11

25

#### Éster tert.-butílico del ácido (R)-3-(metoximetilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxílico

30



35

40

45

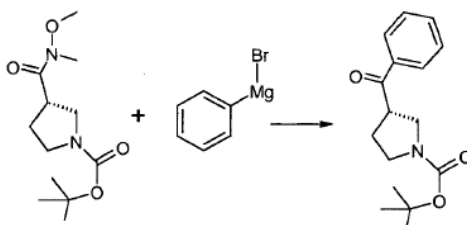
Se procedió a combinar (R)-1-*N*-Boc-β-prolina (700 mg, 3,3 mmol; 1-éster tert.-butílico del ácido (R)-pirrolidin-1, 3-dicarboxílico), HCTU (1,7 g, 4,1 mmol), HOBT (622 mg, 4,1 mmol), *N*, *O*- dimetilhidroxilamina HCl (1,6 g, 16,3 mmol) y DMF (10,0 ml, 129 mmol), y enfriaron, a una temperatura de 0°C, mediante la utilización de un baño de hielo. Se añadió DIPEA (5,7 ml, 32,5 mmol), de una forma lenta, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se dejó que se calentara la mezcla, a la temperatura ambiente y se agitó durante un transcurso de tiempo de 15 horas. A continuación, la mezcla, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con NaCl saturado (50 ml) y agua (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción de alto vacío, para proporcionar 1,6 g del producto crudo, el cual se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (12 g de columna, 10-100% EtOAc in hexano, en un transcurso de tiempo de 16 minutos), y se emplazó bajo la acción de alto vacío, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos para proporcionar 723 mg del compuesto del epígrafe.

#### Preparación 12

50

#### Éster tert.-butílico del ácido (S)-3-benzoilpirrolidin-1-carboxílico

55



60

65

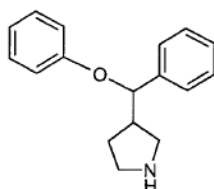
Se procedió a combinar el éster tert.-butílico del ácido (S)-3-(metoximetilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxílico (400 mg, 1,6 mmol) y THF (10 ml, 0,1 mol), bajo atmósfera de nitrógeno. La solución, se enfrió a una temperatura de 0°C, mediante la utilización de un baño de hielo. A continuación, se añadió 1,0 M de bromuro de fenilmagnesio en THF (7,0 ml, 7,0 mmol), mediante procedimiento de goteo, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. La mezcla, calentó lentamente, a la temperatura ambiente, y ésta se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, la mezcla, se enfrió, en un baño de hielo y, la reacción, se interrumpió, extinguiéndola, mediante la

lenta adición de agua (15 ml). Después, la mezcla, se extrajo con EtOAc (1 x 100 ml), y la capa orgánica, se lavó con NaCl saturado (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar 849 mg de producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (12 g columna, 20-100% EtOAc en hexano en un transcurso de tiempo de 17 minutos), y se emplazó bajo

5 la acción de alto vacío, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, para proporcionar 372 mg del compuesto del epígrafe, como un aceite claro.

#### EJEMPLO 17

10 Mezcla de enantiómeros *RS/SR* (17-1) y mezcla de enantiómeros *SS/RR* (17-2) de la 3-(fenoxifenilmetil)pirrolidina



20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y mediante la utilización de éster tert.-butílico del ácido 3-(fenoxifenilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico, en lugar del éster tert.-butílico del ácido 3-(fenil-*o*-toliloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico, se procedió a prepara la mezcla de enantiómeros *RS/SR* (16-1) del compuesto del epígrafe, como una sal de HCl (56% de rendimiento productivo; 98% de pureza) . MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO, 254,15; encontrado 254,1.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, y, en la Preparación 3, sustituyendo la mezcla de enantiómeros *RS/SR*, por la mezcla de enantiómeros *SS/RR*, del éster tert.-butílico del ácido 3-(hidroxifenilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico (47,5 mg, 170 μmol), y sustituyendo el 2-yodoanisol, por el yoduro de arilo apropiado, se preparó la mezcla de enantiómeros *SS/RR* (16-2) del compuesto del epígrafe (12,4 mg), como una sal de TFA. MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO, 254,15; encontrado 254,2.

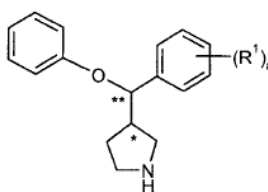
30 Mientras que, ambos compuestos anteriormente mencionados, arriba, exhibían afinidad para SERT y NET, el compuesto 17-1, exhibían afinidad a NET pK<sub>i</sub>≥8 y un SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub>, en unos márgenes comprendidos entre 0,1-100.

Compuesto	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
Ejemplo 17- 1	8,2	1,3

35 En las figuras que se facilitan abajo, a continuación, los dos centros quirales, se identifican mediante los símbolos \* y \*\*. Cuando se describe la estereoquímica, el átomo de carbono indicado mediante el símbolo \*, se designa en primer lugar. Así, de este modo, una designación del tipo "SR", representa un compuesto que tiene la configuración (S), en el átomo de carbono indicado mediante el símbolo \*, y que tiene la configuración (R), en átomo de carbono \*\*. El mismo criterio, se mantiene como cierto, para las mezclas racémicas. Así, por ejemplo, una designación "RS/SR", representa una mezcla racémica de los compuestos (*R,S*) y los compuestos (*S,R*), a saber, una mezcla de los compuestos que tienen la configuración (*R*), en átomo de carbono \*, y la configuración (*S*), en el átomo de carbono \*\*, y compuestos que tienen la configuración (*S*), en el átomo de carbono \*, y la configuración (*R*), en el átomo de carbono \*\*.

#### EJEMPLO 18

50 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 18-1 a 18-7, que tenían la fórmula II':



(II') en donde, a = 1

60

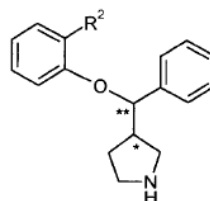
Comp.	Estereo- química	R <sup>1</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
				Calcu- lado	Encon- trado
18-1	<i>RS/SR</i>	2-F	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FNO	272.14	272.2
18-2	<i>SR/RS</i>	3-Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	288.11	288.0
18-3	<i>SR/RS</i>	3-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.2
18-4	<i>RS/SR</i>	3-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.2
18-5	<i>RS/SR</i>	3-OCF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	338.13	338.2
18-6	<i>SR/SS</i>	3-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.4
18-7	<i>SR/SS</i>	3-CHO	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	282.14	282.8

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, el compuesto listado en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibe una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Compuesto	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
18- 7	8	6,3

**EJEMPLO 19**

Si siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 19-1 a 19-31 que tenían la siguiente fórmula:



Comp.	Estereo- química	R <sup>2</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
				Calc.	Enco
19-1	<i>RS/SR</i>	F	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FNO	272.14	272.6
19-2	<i>SR</i>	F	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FNO	272.14	272.2
19-3	<i>RS</i>	F	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FNO	272.14	272.2
19-4	<i>RS/SR</i>	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	288.11	288.0
19-5	<i>SR</i>	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	288.11	288.0
19-6	<i>RS</i>	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	288.11	288.0
19-7	<i>RS/SR</i>	Br	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> BrNO	332.06	332.0
19-8	<i>RS/SR</i>	I	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> I <sub>2</sub> NO	380.04	380.4
Ej. 1	<i>RS/SR</i>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.1
Ej. 4-1	<i>SS/RR</i>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.2
19-9	<i>SR</i>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.2
19-10	<i>RS</i>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.2
19-11	<i>RS/SR</i>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO	282.18	282.2
19-12	<i>RS/SR</i>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO	296.19	296.2

ES 2 434 250 T3

Continuación tabla

5	19-13	RS/SR	-CF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO	322.13	322.2
	Ej.2	RS/SR	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.4
	Ej. 6-1	RS	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.4
	Ej. 6-2	SR	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.4
10	Ej. 4-2	SS/RR	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.4
	19-14	RR	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.8
	19-15	SS	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.8
15	19-16	SS/RR	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	298.17	298.6
	Ej. 5	RS/SR	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	298.17	298.6
	19-17	RS/SR	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	312.19	312.4
	19-18	RS/SR	-OCF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	338.13	338.2
20	19-19	RS/SR	-fenilo	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO	330.18	330.2
	19-20	RR/SS	-CH <sub>2</sub> -fenilo	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> NO	344.19	344.2
	19-21	RS/SR	-CH <sub>2</sub> -fenilo	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> NO	344.19	344.2
25	19-22	RS/SR	-O-2,4 diclorofenilo	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	414.10	414.0
	19-23	RS/SR	-O-bencilo	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	360.19	360.2
	19-24	RS/SR	-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.2
30	Ej. 9-3	SR	-C(O)CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	296.16	296.2
	19-25	RS	-C(O)CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	296.16	296.2
	19-26	SR/RS	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	310.17	310.2
	19-27	SR	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	310.17	310.2
35	Ej. 9-5	SR	-C(O)OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	312.15	312.2
	19-28	RS/SR	-NO <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	299.13	299.2
	19-29	RS/SR	-SCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NOS	300.13	300.2
40	19-30	SR	-SCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NOS	300.13	300.4
	19-31	RS	-SCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NOS	300.13	300.4
	Ej.9-1	SR	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	332.12	332.0

45 Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Compuesto	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
19-1	8,6	4
19-2	9	6,3
19-3	8	0,4
19-4	9,1	2
19-5	9.3	65
19-6	8,2	0,2

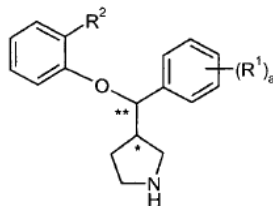
50

Continuación tabla

19-7	9	1
19-8	9	0,6
Ejemplo 1	8,5	1,3
19-9	9,1	13
19-11	8,5	4
19-12	8,7	16
19-13	8,6	7,9
Ejemplo 2	9,1	13
Ejemplo 6-2	9,4	50
Ejemplo 5	8,9	32
19-17	8,5	40
19-18	8,9	20
19-19	8,7	32
19-20	8,1	1,6
19-21	8,3	5
19-23	8	3
Ejemplo 9-3	8,5	50
19-26	8,4	50
19-27	8,7	100
19-28	8,4	13
19-29	9,2	25
19-30	9,4	63

5 EJEMPLO 20

10 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 20-1 a 20-39 que tenían la siguiente fórmula:



20 (III') en donde, a es 1 ó 2

ES 2 434 250 T3

Com- puesto	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
					Calc.	Encon.
20-1	<i>RS/SR</i>	2-Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
20-2	<i>RR/SS</i>	2-Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
20-3	<i>RS/SR</i>	2-F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
20-4	<i>RS/SR</i>	3-F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
20-5	<i>RS/SR</i>	3-Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
20-6	<i>RS/SR</i>	3-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> CINO	302.12	302.2
20-7	<i>RS/SR</i>	3-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> CINO <sub>2</sub>	318.12	318.2
20-8	<i>RS/SR</i>	2-OCF <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	372.09	372.0
20-9	<i>RS/SR</i>	3-OCF <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	372.09	372.0
20-10	<i>RS/SR</i>	3-OCH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	326.20	326.2
20-11	<i>RS/SR</i>	3-OCF <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	380.18	380.2
20-12	<i>RS/SR</i>	3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> CINO	330.15	330.2
20-13	<i>RS/SR</i>	3-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> FNO	314.18	314.2
20-14	<i>RS/SR</i>	2-F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	302.15	302.2
20-15	<i>RS/SR</i>	3-F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	302.15	302.2
20-16	<i>RS/SR</i>	2-Cl	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> CINO <sub>2</sub>	318.12	318.2
20-17	<i>SR</i>	2-Cl	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> CINO <sub>2</sub>	318.12	318.0
20-18	<i>RS</i>	2-Cl	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> CINO <sub>2</sub>	318.12	318.0
20-19	<i>RR/SS</i>	2-Cl	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> CINO <sub>2</sub>	318.12	318.2
20-20	<i>RS/SR</i>	3-Cl	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> CINO <sub>2</sub>	318.12	318.2
20-21	<i>RS/SR</i>	4-Cl	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> CINO <sub>2</sub>	318.12	318.2
20-22	<i>SR/RS</i>	3-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	314.17	314.2
20-23	<i>RS/SR</i>	2-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	368.14	368.2
20-24	<i>RR/SS</i>	2-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	368.14	368.2
20-25	<i>RS/SR</i>	3-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	368.14	368.2
20-26	<i>SR/SS</i>	3-CH <sub>2</sub> OH	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	314.17	314.0
20-27	<i>SR</i>	3-CN	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	309.15	309.8
20-28	<i>SR</i>	4-CN	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	309.15	309.8
20-29	<i>SR</i>	2-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	362.13	362.0
20-30	<i>SR</i>	3-CONH <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	327.16	327.4
20-31	<i>RR/SS</i>	3,5-F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.2
20-32	<i>RS/SR</i>	3,5-F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.2
20-33	<i>SR</i>	3,5-F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.0
20-34	<i>RS</i>	3,5-F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.2
20-35	<i>RS/SR</i>	3-F,5-Cl	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.0
20-36	<i>RS/SR</i>	3-F,5-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>2</sub>	316.16	316.2



Continuación tabla

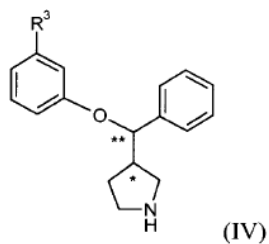
5	20-37	<i>RR/SS</i>	3-F,5-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>2</sub>	316.16	316.2
	20-38	<i>RS/SR</i>	3-Cl, 5-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	386.11	386.0
	20-39	<i>RS/SR</i>	3,5-diF	Ph	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> NO	366.16	366.2

10 Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>	
15	20-1	8.5	0.5
	20-4	8.6	0.63
	20-5	8.6	1.6
20	20-6	8.4	1.6
	20-7	8.5	1.3
	20-10	8.3	2.5
25	20-12	8.3	7.9
	20-13	8.3	10
	20-15	8.3	4
30	20-16	8.9	4
	20-17	9	13
	20-20	8.6	13
35	20-21	8.7	4
	20-23	8.3	1.6
	20-26	8.4	10
40	20-27	9.1	100
	20-28	8.6	5
	20-30	8.6	25
45	20-31	8.3	6.3
	20-32	9.1	10
	20-34	8.4	1
50	20-35	9.2	16
	20-36	8.9	7.9
55	20-37	8.2	13

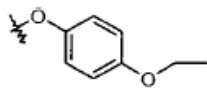
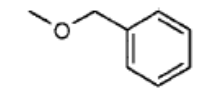
EJEMPLO 21

60 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 21-1 a 21-21, que tenían la siguiente fórmula:



Comp.	Estereo-química	R <sup>3</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
				Calc.	Encon.
21-1	<i>RS/SR</i>	F	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FNO	272.14	272.2
21-2	<i>RS/SR</i>	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	288.11	288.2
21-3	<i>SR</i>	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	288.11	288.0
21-4	<i>RS</i>	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	288.11	288.0
21-5	<i>RS/SR</i>	Br	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> BrNO	332.06	332.0
21-6	<i>RS/SR</i>	I	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> I NO	380.04	380.2
21-7	<i>RS/SR</i>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.2
21-8	<i>SR</i>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.2
21-9	<i>RS</i>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.2
21-10	<i>RS/SR</i>	-CF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO	322.13	322.2
21-11	<i>RS/SR</i>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.2
21-12	<i>RS/SR</i>	-OCF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	338.13	338.2
21-13	<i>RS/SR</i>		C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	346.17	346.2
21-14	<i>RS/SR</i>		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>2</sub>	380.13	380.2
21-15	<i>RS/SR</i>		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>2</sub>	364.16	364.2
21-16	<i>RS/SR</i>		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>2</sub>	380.13	380.2
21-17	<i>RS/SR</i>		C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	374.20	374.2
21-18	<i>RS/SR</i>		C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	390.20	390.2
21-19	<i>RS/SR</i>		C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	374.20	374.2

Continuación tabla

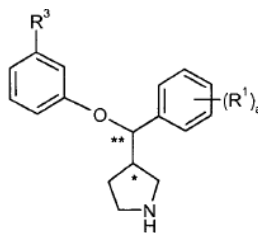
5	21-20	RS/SR		C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	390.20	390.2
10	21-21	RS/SR		C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	360.19	360.2
	Ej. 9-2	SR	-NO <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	299.13	299.2

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> /NET K <sub>i</sub>
21-1	8.4	1
21-2	8.6	0.3
21-3	8.6	2
21-4	8.3	0.1
21-5	8.5	0.2
21-6	8.4	0.2
21-7	8.4	0.5
21-8	8.2	2.5
21-13	8.9	1.3
21-14	8.3	0.8
21-15	8.7	1
21-16	8.2	0.3

EJEMPLO 22

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 22-1 a 22-8, que tenían la siguiente fórmula:



(IV) en donde, a es 1 ó 2

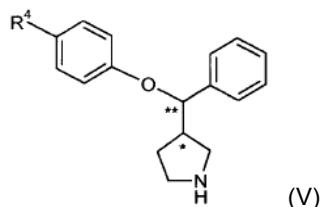
Com-puesto	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
					Calc.	Encon.
22-1	SR	3-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 5-F	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> S	368.11	368.0
22-2	RS/SR	2-F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
22-3	RS/SR	3-F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
22-4	RS/SR	3-Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
22-5	RS/SR	2-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.2
22-6	RS/SR	3-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.2
22-7	RS/SR	3-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	318.12	318.2
22-8	RS/SR	3-OCF <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	372.09	372.0

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, el compuesto listado en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibe una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Compuesto	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
22-3	8,1	0,1
22-4	8,1	0,2

**EJEMPLO 23**

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 23-1 a 23-17, que tenían la siguiente fórmula:



Comp.	Estereo-química	R <sup>4</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
				Calcu-lado	Encon-trado
23-1	RS/SR	F	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FNO	272.14	272.2
23-2	RS/SR	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	288.11	288.2
23-3	SR	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	288.11	288.0
23-4	RS	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO	288.11	288.0
23-5	RS/SR	Br	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> BrNO	332.06	332.0
23-6	RS/SR	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.2
23-7	SR	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.2
23-8	RS	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.16	268.2

Continuidad tabla

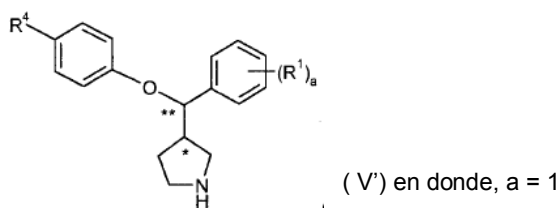
23-9	RS/SR	-CF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO	322.13	322.2
23-10	RS/SR	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.16	284.2
23-11	RS/SR	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	298.17	298.2
23-12	RS/SR	-OCF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	338.13	338.2
23-13	RS/SR	-Ph	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO	330.18	330.2
23-14	RS/SR	-O-Ph	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	346.17	346.2
23-15	RS/SR	-OCH <sub>2</sub> -Ph	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	360.19	360.2
23-16	SR	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	332.12	332.2
23-17	SR	-CONH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	297.15	297.2

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Compuesto	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
23-3	8,4	0,2
23-6	8,2	0,2
23-15	8,1	2

EJEMPLO 24

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 24-1 a 24-7, que tenían la siguiente fórmula:

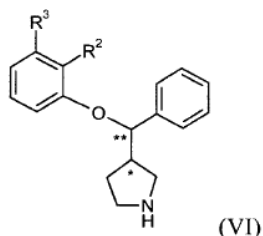


Com-puesto	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Fórmula	MS m/z : [M+H] <sup>+</sup>	
					Calc.	Encon.
24-1	RS/SR	2-F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
24-2	RS/SR	3-F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
24-3	RS/SR	3-Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
24-4	RS/SR	2-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.2
24-5	RS/SR	3-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.2
24-6	RS/SR	3-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	318.12	318.2
24-7	RS/SR	3-OCF <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	372.09	372.0

Los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET.

EJEMPLO 25

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 25-1 a 25-34, que tenían la siguiente fórmula:



20

25

30

35

40

45

50

55

60

Com-puesto	Estereo-química	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
					Calc.	Enc.
25-1	SR	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.2
25-2	RS	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.2
25-3	RS/SR	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.6
25-4	SR	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
25-5	RS	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
25-6	SR	F	-CF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO	340.12	340.0
25-7	RS	F	-CF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO	340.12	340.0
25-8	RS/SR	F	-O-Ph	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>2</sub>	364.16	364.2
25-9	RS/SR	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
25-10	RS	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
25-11	SR	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
25-12	SS	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
25-13	RR	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
Ej. 9-4	SR	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
25-14	RS	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.2
25-15	RS/SR	Cl	-O-Ph	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>2</sub>	380.13	380.0
25-16	SR	Cl	-CF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO	356.10	356.0
25-17	RS/SR	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
25-18	RS	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
25-19	SR	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
25-20	RS/SR	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.2
25-21	SR	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
25-22	RS	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
25-23	RS/SR	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO	282.18	282.2
25-24	SR	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO	282.18	282.2
25-25	RS	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO	282.18	282.2

## Continuación tabla

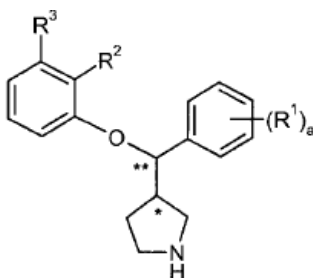
5	25-26	SR	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	302.15	302.2
	25-27	SR	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	318.12	318.0
	25-28	RS/SR	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	314.17	314.2
	25-29	RS/SR	-CN	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O	297.13	297.2
10	25-30	SR/RS	-C(O)CH <sub>3</sub>	F	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	314.15	314.2
	25-31	SR	-C(O)CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	330.12	330.0
	25-32	SR/RS	-C(O)CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	364.14	364.2
15	25-33	SR/RS	-C(O)CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	326.17	326.2
	25-34	SR	-C(O)OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>3</sub>	330.14	330.2

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
25-1	9.1	32
25-2	8.2	0.2
25-3	9.1	0.5
25-4	9.1	5
25-5	8.8	0.1
25-8	8.6	1.3
25-9	9.4	0.4
25-10	9.2	0.1
25-11	9.2	1.6
Ej. 9-4	9.2	6.3
25-15	8.6	0.2
25-17	8.6	0.2
25-19	9.1	4
25-20	9.2	0.2
25-21	8.9	0.6
25-22	9.2	0.2
25-23	8.8	0.1
25-24	8.6	0.3
25-26	8.9	13
25-30	8.5	10
25-34	9	100

EJEMPLO 26

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 26-1 a 26-8, que tenían la siguiente fórmula:



(VI') en donde, a = 1

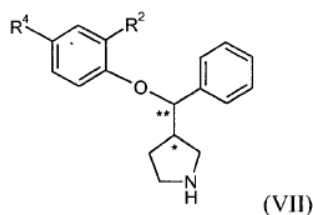
Com-Pues-to	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Encon.
26-1	RS/SR	2-F	-Cl	-Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
26-2	RS/SR	3-F	-Cl	-Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
26-3	RS/SR	3-Cl	-Cl	-Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
26-4	RS/SR	2-CH <sub>3</sub>	-Cl	-Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.0
26-5	RS/SR	3-CH <sub>3</sub>	-Cl	-Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.0
26-6	RS/SR	3-OCH <sub>3</sub>	-Cl	-Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	352.08	352.0
26-7	RS/SR	3-OCF <sub>3</sub>	-Cl	-Cl	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	406.05	406.0
26-8	SR	3-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 5-F	-Cl	F	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> S	402.07	402.0

35 Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
26-1	8,8	0,1
26-3	8,3	0,1
26-6	8,4	0,1

EJEMPLO 27

45 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 27-1 a 27-39, que tenían la siguiente fórmula:



(VII)



ES 2 434 250 T3

Com- puesto	Estereo- química	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Fórmula	MS m/z : [M+H] <sup>+</sup>		
					Calc.	Enc.	
27-1	<i>RS/SR</i>	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.2	
Ej. 7	<i>SR</i>	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.2	
5	27-2	<i>RS</i>	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.0
	27-3	<i>RS/SR</i>	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.2
	27-4	<i>SS</i>	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.6
10	Ej. 15	<i>SR</i>	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.4
	27-5	<i>RS/SR</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
	27-6	<i>SR</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
15	27-7	<i>RS</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
	27-8	<i>SR</i>	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
	27-9	<i>RS</i>	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
20	27-10	<i>SR</i>	Cl	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
	27-11	<i>RS</i>	Cl	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
	27-12	<i>RS/SR</i>	Cl	-NO <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	333.09	330.0
25	27-13	<i>RS/SR</i>	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
	27-14	<i>SR</i>	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
	27-15	<i>RS</i>	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
30	27-16	<i>RS/SR</i>	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.2
	27-17	<i>SR</i>	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
	27-18	<i>RS</i>	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
35	27-19	<i>SS</i>	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
	27-20	<i>RR</i>	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
	27-21	<i>RS/SR</i>	-CF <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO	356.10	356.0
40	27-22	<i>RS/SR</i>	-CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	313.15	313.2
	27-23	<i>SR</i>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FNO	300.17	300.4
	27-24	<i>RS</i>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FNO	300.17	300.2
45	27-25	<i>SR</i>	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	302.15	302.2
	27-26	<i>RS</i>	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	302.15	302.2
	27-27	<i>SR</i>	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	318.12	318.4
	27-28	<i>RS</i>	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	318.12	318.4
50	27-29	<i>RS/SR</i>	-OCH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	329.14	329.4
	27-30	<i>RS</i>	-OCH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	329.14	329.4
	27-31	<i>SR</i>	-OCH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	329.14	329.4
55	27-32	<i>SR/RS</i>	-C(O)CH <sub>3</sub>	F	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	314.15	314.2
	27-33	<i>RS/SR</i>	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	313.15	313.2
	27-34	<i>SR</i>	-C(O)OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	346.11	346.0
60	27-35	<i>RS</i>	-C(O)OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	346.11	346.0

Continuación tabla

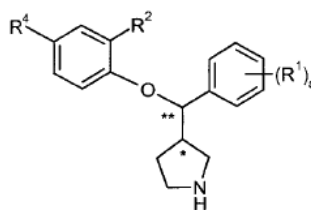
27-36	SR	-C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	360.13	360.0
27-37	RS	-C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	360.13	360.0
27-38	SR	-C(O)O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>3</sub>	374.14	374.2
27-39	RS	-C(O)O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>3</sub>	374.14	374.2

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
Ej. 7	8,5	3,2
27-2	8,3	0,1
Ej. 15	8,6	0,3
27-5	8.5	0.1
27-6	8.9	0.2
27-8	8.6	1.6
27-10	9.2	0.8
27-13	8.5	0.3
27-14	8.7	0.3
27-17	8.6	0.1
27-21	8	0.6
27-23	9	0.8
27-25	9.1	4.6
27-27	9.5	0.4
27-33	8	1.6
27-34	8.6	4
27-36	8.4	0.6

**EJEMPLO 28**

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 28-1 a 28-21, que tenían la siguiente fórmula:



(VII') en donde, a es 1 ó 2

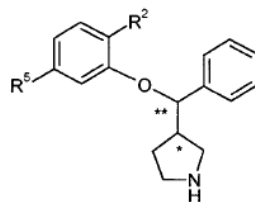
Com- Pues- to	Estereo- química	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Enc.
28-1	SR	2-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> S	368.11	368.0
28-2	SR	4-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> S	368.11	368.0
28-3	SR	3-CN	F	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClFN <sub>2</sub> O	331.09	331.2
28-4	SR	4-CN	F	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClFN <sub>2</sub> O	331.09	331.2
28-5	RS/SR	2-Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
28-6	RS/SR	4-F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
28-7	RS/SR	4-Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
28-8	SR	4-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	F	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>3</sub> S	384.08	384.0
28-9	RS/SR	3,5-diF	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.0
28-10	RR/SS	3,5-diF	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.0
28-11	RS/SR	3-F, 5-Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
28-12	RS/SR	3,5-di-CH <sub>3</sub>	F	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClFNO	334.13	334.0
28-13	RS/SR	3-F, 5-CH <sub>3</sub>	F	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>2</sub> NO	338.10	338.0
28-14	SR	3,5-diF	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO	336.15	336.0
28-15	RS	3,5-diF	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO	336.15	336.0
28-16	RR/SS	2-Cl	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.0
28-17	SR	3,5-diF	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	338.13	338.0
28-18	RS	3,5-diF	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	338.13	338.0
28-19	SR	3,5-diF	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	354.10	354.0
28-20	RS/SR	3-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	363.10	363.0
28-21	RS/SR	3-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	343.16	343.2

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
28-3	8.2	0.5
28-9	8.5	0.3
28-11	8.6	0.8
28-13	8.3	0.5
28-14	8.8	3.2
28-17	9.4	25
28-19	9	0.8

#### EJEMPLO 29

Si siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 29-1 a 29-32, que tenían la siguiente fórmula:



(VIII)

Com- Pues- to	Estereo-química	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z : [M+H] <sup>+</sup>	
					Calc.	Enc.
29-1	RS/SR	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.2
29-2	SR	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.0
29-3	RS	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.0
29-4	RS/SR	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.6
29-5	SR	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
29-6	RS	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
29-7	RS/SR	F	Br	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> BrFNO	350.05	350.0
29-8	RS/SR	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
29-9	SR	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
29-10	RS	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
29-11	RS/SR	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
29-12	RS/SR	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.2
29-13	RS	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
29-14	SR	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
29-15	RS/SR	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
29-16	SR	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
29-17	RS	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
29-18	RS/SR	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.6
29-19	SR	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
29-20	RS	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
29-21	RS/SR	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	318.12	318.2
29-22	SR	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	318.12	318.0
29-23	RS	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	318.12	318.0
29-24	SR	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	302.15	302.6
29-25	RS	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	302.15	302.2
29-26	RS/SR	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	298.17	298.2
29-27	SR	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	298.17	298.6
29-28	RS	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	298.17	298.6
29-29	RS/SR	-CN	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	313.10	313.0
29-30	RS/SR	-C(O)CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	330.12	330.0
29-31	SR	-C(O)OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	346.11	346.0
29-32	RS/SR	-C(O)CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	326.17	326.2

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET  $pK_i \geq 8$  y una SERT  $K_i$ /NET  $K_i$  correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

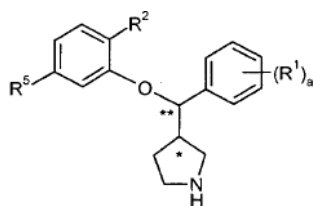
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40

Comp.	NET $pK_i$	SERT $K_i$ /NET $K_i$
29-1	8,7	4
29-2	8.9	32
29-3	8.1	0.5
29-4	8.9	1.6
29-5	9.3	16
29-6	8.4	0.3
29-7	9.1	1.6
29-8	8.8	3.2
29-9	8.9	10
29-11	8.4	0.2
29-12	8.8	2
29-13	8	0.2
29-14	9	32
29-15	8.4	1.3
29-16	8.8	7.9
29-18	8	0.1
29-19	8	0.3
29-21	8.5	1
29-22	8.6	2.5
29-24	9.0	34
29-25	8.1	0.3
29-27	8	2

EJEMPLO 30

Seguindo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 30-1 a 30-12, que tenían la siguiente fórmula:

50  
55



(VIII) en donde, a es 1 ó 2

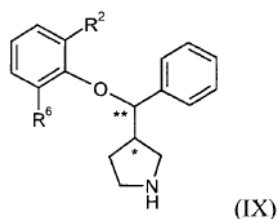
Com-Pues-to	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Encon.
30-1	RS/SR	3,5-diF	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.0
30-2	SR	3,5-diF	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.0
30-3	RS/SR	3,5-diF	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
30-4	SR	3,5-diF	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
30-5	SR	3,5-diF	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	338.13	338.0
30-6	RS	3,5-diF	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	338.13	338.0
30-7	RS/SR	2-F	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.0
30-8	RS/SR	3-F	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.0
30-9	RS/SR	3-Cl	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	352.08	352.0
30-10	RS/SR	3-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>2</sub>	332.13	332.2
30-11	RS/SR	3-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	348.13	348.2
30-12	RS/SR	3-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	402.10	402.0

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
30-1	8.9	3.2
30-2	9.1	25
30-3	8.4	0.3
30-4	8.5	2.5
30-5	9.3	79
30-6	8.3	0.4
30-9	8.1	0.6

### EJEMPLO 31

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 31-1 a 31-17, que tenían la siguiente fórmula:



ES 2 434 250 T3

Com- puesto	Estereo-química	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
					Calc.	Encon.
31-1	<i>RS/SR</i>	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.0
31-2	<i>SR</i>	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.0
31-3	<i>RS</i>	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.0
31-4	<i>SR</i>	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
31-5	<i>RS</i>	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
31-6	<i>RS</i>	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
31-7	<i>SR</i>	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.4
31-8	<i>RS/SR</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
31-9	<i>RS</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
31-10	<i>SR</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.4
31-11	<i>RS/SR</i>	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.2
31-12	<i>SR</i>	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
31-13	<i>RS</i>	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.0
31-14	<i>RS/SR</i>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO	296.19	296.2
31-15	<i>RS</i>	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	302.15	302.2
31-16	<i>SR</i>	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>2</sub>	302.15	302.2
31-17	<i>SR</i>	-C(O)OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	346.11	346.0

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

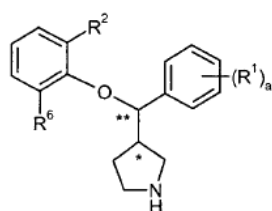
Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
31-1	9.1	20
31-2	9.4	79
31-3	8.3	1.6
31-4	9.9	40
31-5	9.2	1.3
31-6	8.8	2
31-7	9.7	5
31-8	9.3	7.9
31-9	8.9	2
31-10	9.5	16
31-11	8.7	1.3
31-12	9	1.6
31-13	8	0.6

Continuación tabla

31-15	8.7	2
31-16	9.7	79
31-17	8.5	25

EJEMPLO 32

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 32-1 a 32-27, que tenían la siguiente fórmula:



(IX'), en donde, a es 1 ó 2

Com-puesto	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fórmula	MS m/z : [M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Encon.
32-1	SR	3,5-diF	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.0
32-2	RS	3,5-diF	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.2
32-3	SR/RS	2-Cl	F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.0
32-4	SS/RR	2-Cl	F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.0
32-5	RS	3,5-diF	F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	338.13	338.0
32-6	RS/SR	2-F	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
32-7	RS/SR	2-Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
32-8	RR/SS	2-Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
32-9	RS/SR	3-Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
32-10	RS/SR	4-Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
32-11	RS/SR	4-F	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
32-12	RS/SR	3-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.0
32-13	RS/SR	3-OCH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	352.08	352.0
32-14	RS/SR	3-OCF <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	406.05	406.0
32-15	SR	3-CN	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	347.06	346.6
32-16	SR	4-CN	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	347.06	346.4
32-17	SR	3-C(O)NH <sub>2</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	365.07	365.4
32-18	SR	4-C(O)NH <sub>2</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	365.07	365.2
32-19	SR	2-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> S	400.05	400.0



Continuación tabla

5	32-20	SR	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> S	400.05	400.0
	32-21	RS/SR	3-F, 5-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	354.08	354.0
	32-22	RR/SS	3-F, 5-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	354.08	354.0
10	32-23	RS/SR	3-F, 5-Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>3</sub> FNO	374.02	374.0
	32-24	RS/SR	3,5-diF	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
	32-25	SR	3,5-diF	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
15	32-26	RR/SS	3,5-diF	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
	32-27	RS	3,5-diF	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0

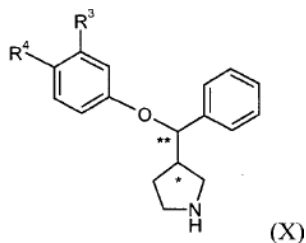
Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
32-1	9.8	50
32-2	9.4	2.5
32-3	9.2	4
32-5	8.7	1.6
32-7	8.4	0.6
32-9	8.2	1.3
32-10	8.7	1.6
32-11	9.1	4
32-12	8.3	2
32-13	8	0.3
32-15	9	13
32-16	8.8	1
32-17	8.7	2
32-18	8.1	1.3
32-21	8.9	1
32-22	8	1.6
32-23	9.2	3.2
32-24	9.4	7.9
32-25	9.7	25
32-26	8.2	1
32-27	8.9	2.5

EJEMPLO 33

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los

apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 33-1 a 33-12, que tenían la siguiente fórmula:



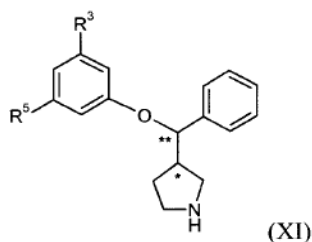
Com-puesto	Estereo-química	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
					Calc.	Encon.
33-1	<i>RS/SR</i>	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.2
33-2	<i>RS/SR</i>	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
33-3	<i>SR</i>	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
33-4	<i>RS</i>	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
33-5	<i>RS/SR</i>	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
33-6	<i>SR</i>	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
33-7	<i>RS</i>	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
33-8	<i>RS/SR</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
33-9	<i>RS/SR</i>	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	302.12	302.2
33-10	<i>SR</i>	-CF <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO	340.12	340.0
33-11	<i>RS</i>	-CF <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO	340.12	340.0
33-12	<i>RS/SR</i>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	314.17	314.2

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT Ki/NET Ki correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
33-2	8.3	0.1
33-3	8.3	0.3

**EJEMPLO 34**

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 34-1 a 34-12, que tenían la siguiente fórmula:



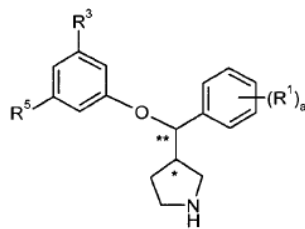
Com-puesto	Estereo-química	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
					Calc.	Encon.
34-1	<i>RS/SR</i>	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.2
34-2	<i>SR</i>	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.2
34-3	<i>RS</i>	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> NO	290.13	290.2
34-4	<i>SR</i>	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.4
34-5	<i>RS</i>	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClFNO	306.10	306.0
34-6	<i>SR</i>	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.4
34-7	<i>RS</i>	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FNO	286.15	286.2
Ej. 3	<i>RS/SR</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.2
34-8	<i>SR</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.4
Ej. 16	<i>RS</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
34-9	<i>SS</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
34-10	<i>RR</i>	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO	322.07	322.0
34-11	<i>RS/SR</i>	Cl	Br	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> BrClNO	366.02	366.0
34-12	<i>RS/SR</i>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO	282.18	282.2

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
34-1	8.2	0.5
34-2	8.1	6.3
34-3	8.3	0.2
34-4	8	0.3
34-5	8.5	0.1
Ej. 3	8.7	0.1
34-8	8.1	0.3
Ej. 16	8.9	0.1
34-11	8.6	0.1

#### EJEMPLO 35

Si siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 35-1 a 35-20, que tenían la siguiente fórmula:



(XI'), en donde, 1 es 1 ó 2

Com-puesto	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Enc.
35-1	<i>RR/SS</i>	2-Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
35-2	<i>SR/RS</i>	2-Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
35-3	<i>RS/SR</i>	2-Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
35-4	<i>RR/SS</i>	2-Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
35-5	<i>RS/SR</i>	3-Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
35-6	<i>RS/SR</i>	4-Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
35-7	<i>RS/SR</i>	2-F	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
35-8	<i>RS/SR</i>	3-F	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
35-9	<i>RS/SR</i>	4-F	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
35-10	<i>RS/SR</i>	2-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.0
35-11	<i>RS/SR</i>	3-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.0
35-12	<i>RS/SR</i>	4-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.0
35-13	<i>RS/SR</i>	3-OCH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	352.08	352.0
35-14	<i>RS/SR</i>	3,5-diF	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
35-15	<i>RR/SS</i>	3,5-diF	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
35-16	<i>SR</i>	3,5-diF	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
35-17	<i>RS</i>	3,5-diF	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
35-18	<i>RS/SR</i>	3-F,5-Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>3</sub> FNO	374.02	374.0
35-19	<i>RS/SR</i>	3-F,5-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	354.08	354.0
35-20	<i>RR/SS</i>	3-F,5-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	354.08	354.0

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

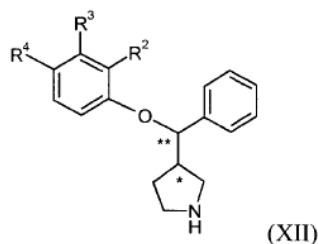
Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
35-3	8.5	0.1
35-9	8.1	0.1
35-12	8.1	0.1
35-14	8.7	0.3
35-16	8	0.5

Continuación tabla

35-17	8.8	0.2
35-18	8.3	0.5
35-19	8.2	0.4

## EJEMPLO 36

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 36-1 a 36-11 que tenían la siguiente fórmula:



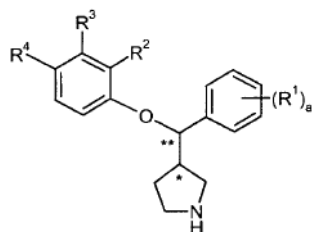
Com- puesto	Estereo-química	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Encon.
36-1	SR	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
36-2	RS	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
36-3	SR	F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
36-4	SR	F	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
36-5	SR	F	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO	304.14	304.4
36-6	RS	F	F	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO	304.14	304.4
36-7	SR	F	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO	304.14	304.2
36-8	RS	F	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO	304.14	304.2
36-9	SR	F	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.2
36-10	SR	Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
36-11	SR	-C(O)-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	364.08	364.0

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
36-1	8.2	0.8
36-3	8.2	0.1
36-5	8.9	0.5
36-10	8.5	0.1
36-7	8.3	0.3

EJEMPLO 37

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 37-1 y 37-4, que tenían la siguiente fórmula:



15 (XI'), en donde, a es 1 ó 2

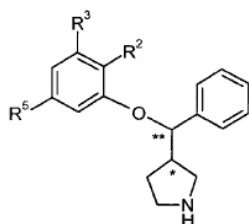
Com-pues-to	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
							Calc.	Encon.
37-1	SR	3,5-di-F	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO	344.10	344.0
37-2	RS	3,5-di-F	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO	344.10	344.0
37-3	SR/RS	2-Cl	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.0
37-4	RR/SS	2-Cl	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.0

25 Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, el compuesto listado en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibe una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
37-1	8,3	4

30 EJEMPLO 38

35 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 38-1 a 38-18, que tenían la siguiente fórmula:



(XIII)

Com-pues-to	Estereo-química	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Encon.
38-1	RS	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
38-2	SR	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
38-3	SR	F	Cl	-CF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>4</sub> NO	374.09	374.0
38-4	RS	F	Cl	-CF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>4</sub> NO	374.09	374.0

Continuación tabla

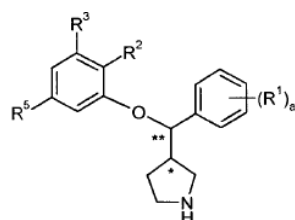
5	38-5	RS/SR	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
	38-6	RS	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.4
	38-7	SR	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.4
	38-8	SS	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.4
10	38-9	RR	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.4
	38-10	SR	Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.2
	38-11	RS	Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.1
15	Ej. 8-1	SR	Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.4
	Ej. 8-2	RS	Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.6
	38-12	SR	-OCH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	319.6
20	38-13	RS	-OCH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	319.6
	38-14	SR	-OCH <sub>3</sub>	F	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.8
	38-15	RS	-OCH <sub>3</sub>	F	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.8
25	38-16	SR	-OCH <sub>3</sub>	Cl	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.8
	38-17	RS	-OCH <sub>3</sub>	Cl	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.8
	38-18	SR	-C(O)-CH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	332.14	332.2

30 Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> /NET K <sub>i</sub>
38-1	8.3	0.2
38-2	8.8	10
38-5	8.7	0.1
38-6	8.7	0.1
38-7	8.4	0.2
38-10	8.1	0.5
Ej. 8-1	8.7	2.5
38-12	8.3	5

50 EJEMPLO 39

55 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 39-1 a 39-7, que tenían la siguiente fórmula:



(XIII') en donde, a es 1 ó 2

60

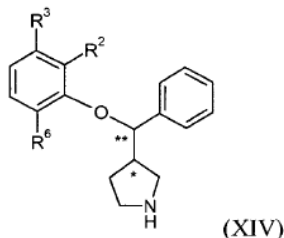
Compuesto	Estereoquímica	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
							Calc.	Encon.
39-1	RR/SS	2-Cl	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.0
39-2	SR/RS	2-Cl	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.0
39-3	RS	3,5-di-F	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO	344.10	344.0
39-4	RS/SR	2-Cl	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>4</sub> NO	389.99	390.0
39-5	RS/SR	3,5-di-F	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO	392.01	392.4
39-6	SR	3,5-di-F	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO	392.01	392.0
39-7	RS/SR	4-Cl	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>4</sub> NO	389.99	390.6

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT Ki/NET Ki correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
39-2	8,2	0,6
39-3	8,2	0,4
39-4	8,4	01
39-5	8,5	0,2

EJEMPLO 40

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 40-1 a 40-37, que tenían la siguiente fórmula:



Compuesto	Estereoquímica	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Encon.
40-1	RS	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.6
40-2	RS/SR	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.6
40-3	SR	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.6
40-4	SR	F	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.2
40-5	RS	F	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.2
40-6	SR	F	-OCH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.0
40-7	SR	F	F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.0
40-8	RS	F	F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	319.8



Continuación tabla

5	40-9	RS	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.4
	40-10	RS/SR	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.4
	40-11	SR	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.4
	40-12	SR	Cl	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.2
10	40-13	RS	Cl	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.2
	40-14	RS	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.6
	40-15	RS/SR	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
15	40-16	SR	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.6
	40-17	SR	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.1
	40-18	RS	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.1
	40-19	SR	Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
20	Ej. 14	RS	Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
	40-20	SS	Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
	40-21	RR	Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
25	40-22	SR	Cl	F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.8
	40-23	RS	Cl	F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.8
	40-24	RS	F	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO	304.14	304.2
30	40-25	RS/SR	F	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO	304.14	304.0
	40-26	SR	F	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO	304.14	304.2
	40-27	SR	F	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO	320.11	320.0
35	40-28	RS	F	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO	320.11	320.0
	40-29	RS	Cl	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO	320.11	320.0
	Ej. 13	SR	Cl	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO	320.11	319.8
40	40-30	RR	Cl	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO	320.11	320.0
	40-31	RS	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	337.2
	40-32	RS/SR	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.0
45	40-33	SR	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	337.0
	40-34	SS	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	337.0
	40-35	SR	Cl	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.0
50	40-36	SR	-C(O)-CH <sub>3</sub>	Cl	-CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>2</sub>	344.13	344.2
	40-37	SR	-C(O)-OCH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	380.07	380.0

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT Ki/NET Ki correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
40-1	8.7	0.8
40-2	9.3	5
40-3	9.6	63

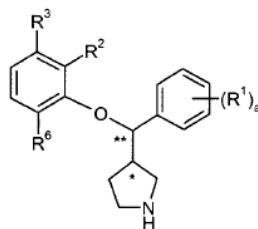
Continuación tabla

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

40-4	9.2	6.3
40-6	9	5
40-8	9.0	1
40-9	9.4	0.4
40-10	9.5	0.5
40-11	9.5	1
40-12	9.6	1.3
40-13	9.7	0.3
40-14	9.3	0.4
40-15	9.6	1.3
40-16	9.8	10
40-17	9.5	3.2
40-18	9.3	0.5
40-19	9.7	6.3
Ej. 14	9.5	0.4
40-20	8.5	0.1
40-21	8.4	0.2
40-22	9.2	13
40-23	8.5	0.1
40-24	8.8	0.4
40-25	9.3	2
40-26	9.6	20
40-27	9.6	5
40-28	9.1	0.4
40-29	9.7	0.4
Ej. 13	9.6	1.3
40-30	8.3	0.1
40-31	9.1	0.6

EJEMPLO 41

Seguendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 41-1 a 41-39, que tenían la siguiente fórmula:



(XIV'), en donde, a, es 1 ó 2

60  
65

ES 2 434 250 T3

Com- pues- to	Estereo- química	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>		
							Calc.	Enc.	
	41-1	SR	3,5-diF	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO	344.10	344.0
	41-2	RS	3,5-diF	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO	344.10	344.0
5	41-3	SR	3,5-diF	F	F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	356.12	355.3
	41-4	RS	3,5-diF	F	F	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	356.12	356.0
	41-5	SR	3,5-diF	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>4</sub> NO	360.07	360.0
10	41-6	RS	3,5-diF	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>4</sub> NO	360.07	360.0
	41-7	RS	3,5-diF	F	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO	340.12	340.2
	41-8	SR	3,5-diF	F	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO	356.10	356.0
	41-9	RS	3,5-diF	F	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO	356.10	356.0
15	41-10	RS/SR	2-Cl	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>4</sub> NO	389.99	390.8
	41-11	RS/SR	3,5-diF	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO	392.01	392.4
	41-12	RS	3,5-diF	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO	392.01	392.0
20	41-13	SR	3,5-diF	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO	392.01	392.0
	41-14	SR	3-CN	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	361.08	361.4
	41-15	SR	4-CN	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	361.08	361.4
25	41-16	SR	3-CH <sub>2</sub> OH	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	366.10	366.2
	41-17	SS	3-CH <sub>2</sub> OH	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	366.10	366.2
	41-18	RS/SR	2-Cl	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> NO	370.05	370.0
30	41-19	RS/SR	4-Cl	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> NO	370.05	370.0
	41-20	SR	2-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> S	414.06	414.0
	41-21	SR	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> S	414.06	414.0
35	41-22	RR/SS	3-F, 5-CH <sub>3</sub>	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	368.09	368.0
	41-23	RS/SR	3-F, 5-CH <sub>3</sub>	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	368.09	368.0
	41-24	RS/SR	3-F,5-Cl	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>3</sub> FNO	388.04	388.0
40	41-25	RR/SS	3,5-diF	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	372.07	372.0
	41-26	RS/SR	3,5-diF	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	372.07	372.0
	41-27	SR	3,5-diF	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	372.07	372.0
	41-28	SR	3,5-diF	Cl	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO	356.10	356.0
45	41-29	RS	3,5-diF	Cl	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO	356.10	356.0
	41-30	SR	3,5-diF	Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>4</sub> NO	360.07	360.0
	41-31	RS	3,5-diF	Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>4</sub> NO	360.07	360.0
50	41-32	SR	3-CN	Cl	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	349.08	349.0
	41-33	RS	3-CN	Cl	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	349.08	349.2
	41-34	RR	3-CN	Cl	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	349.08	349.0
	41-35	SS	3-CN	Cl	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	349.08	349.0
55	41-36	SR	3-C(O)-NH <sub>2</sub>	Cl	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	367.09	367.2
	41-37	SS	3-C(O)NH <sub>2</sub>	Cl	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	367.09	367.2
	41-38	RS	3-C(O)-NH <sub>2</sub>	Cl	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	367.09	367.2
	41-39	RR	3-C(O)-NH <sub>2</sub>	Cl	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	367.09	367.2

60

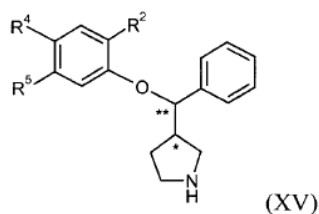
## ES 2 434 250 T3

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET  $pK_i \geq 8$  y una SERT  $K_i$ /NET  $K_i$  correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

	Comp.	NET $pK_i$	SERT $K_i$ / NET $K_i$
5	41-1	9.6	100
	41-2	8.6	1
	41-4	9	1
10	41-5	9.7	50
	41-6	9.3	1
15	41-7	9	1.3
	41-8	9.4	7.9
	41-9	9.1	0.8
20	41-10	8.8	0.2
	41-11	9.4	0.8
	41-12	9.2	0.3
25	41-13	9.4	2
	41-14	9.2	7.9
	41-15	9	0.6
30	41-17	9	5
	41-18	8.8	0.4
	41-19	8.9	0.6
35	41-22	8	0.3
	41-23	8.8	0.5
40	41-24	9	1
	41-25	8.2	0.2
	41-26	9.3	1.3
45	41-27	9.1	0.8
	41-28	9.5	6.3
	41-29	9.6	0.5
50	41-30	9.7	32
	41-31	9.6	0.6
	41-32	9.4	40
55	41-33	9.1	0.4
	41-34	8.1	0.8
	41-36	9	7.9
60	41-38	8	0.1

EJEMPLO 42

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 42-1 a 42-10, que tenían la siguiente fórmula:



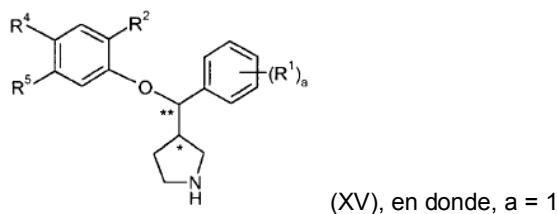
Com-pues-to	Estereo-química	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Encon.
42-1	SR	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
42-2	RS	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
42-3	SR	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.1
42-4	SR	Cl	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO	320.11	320.2
42-5	RS	Cl	-CH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO	320.11	320.1
42-6	SR	Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClNO	316.14	316.4
42-7	RS	Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClNO	316.14	316.2
42-8	SR	-OCH <sub>3</sub>	Cl	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.8
42-9	RS	-OCH <sub>3</sub>	Cl	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>2</sub>	336.11	336.8
42-10	SR	-C(O)CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>2</sub>	344.13	344.2

35 Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
42-1	8,1	1,6
42-4	8,6	0,5
42-8	8,9	0,4

EJEMPLO 43

45 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 43-1 y 43-2, que tenían la siguiente fórmula:



Com-pues-to	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
							Calc.	Enc..
43-1	SR	3,5-diF	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO	344.10	344.0
43-2	SR	3,5-diF	-OCH <sub>3</sub>	Cl	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	372.09	372.0

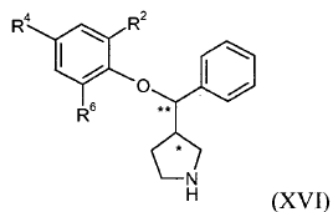
5 Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

10

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
43,1	8,7	32
43,2	8,7	1,3

EJEMPLO 44

15 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 44-1 a 44-29, que tenían la siguiente fórmula:



25

Com-pues-to	Estereo-química	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Enc.
44-1	RS	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
Ej.12	SR	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
44-2	SS	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
44-3	RR	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
44-4	SR	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> NO	318.16	318.0
44-5	RS	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> NO	318.16	318.0
44-6	SR	-C(O)CH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	332.14	332.4
44-7	RS	-C(O)CH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	332.14	332.6
44-8	RS/SR	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.4
44-9	SR	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
44-10	RS	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> NO	324.09	324.0
44-11	SR	F	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.2
44-12	RS	F	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.2
44-13	RS/SR	F	Cl	Br	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrClFNO	384.01	384.0

30

35

40

45

50

Continuación tabla

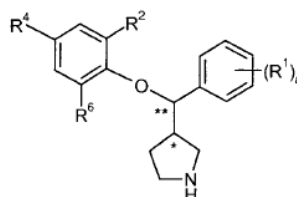
5	44-14	RS/SR	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	356.03	356.0
	44-15	SR	F	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.2
	44-16	RS	F	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.3
	44-17	SR	Cl	Cl	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.4
10	44-18	RS	Cl	Cl	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.4
	44-19	RR/SS	Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.2
	44-20	RS/SR	Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.2
15	44-21	SR	Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
	44-22	RS	Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FNO	340.06	340.0
	44-23	SR	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.4
20	44-24	RS	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.4
	44-25	RS/SR	Br	F	Br	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Br <sub>2</sub> FNO	427.96	428.0
	44-26	RS/SR	-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO	336.08	336.0
25	44-27	RS/SR	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO	296.19	296.2
	44-28	SR	-C(O)-OCH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	348.13	348.2
	44-29	RS	-C(O)-OCH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	348.13	348.0

30 Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
Ej. 14	8.7	4
44-4	9.2	0.3
44-6	8.8	13
44-8	8.4	0.1
44-9	8.6	0.1
44-15	9.1	0.2
44-21	8.2	0.5
44-28	9	2.5

50 EJEMPLO 45

55 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 45-1 a 45-11, que tenían la siguiente fórmula:



(XIV'), en donde, a es 1 ó 2

60

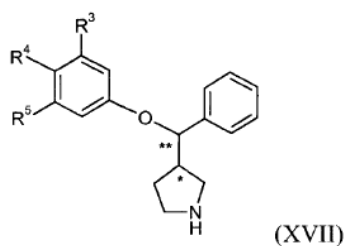
Com-pues-to	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
							Calc.	Enc.
45-1	SR	3,5-diF	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO	344.10	344.0
45-2	RS	3,5-diF	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO	344.10	344.0
45-3	SR	3-CN	F	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	333.11	333.2
45-4	SR	4-CN	F	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	333.11	333.2
45-5	SR	3-C(O)-NH <sub>2</sub>	F	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	351.12	351.6
45-6	SR	4-C(O)-NH <sub>2</sub>	F	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	351.12	351.6
45-7	SR	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> S	386.10	386.2
45-8	RS/SR	2-Cl	F	Cl	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
45-9	RS/SR	2-Cl	Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>3</sub> FNO	374.02	373.6
45-10	SR	3,5-diF	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	372.07	372.0
45-11	RS	3,5-diF	Cl	-CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	372.07	372.0

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT Ki/NET Ki correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
45-1	8,4	7,9
45-3	8	3,2
45-5	8,1	3,2

**EJEMPLO 46**

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 46-1 a 46-5, que tenían la siguiente fórmula:



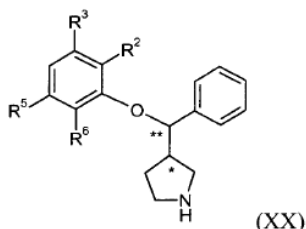
Com-pues-to	Estereo-química	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
						Calc.	Encon.
46-1	SR	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
46-2	RS	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	308.12	308.0
46-3	SR	-CH <sub>3</sub>	Cl	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClNO	316.14	316.0
46-4	RS	-CH <sub>3</sub>	Cl	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClNO	316.14	316.2
46-5	RS	F	-OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	320.14	320.2



Los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET.

EJEMPLO 47

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 47-1 a 47-7, que tenían la siguiente fórmula:



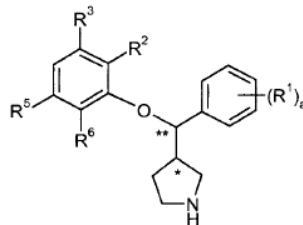
Com-pues-to	Estereo-química	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
							Calc.	Enc.
47-1	RS/SR	F	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> NO	326.11	326.0
47-2	SR	F	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> NO	326.11	326.0
47-3	RS	F	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> NO	326.11	326.0
47-4	SS	F	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> NO	326.11	326.0
47-5	RR	F	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> NO	326.11	326.0
47-6	SR	Cl	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.4
47-7	RS	Cl	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO	342.08	342.2
Ej. 10-1	RSISR	Cl	F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
Ej. 11	SR	Cl	F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.2
47-8	SS	Cl	F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
47-9	RR	Cl	F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.0
47-10	RS	Cl	F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO	358.05	358.2
Ej. 10-2	RS/SR	Cl	Cl	Cl	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>4</sub> NO	389.99	390.0
47-11	RS/SR	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO	310.21	310.2

Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
47-1	9,2	4
47-2	9,4	40
47-3	8,8	1
47-4	8,2	0,5
6,347-6	9,4	6,3
47-7	9,3	0,4
Ej. 10-1	9,2	1,3
Ej.11	9,4	3,2
47-8	8,2	0,2
Ej. 10	9,2	0,5
Ej.10-2	8,9	0,1

EJEMPLO 48

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 48-1 a 48-12, que tenían la siguiente fórmula:



(XX'), en donde, a, es 1 ó 2

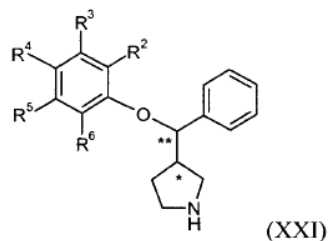
Com-pues-to	Estereo-química	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
								Calc.	Enc.
48-1	RS/SR	3,5-diF	Cl	F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>4</sub> NO	394.03	394.0
48-2	SR	3,5-diF	Cl	F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>4</sub> NO	394.03	394.0
48-3	RS	3,5-diF	Cl	F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>4</sub> NO	394.03	394.0
48-4	RS/SR	2-Cl	Cl	F	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO	392.01	392.0
48-5	SS	3-COOH	Cl	F	F	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	402.04	402.4
48-6	SS	3-CHO	Cl	F	F	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	386.04	386.2
48-7	SS	3-C (O)-OCH <sub>3</sub>	Cl	F	F	Cl	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	416.06	416.2
48-8	SS	3-C(O)-O- CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	F	F	Cl	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	430.07	430.1
48-9	SS	3-CH <sub>2</sub> -NH (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	Cl	F	F	Cl	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	415.11	415.0
48-10	SS	3-CH <sub>2</sub> -N (CH <sub>3</sub> ) (CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	Cl	F	F	Cl	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	429.12	429.0
48-11	SS	3-C (O)-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	F	F	Cl	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	429.09	429.2
48-12	SS	3-C(O)-N (CH <sub>3</sub> ) CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	F	F	Cl	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	443.10	443.2

45 Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub>≥8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
48-1	9,3	2
48-2	9,4	10
48-3	9,6	2
48-4	8,1	0,2

EJEMPLO 49

50 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, y sustituyendo los apropiados materiales de partida y reactivos, se prepararon, también, los compuestos 49-1 y 49-8, que tenían la siguiente fórmula:



15

Com-pues-to	Estereo-química	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Fórmula	MS m/z :[M+H] <sup>+</sup>	
								Calc.	Enc.
49-1	SR	F	F	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO	344.10	344.0
49-2	RS	F	F	F	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO	344.10	344.0
49-3	SR	F	F	-CF <sub>3</sub>	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>7</sub> NO	394.10	394.0
49-4	RS	F	F	-CF <sub>3</sub>	F	F	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>7</sub> NO	394.10	394.0
49-5	RS	F	F	Cl	F	F	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>4</sub> NO	360.07	360.0
49-6	SR	Cl	F	Cl	F	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO	392.01	392.0
49-7	SR	-C(O)-CH <sub>3</sub>	F	F	F	F	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	368.12	368.0
49-8	SR	-C (O)-OCH <sub>3</sub>	F	F	F	F	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	384.11	384.0

20

25

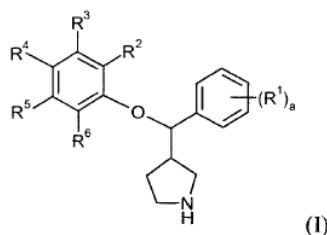
Mientras que, todos los compuestos mencionados anteriormente, arriba, exhibían afinidad para ambos, SERT y NET, los compuestos listados en la tabla que se facilita abajo, a continuación, exhibían una NET pK<sub>i</sub> ≥ 8 y una SERT K<sub>i</sub>/NET K<sub>i</sub> correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1-100.

30

Comp.	NET pK <sub>i</sub>	SERT K <sub>i</sub> / NET K <sub>i</sub>
49-1	8,4	2,5
49-2	8	0,2
48-8	8,5	0,4

## REIVINDICACIONES

1.- un compuesto de la fórmula I:



en donde,

a, es un número de 0 a 5;

cada  $R^1$ , se selecciona, de una forma independiente, entre halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquinilo  $C_{2-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo, -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo, -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, -CN, -alquilen  $C_{0-2}$ -COOH, -CHO, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , -CH<sub>2</sub>SH, -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -S-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -alquilen  $C_{0-1}$ -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -NO<sub>2</sub>;

$R^2$  a  $R^6$ , se seleccionan, de una forma independiente, entre H, halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquinilo  $C_{2-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo, -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo, -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, -CN, -alquilen  $C_{0-2}$ -COOH, -CHO, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , -CH<sub>2</sub>SH, -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-4}$ -S-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ , -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -alquilen  $C_{0-1}$ -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -NO<sub>2</sub>;

$R^a$  y  $R^b$  son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, H ó alquilo  $C_{1-4}$ ;

cada alquilo, en  $R^1$  a  $R^6$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; y cada fenilo, en  $R^1$  a  $R^6$ , se encuentra opcionalmente sustituida con 1 ó 2 grupos independientemente seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  ó -O-alquilo  $C_{1-6}$ ;

o una sal de éstos, farmacéuticamente aceptable.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, a, es 0, 1 ó

3.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, a es 1; y  $R^1$  es halo, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, -CN, -alquilen  $C_{0-2}$ -COOH, -CHO, -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$  ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; ó

a es 2; y cada  $R^1$  es, de una forma independiente, halo, -alquilo- $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, ó -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ .

4.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^2$  es: H; halo; -alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; -O-alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 átomos de halo; -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo; -alquilen  $C_{0-6}$ -OH; -CN; -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ ; -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ ; -S-alquilo  $C_{1-6}$ ; -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ; ó -NO<sub>2</sub>.

5.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^3$  es: H; halo; -alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; -O-alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo, opcionalmente sustituido con 1 grupo halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , u -O-alquilo  $C_{1-6}$ ; ó -NO<sub>2</sub>.

6.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^4$  es: H; halo; -alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; -O-alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo; -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenil; -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ; -C(O)NH<sub>2</sub>; ó -NO<sub>2</sub>.

7.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^5$  es H, halo, ó -alquilo  $C_{1-6}$ .

8.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^6$  es H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , u -O-alquilo  $C_{1-6}$ .

9.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^2$  a  $R^6$  son H; ó en donde,  $R^2$ , es una porción no hidrógeno, y  $R^3$  a  $R^6$  son H; ó en donde,  $R^3$ , es una porción no hidrógeno, y  $R^2$  y  $R^4$  a  $R^6$ , son H; ó en donde,  $R^4$ , es una porción no hidrógeno, y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , y  $R^6$ , son H.

10.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,

(i)  $R^2$  a  $R^6$ , son H; a es 0, ó a es 1 y,  $R^1$  es halo, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, ó -CHO; ó

(ii)  $R^3$  a  $R^6$  son H; a s 0; y  $R^2$  es: halo, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{0-1}$ -fenilo, -O-alquilen  $C_{0-3}$ -fenilo, -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ , ó -NO<sub>2</sub>; en donde, cada alquilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, y cada fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos, seleccionados, de una forma independiente, entre halo; ó

a es 1 ó 2; y, cada  $R^1$  es, de una forma independiente, halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -alquilen  $C_{0-6}$ -OH, -CN, -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ,

ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; y R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -alquilen C<sub>0-1</sub>-fenilo; ó

(iii) R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> a R<sup>6</sup>, son H; a es 0; y R<sup>3</sup> es: halo;- C<sub>1-6</sub>alquil opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor;- O-alquilen C<sub>0-3</sub>-fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O- alquilo C<sub>1-6</sub>; ó -NO<sub>2</sub>; ó

5 a es 1; y R<sup>1</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; y R<sup>3</sup> es halo; ó a es 2; y R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo ó -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>3</sup> es halo; ó

(iv) R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son H; a es 0; y R<sup>4</sup> es halo; -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; -alquilen C<sub>0-1</sub>-fenilo; -O-alquilen C<sub>0-3</sub>-fenilo;-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; ó

10 a es 1; y R<sup>1</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O- alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; y R<sup>4</sup> es halo.

11.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, son porciones no hidrógeno y, R<sup>4</sup> a R<sup>6</sup>, son H; ó en donde, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son porciones no hidrógeno, y R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son H; ó en donde, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>, son H; ó en donde, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, son H; ó en donde, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son H; ó en donde, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>, son H.

12.- El compuesto de la reivindicación 11, en donde,

(i) R<sup>4</sup> a R<sup>6</sup>, son H; a es 0; y R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O- alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>3</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilen C<sub>0-3</sub>-fenil; ó a es 1; y R<sup>1</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, de una forma independiente, halo; ó

a es 2; y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo ó -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, de una forma independiente, halo; ó

(ii) R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son H; a es 0; y R<sup>2</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -NO<sub>2</sub>; y R<sup>4</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -NO<sub>2</sub>; ó

25 a es 1 ó 2; y, cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, ó -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son, de una forma independiente, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O- C<sub>1-6</sub>alquilo, ó -NO<sub>2</sub>; ó

(iii) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>, son H; a es 0; y R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, ó -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>5</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

30 a es 1 ó 2; y, cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; R<sup>2</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>5</sup> es halo; ó

(iv) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, son H; a es 0; y R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

a es 1 ó 2; y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, -CN, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es halo; y R<sup>6</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

35 (v) R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son H; a es 0; y R<sup>3</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>4</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

(vi) R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son H; a es 0; y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son, de una forma independiente, halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

a es 1 ó 2; y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son, de una forma independiente, halo.

40 13.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son H; ó en donde, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>, son H; ó en donde, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>6</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, son H; ó en donde, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup>, son H; ó en donde, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, son H; ó en donde, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup>, son H.

14.- El compuesto de la reivindicación 13, en donde,

(i) R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son H; a es 0; y R<sup>2</sup>, es halo ó -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>4</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

50 a es 1 ó 2; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son, de una forma independiente, halo; ó

(ii) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, son H; a es 0; y R<sup>2</sup> es halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es halo; y R<sup>5</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; ó

a es 1 ó 2; y cada R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son, de una forma independiente, halo; ó

55 (iii) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, son H; a es 0; y R<sup>2</sup> es halo ó -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

a es 1 ó 2; cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>- OH, -CN, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es halo; R<sup>3</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

(iv) R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, son H; a es 0; y R<sup>2</sup> es halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>5</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

60 a es 2; y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo; y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son, de una forma independiente, halo u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

(v) R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, son H; a es 0; y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup> son, de una forma independiente, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> ó -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó

a es 1 ó 2; y cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, -CN, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>,

son H; y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup> son, de una forma independiente, halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó  
(vi) R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup>, son H; a es 0; y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, son Halo, y R<sup>4</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>.

5 15.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>6</sup> es H; ó en donde, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>6</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>5</sup> es H; ó en donde, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, son porciones no hidrógeno, y R<sup>4</sup> es H.

10 16.- El compuesto de la reivindicación 15, en donde, R<sup>4</sup> es H; a es 0; y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son, de una forma independiente, halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; ó a es 1 ó 2; y, cada R<sup>1</sup> es, de una forma independiente, halo, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -CHO, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, ó -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son, de una forma independiente, halo.

17.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, son porciones no hidrógeno.

15 18.- El compuesto de la reivindicación 17, en donde, a es 0; R<sup>2</sup> es halo, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son, de una forma independiente, halo; y R<sup>4</sup> es halo ó -alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor.

20 19.- Una composición farmacéutica, la cual comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un portador farmacéuticamente aceptable, y que, opcionalmente, comprende un segundo agente activo, seleccionado entre agentes anti-Alzheimer, agentes anticonvulsivos, agentes antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores duales de la recaptación de serotonina-norepinefrina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agentes opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueantes del canal de sodio, simpatolíticos, y combinaciones de éstos.

25 20.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso como medicamento.

30 21.- Un compuesto de la reivindicación 20, para su uso en el tratamiento de un trastorno del dolor, un trastorno depresivo, un trastorno afectivo, un 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.

35 22.- Un compuesto de la reivindicación 21, para su uso en el tratamiento del trastorno del dolor, en donde, el trastorno del dolor, es dolor neuropático o fibromialgia.

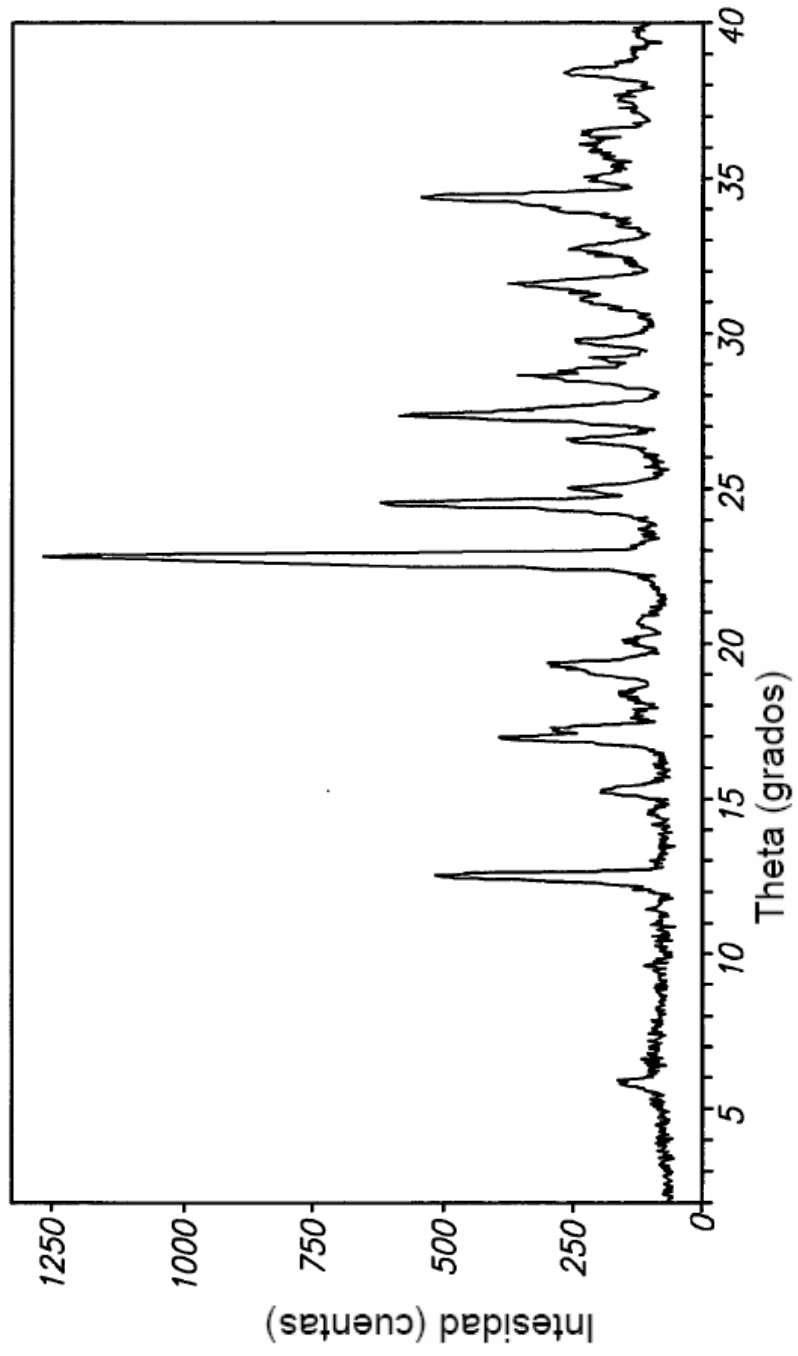


Fig. 1

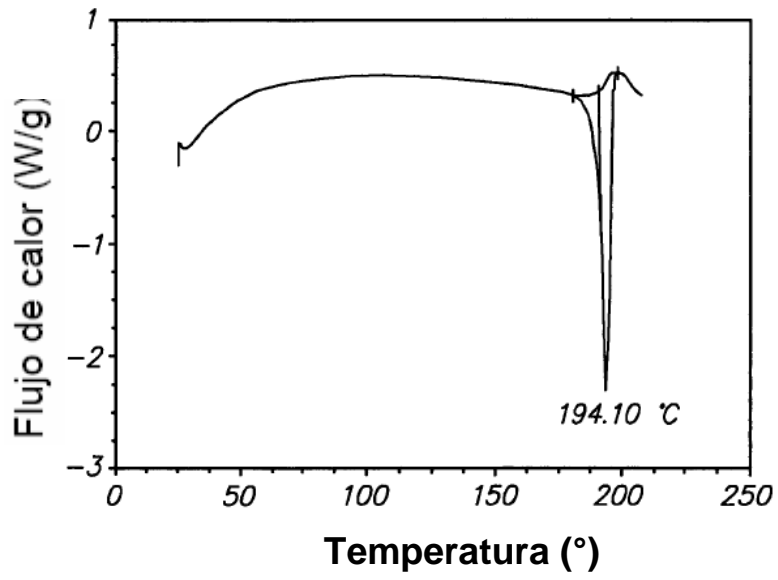


Fig. 2

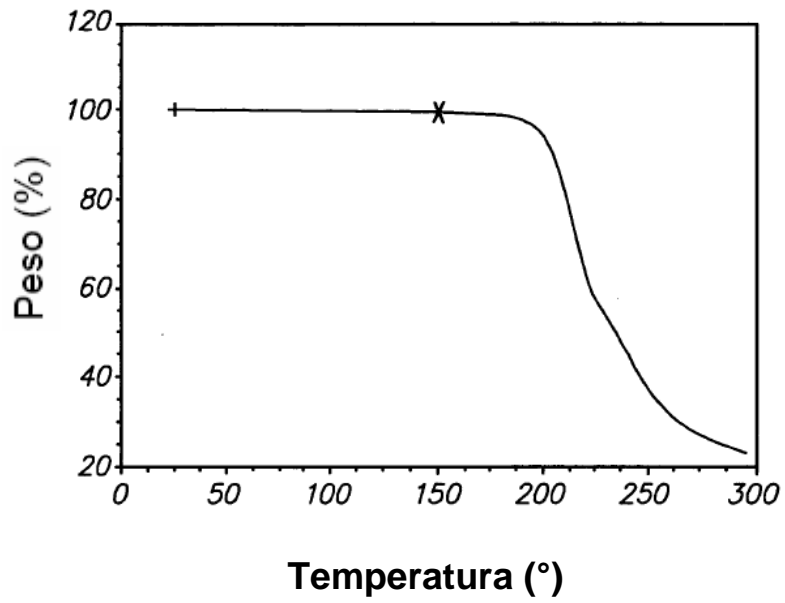


Fig. 3



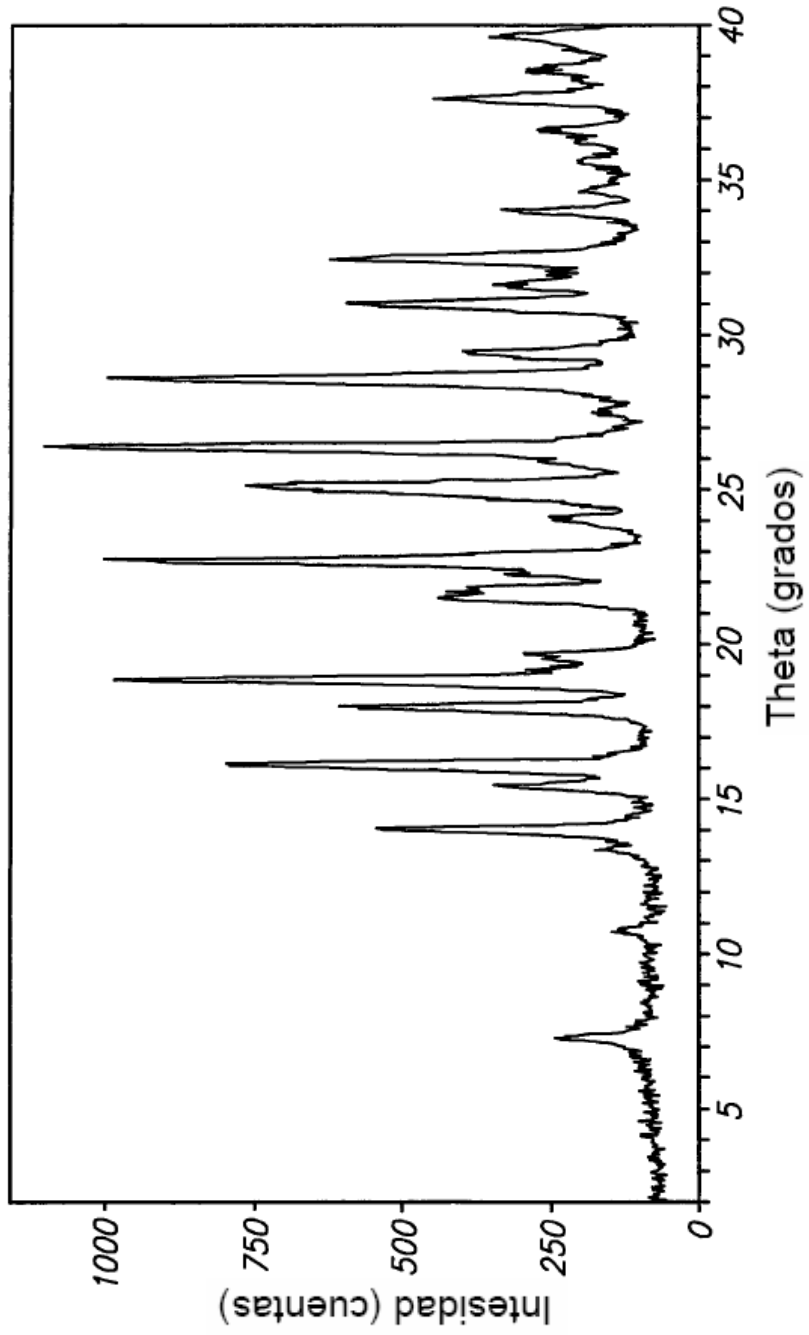


Fig. 4

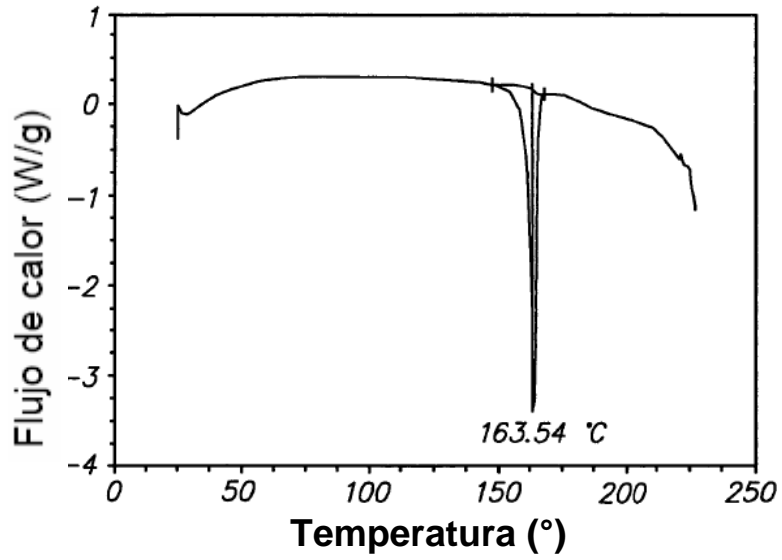


Fig. 5

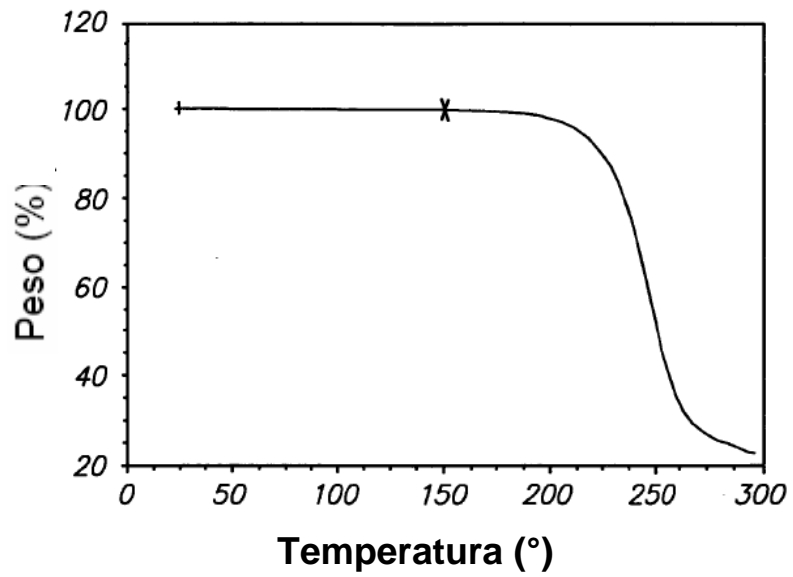


Fig. 6

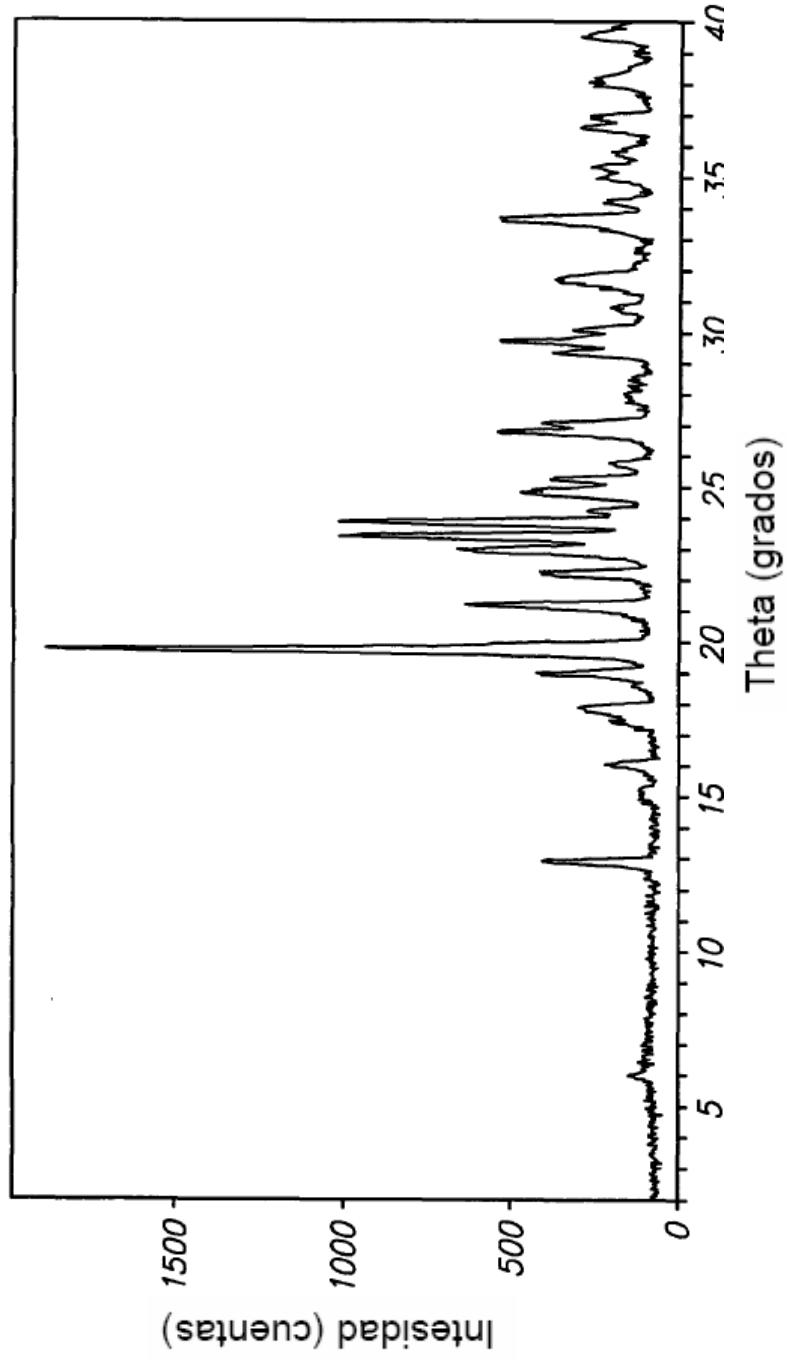


Fig. 7

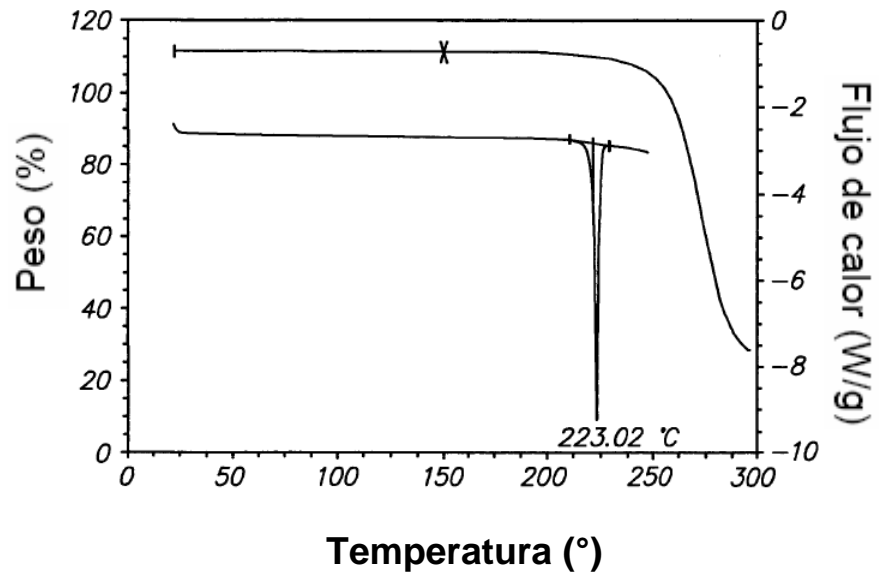


Fig. 8